I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enerzair Breezhaler 114 mikrogrammi/46 mikrogrammi/136 mikrogrammi inhalatsioonipulber kõvakapslites

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 150 µg indakaterooli (*indacaterolum*) (atsetaadina), 63 µg glükopürrooniumbromiidi, mis vastab 50 µg glükopürrooniumile (*glycopyrronium*), ja 160 µg mometasoonfuroaati (*mometasoni furoas*).

Üks inhaleeritav annus (annus, mis väljutatakse inhalaatori huulikust) sisaldab 114 µg indakaterooli (atsetaadina), 58 µg glükopürrooniumbromiidi, mis vastab 46 µg glükopürrooniumile, ja 136 µg mometasoonfuroaati.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks kapsel sisaldab 25 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsioonipulber kõvakapslis (inhalatsioonipulber).

Rohelise läbipaistva kaane ja värvitu läbipaistva korpusega kapslid, mis sisaldavad valget pulbrit. Kapslikorpusele on kahe musta joone kohale musta tindiga trükitud toote kood „IGM150-50-160” ning kapslikaanele on musta tindiga trükitud toote logo, mida ümbritseb must joon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Enerzair Breezhaler on näidustatud astma säilitusraviks täiskasvanud patsientidele, kes pikatoimelise beeta-2-adrenomimeetikumi ja suures annuses inhaleeritava kortikosteroidi kombineeritud kasutamisel säilitusravina ei ole saavutanud piisavat kontrolli astmanähtude üle ning kellel on eelneva aasta jooksul esinenud üks või rohkem astma ägenemist.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitatav annus on ühe kapsli sisu inhalatsioon üks kord ööpäevas.

Maksimaalne soovitatav annus on 114 µg/46 µg/136 µg üks kord ööpäevas.

Ravimit on soovitatav kasutada iga päev samal kellaajal. Ravimi manustamiseks võib valida ükskõik millise kellaaja. Kui annus jääb manustamata, tuleb see inhaleerida niipea kui võimalik. Patsiente tuleb juhendada, et nad ei manustaks üle ühe annuse ööpäevas.

Patsientide erirühmad
Eakad
Eakatel patsientidel (65-aastased või vanemad) ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus
Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega või dialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel tuleb ravimit kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus
Kerge või mõõduka maksakahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta raske maksakahjustusega patsientidel, seetõttu tuleb nendel patsientidel ravimit kasutada ainult juhul kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku riski (vt lõik 5.2).

Lapsed
Enerzair Breezhaleri ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult inhalatsiooniks. Kapsleid ei tohi alla neelata.

Kapslite manustamiseks tohib kasutada ainult inhalaatorit (vt lõik 6.6), mida saadakse iga uue retseptiga.

Patsientidele tuleb õpetada ravimi õiget manustamist. Kui hingamise paranemist ei toimu, tuleb patsiendilt küsida, kas ta neelab või inhaleerib ravimit.

Kapsel tuleb blistrist välja võtta alles vahetult enne kasutamist.

Pärast inhalatsiooni tuleb suud veega loputada ilma vett alla neelamata (vt lõigud 4.4 ja 6.6).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

Teave patsientidele, kes kasutavad Enerzair Breezhaleri andurit
Pakend võib sisaldada elektroonilist andurit inhalaatori põhja külge kinnitamiseks.

Andur ja mobiilirakendus ei ole vajalikud ravimi manustamiseks patsiendile. Andur ja rakendus ei kontrolli ega mõjuta ravimi manustamist inhalaatorist.

Raviarst arutab patsiendiga, kas anduri ja rakenduse kasutamine on vajalik.

Üksikasjalike juhiste saamiseks anduri ja rakenduse kasutamise kohta lugege anduri pakendis ja rakenduses olevat kasutusjuhendit.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Haiguse süvenemine

Ravimit ei tohi kasutada ägedate astmanähtude, kaasa arvatud ägedate bronhospasmi hoogude raviks; sellisel juhul tuleb kasutada lühitoimelist bronhodilataatorit. Lühitoimeliste bronhodilataatorite suurenenud kasutamine sümptomite leevendamiseks näitab seisundi halvenemist ning patsiendi seisundit peab hindama arst.

Patsiendid ei tohi ravi lõpetada ilma arstliku järelevalveta, sest pärast ravi lõpetamist võivad sümptomid uuesti tekkida.

On soovitatav, et ravi selle ravimiga ei lõpetataks järsku. Kui ravi ei ole piisavalt tõhus, peavad patsiendid ravi jätkama, kuid pöörduma arsti poole. Leevendavate bronhodilataatorite suurenenud kasutamine viitab põhihaiguse süvenemisele ja ravi peab üle vaatama. Järsk ja progresseeruv astma sümptomite halvenemine võib olla eluohtlik ja patsiendile tuleb kohe teha arstlik läbivaatus.

Ülitundlikkus

Pärast ravimi manustamist on täheldatud koheste ülitundlikkusreaktsioonide teket. Kui ilmnevad allergilisele reaktsioonile viitavad sümptomid, täpsemalt angioödeem (sealhulgas hingamis- või neelamisraskused, keele, huulte ja näo turse), urtikaaria või nahalööve, tuleb ravi kohe lõpetada ja alustada alternatiivset ravi.

Paradoksaalne bronhospasm

Sarnaselt muu inhaleeritava raviga võib ravimi kasutamine põhjustada paradoksaalset bronhospasmi, mis võib olla eluohtlik. Kui see peaks tekkima, tuleb ravi otsekohe lõpetada ning alustada alternatiivset ravi.

Kardiovaskulaarsed toimed

Sarnaselt teiste beeta-2-adrenomimeetikume sisaldavate ravimitega võib see ravim mõnel patsiendil esile kutsuda kliiniliselt olulise kardiovaskulaarse toime, mis avaldub pulsisageduse kiirenemise, vererõhu tõusu ja/või sümptomite sagenemisena. Sellise toime ilmnemisel võib olla vaja ravi katkestada.

Seda ravimit tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esinevad kardiovaskulaarsed haigused (koronaartõbi, äge müokardiinfarkt, südame rütmihäired, hüpertensioon), krambiseisundid või türeotoksikoos, ning samuti patsientidel, kes on ebatavaliselt tundlikud beeta-2-adrenomimeetikumide suhtes.

Indakaterooli/glükopürrooniumi/mometasoonfuroaadi kliinilise arendusprogrammi uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli ebastabiilne südame isheemiatõbi, anamneesis viimase 12 kuu jooksul põetud müokardiinfarkt, New Yorgi Südameassotsiatsiooni (NYHA) III/IV klassi vasaku vatsakese puudulikkus, arütmia, halvasti kontrollitud hüpertensioon, tserebrovaskulaarne haigus, anamneesis pika QT sündroom või kes said ravi teadaolevalt QTc-intervalli pikendavate ravimitega. Seetõttu on nimetatud patsiendirühmades ravimi ohutus teadmata.

Kuigi on teatatud beeta-2-adrenomimeetikumide poolt põhjustatud muutustest elektrokardiogrammis (EKG), nagu T-saki lamenemine, QT-intervalli pikenemine ja ST-segmendi depressioon, on nende leidude kliiniline tähtsus teadmata.

Pikatoimelisi beeta-2-adrenomimeetikume (*long-acting beta2-adrenergic agonist*, LABA) või LABA-t sisaldavaid kombinatsioonravimeid nagu Enerzair Breezhaler tuleb seetõttu kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on teadaolev või kahtlustatav QT-intervalli pikenemine või keda ravitakse ravimitega, mis mõjutavad QT-intervalli.

Beetaadrenomimeetikumidega seotud hüpokaleemia

Beeta-2-adrenomimeetikumid võivad mõnel patsiendil esile kutsuda väljendunud hüpokaleemia, mis võib põhjustada kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid. Seerumi kaaliumisisalduse langus on tavaliselt mööduv ning ei vaja kaaliumi manustamist. Raske astmaga patsientidel võivad hüpokaleemia teket soodustada hüpoksia ja samaaegne ravi, mille tagajärjel võib suureneda eelsoodumus südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.5).

Indakaterooli/glükopürrooniumi/mometasoonfuroaadi kliinilistes uuringutes ei ole soovitatud terapeutilise annuse kasutamisel kliiniliselt olulist hüpokaleemiat täheldatud.

Hüperglükeemia

Beeta-2-adrenomimeetikumide ja kortikosteroidide suurte annuste inhaleerimise järgselt võib tekkida plasma glükoosisisalduse suurenemine. Ravi alustamise järgselt tuleb diabeetikutel hoolikamalt jälgida plasma glükoosisisaldust.

Selle ravimi kasutamist ei ole uuritud 1. tüüpi suhkurtõve või ravile halvasti alluva 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel.

Glükopürrooniumiga seotud antikolinergiline toime

Sarnaselt teiste antikolinergiliste ravimitega peab suletudnurga glaukoomi või uriinipeetusega patsientidel ravimit kasutama ettevaatusega.

Patsiente tuleb teavitada ägeda suletudnurga glaukoomi sümptomitest ning juhendada, et ükskõik millise nimetatud sümptomi tekkimisel tuleb otsekohe lõpetada ravimi kasutamine ja võtta ühendust oma arstiga.

Raske neerukahjustusega patsiendid

Raske neerukahjustusega patsientidel (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus alla 30 ml/min/1,73 m^2), kaasa arvatud dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaiguse korral tuleb ravimit kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Suuõõne ja neelu infektsioonide ennetamine

Suuõõne ja neelu kandidiaasi tekkeriski vähendamiseks tuleb patsiente nõustada, et nad loputaksid suud või kuristaksid kurku veega ilma vett alla neelamata või et nad peseksid hambaid pärast määratud annuse inhaleerimist.

Kortikosteroidide süsteemsed toimed

Inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamisel võivad ilmneda süsteemsed toimed, eriti suurte annuste pikaajalisel kasutamisel. Süsteemsete toimete teke on palju vähem tõenäoline kui suukaudsete kortikosteroidide kasutamisel ning need võivad varieeruda erinevate patsientide ja erinevate kortikosteroidi preparaatide puhul.

Võimalikud süsteemsed toimed võivad olla Cushingi sündroom, Cushingi-laadsed tunnused, neerupealiste supressioon, laste ja noorukite kasvupeetus, luu mineraaltiheduse langus, kataraktid, glaukoom ja harvemini rida psühholoogilisi või käitumuslikke toimeid, nagu psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressioon (eriti lastel). Seetõttu on oluline, et inhaleeritava kortikosteroidi annus oleks tiitritud madalaima annuseni, mis hoiab astma tõhusa kontrolli all.

Süsteemse ja toopilise (sealhulgas ninasisese, inhaleeritava ja intraokulaarse) kortikosteroidi kasutamisel on teatatud nägemishäiretest. Patsiendid, kellel tekivad sellised sümptomid nagu hägune nägemine või teised nägemishäired, peavad kaaluma oftalmoloogi juurde pöördumist, et hinnata võimalikke nägemishäirete põhjusi. Nägemishäired võivad hõlmata katarakti, glaukoomi või harvikhaigusi nagu tsentraalne raske korioretinopaatia, millest on teatatud pärast süsteemsete või toopiliste kortikosteroidide kasutamist.

Ravimit tuleb ettevaatlikult kasutada kopsutuberkuloosi või krooniliste või ravimata infektsioonidega patsientidel.

Abiained

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Indakaterooli/glükopürrooniumi/mometasoonfuroaadiga ei ole läbi viidud spetsiifilisi koostoimete uuringuid. Teave võimalike koostoimete kohta põhineb toimeainete eraldi kasutamise võimalikel koostoimetel.

Teadaolevalt QTc-intervalli pikendavad ravimid

Sarnaselt teiste beeta-2-adrenomimeetikumi sisaldavate ravimitega tuleb ravimit manustada ettevaatusega patsientidele, kes saavad ravi monoamiini oksüdaasi inhibiitorite, tritsükliliste antidepressantide või teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimitega, sest nimetatud ravimite toime QT-intervallile võib tugevneda. Teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimite toimel võib suureneda ventrikulaarse arütmia risk (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Hüpokaleemiat põhjustav ravi

Samaaegne hüpokaleemiat põhjustav ravi metüülksantiini derivaatide, steroidide või kaaliumi mittesäästvate diureetikumidega võib potentseerida beeta-2-adrenomimeetikumide võimalikku hüpokaleemilist toimet (vt lõik 4.4).

Beetaadrenoblokaatorid

Beetaadrenoblokaatorid võivad vähendada või antagoniseerida beeta-2-adrenomimeetikumide toimet. Seetõttu ei tohi ravimit manustada koos beetaadrenoblokaatoritega, välja arvatud juhul, kui nende kasutamiseks on tungiv vajadus. Eelistada tuleks kardioselektiivseid beetaadrenoblokaatoreid, kuigi neid tuleb manustada ettevaatusega.

Koostoimed CYP3A4 ja P-glükoproteiini inhibiitoritega

CYP3A4 ja P-glükoproteiini (P-gp) inhibeerimine ei mõjuta Enerzair Breezhaleri terapeutiliste annuste ohutust.

Indakaterooli kliirensis osalevate CYP3A4 ja P-gp või mometasoonfuroaadi kliirensis osaleva CYP3A4 inhibeerimisel suureneb indakaterooli või mometasoonfuroaadi süsteemne ekspositsioon kuni kaks korda.

Inhalatsioonijärgse väga väikese plasmakontsentratsiooni tõttu ei ole kliiniliselt olulised koostoimed mometasoonfuroaadiga tõenäolised. Kuid tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt ketokonasool, itrakonasool, nelfinaviir, ritonaviir, kobitsistaat) samaaegsel manustamisel võib suureneda mometasoonfuroaadi süsteemne ekspositsioon.

Tsimetidiin või teised orgaanilise katioon-transportsüsteemi inhibiitorid

Tervete vabatahtlikega läbi viidud kliinilises uuringus suurenes tsimetidiini, mis on glükopürrooniumi renaalses eritumises osaleva orgaanilise katioon-transportsüsteemi inhibiitor, toimel glükopürrooniumi koguekspositsioon (AUC) 22% võrra ja renaalne kliirens vähenes 23%. Nende muutuste ulatuse alusel ei ole glükopürrooniumi ja tsimetidiini või teiste orgaanilise katioon-transportsüsteemi inhibiitorite koosmanustamisel kliiniliselt olulisi koostoimeid oodata.

Teised pikatoimelised muskariiniretseptorite antagonistid ja pikatoimelised beeta-2-adrenomimeetikumid

Ravimi manustamist koos teiste pikatoimelisi muskariiniretseptorite antagoniste või pikatoimelisi beeta-2-adrenomimeetikume sisaldavate ravimitega ei ole uuritud ja seda ei soovitata, sest kõrvaltoimed võivad sageneda (vt lõigud 4.8 ja 4.9).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Riski kindlakstegemiseks ei ole piisavalt andmeid Enerzair Breezhaleri või selle üksikute toimeainete (indakaterool, glükopürroonium ja mometasoonfuroaat) kasutamise kohta rasedatel.

Indakaterool ja glükopürroonium ei olnud teratogeensed rottidel ja küülikutel pärast subkutaanset või inhalatsioonina manustamist (vt lõik 5.3). Tiinete hiirte, rottide ja küülikutega läbi viidud reproduktsiooniuuringutes põhjustas mometasoonfuroaat loote väärarengute sagenemist ning loote elulemuse ja kasvu vähenemist.

Sarnaselt teiste beeta-2-adrenomimeetikume sisaldavate ravimitega võib indakaterool pärssida sünnitustegevust emaka silelihaseid lõõgastava toime tõttu.

Seda ravimit tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu patsiendile õigustab võimalikku riski lootele.

Imetamine

Puuduvad andmed indakaterooli, glükopürrooniumi või mometasoonfuroaadi inimese rinnapiima eritumise ning toime kohta rinnapiima saavale lapsele või rinnapiima tootmisele. Teised mometasoonfuroaadiga sarnased inhaleeritavad kortikosteroidid erituvad inimese rinnapiima. Indakaterooli, glükopürrooniumi ja mometasoonfuroaati on leitud lakteerivate rottide piimast. Intravenoosse manustamise järgselt saavutas glükopürroonium lakteerivate rottide piimas kuni 10 korda suurema kontsentratsiooni kui emaslooma veres.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/hoidumine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Reproduktsiooniuuringutest ja loomkatsetest saadud muud andmed ei viita meeste ega naiste fertiilsuse langusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

See ravimpreparaat ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 52 nädala jooksul olid astma (ägenemine) (41,8%), nasofarüngiit (10,9%), ülemiste hingamisteede infektsioon (5,6%) ja peavalu (4,2%).

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi (tabel 1). Kõrvaltoimete esinemissagedus põhineb uuringul IRIDIUM. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud esinemissageduse vähenemise järjekorras, kõige sagedasemad kõrvaltoimed esimesena. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Lisaks põhineb iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria järgmisel konventsioonil (CIOMS III): väga sage (≥1/10); sage (≥1/100 kuni <1/10); aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100); harv (≥1/10 000 kuni <1/1000); väga harv (<1/10 000).

Tabel 1 Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissaged use kategooria
Infektsioonid ja infestatsioonid	Nasofarüngiit	Väga sage
	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage
	Kandidiaas*[1]	Sage
	Kuseteede infektsioon*[2]	Sage
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus*[3]	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperglükeemia*[4]	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Peavalu*[5]	Sage
Silma häired	Katarakt	Aeg-ajalt
Südame häired	Tahhükardia*[6]	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Astma (ägenemine)	Väga sage
	Orofarüngeaalne valu*[7]	Sage
	Köha	Sage
	Düsfoonia	Sage
Seedetrakti häired	Gastroenteriit*[8]	Sage
	Suukuivus*[9]	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve*[10]	Aeg-ajalt
	Sügelus*[11]	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Muskuloskeletaalne valu*[12]	Sage
	Lihasspasmid	Sage
Neerude ja kuseteede häired	Düsuuria	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Püreksia	Sage

* Viitab eelistatud terminite grupile:
1 Suuõõne kandidiaas, orofarüngeaalne kandidiaas.
2 Asümptomaatiline bakteriuuria, bakteriuuria, tsüstiit, uretriit, kuseteede infektsioon, kuseteede viirusinfektsioon.
3 Ravimlööve, ravimülitundlikkus, ülitundlikkus, lööve, sügelev lööve, urtikaaria.
4 Vere glükoosisisalduse suurenemine, hüperglükeemia.
5 Peavalu, pingepeavalu.
6 Siinustahhükardia, supraventrikulaarne tahhükardia, tahhükardia.
7 Odünofaagia, orofarüngeaalne ebamugavus, orofarüngeaalne valu, kurguärritus.
8 Krooniline gastriit, enteriit, gastriit, gastroenteriit, seedetrakti põletik.
9 Suukuivus, kurgu kuivus.
10 Ravimlööve, lööve, papuloosne lööve, sügelev lööve.
11 Silmade sügelus, sügelus, genitaalide sügelus.
12 Seljavalu, muskuloskeletaalne rindkerevalu, muskuloskeletaalne valu, müalgia, kaelavalu.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kahtluse korral tuleb alustada üldtoetavat ja sümptomaatilist ravi.

Üleannustamisel tekivad tõenäoliselt toimeainete isikupärase farmakoloogilise toimega seotud sümptomid või kõrvaltoimed (nt tahhükardia, treemor, palpitatsioonid, peavalu, iiveldus, oksendamine, unisus, ventrikulaarsed arütmiad, metaboolne atsidoos, hüpokaleemia, hüperglükeemia, silmasisese rõhu tõus [põhjustab valu, nägemishäireid või silma punetust], kõhukinnisus või urineerimisraskused, hüpotaalamuse-hüpofüüsi-neerupealiste telje funktsiooni supressioon).

Beeta-2-adrenergiliste toimete raviks võib kaaluda kardioselektiivsete beetablokaatorite kasutamist, kuid ainult arsti järelevalve all ja äärmise ettevaatusega, sest beeta-2-adrenoblokaatorid võivad esile kutsuda bronhospasmi. Rasketel juhtudel tuleb patsiendid hospitaliseerida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, adrenergilised ained kombinatsioonis antikolinergiliste ainetega, k.a kolmikkombinatsioonid kortikosteroididega, ATC-kood: R03AL12

Toimemehhanism

Ravim on pikatoimelise beeta-2-adrenomimeetikumi (*long-acting beta$_2$-adrenergic agonist*, LABA) indakaterooli, pikatoimelise muskariiniretseptorite antagonisti (*long-acting muscarinic receptor antagonist*, LAMA) glükopürrooniumi ja inhaleeritava sünteetilise kortikosteroidi (*inhaled synthetic corticosteroid*, ICS) mometasoonfuroaadi kombinatsioon.

Indakaterool
Beeta-2-adrenomimeetikumide, sealhulgas indakaterooli farmakoloogilised toimed on vähemalt osaliselt seotud tsüklilise 3’,5’-adenosiinmonofosfaadi (tsükliline AMP) sisalduse suurenemisega, mis põhjustab bronhide silelihaste lõõgastumist.

Inhaleerimisel toimib indakaterool kopsudes lokaalselt bronhodilataatorina. Indakaterool on nanomolaarse aktiivsusega partsiaalne agonist inimese beeta-2-adrenoretseptorite tasemel. Isoleeritud inimbronhis algab indakaterooli toime kiiresti ja kestab kaua.

Kuigi beeta-2-adrenoretseptorid on valdavad adrenoretseptorid bronhide silelihastes ja beeta-1- adrenoretseptorid on valdavad retseptorid inimese südames, moodustavad beeta-2-adrenoretseptorid inimese südames 10...50% kõikidest adrenoretseptoritest.

Glükopürroonium
Glükopürroonium blokeerib atsetüülkoliini bronhokonstriktoorse toime hingamisteede silelihasrakkudes, avades seeläbi hingamisteed. Glükopürrooniumbromiid on suure afiinsusega muskariiniretseptorite antagonist. Konkureeriva seondumise uuringutes on demonstreeritud 4…5 korda suuremat selektiivsust inimese M3- kui M1-retseptorite kui M2-retseptorite suhtes. Glükopürrooniumi toime algab kiiresti, mida näitavad retseptoriga seondumise/retseptorist eraldumise kineetilised parameetrid ja kliinilistes uuringutes täheldatud inhalatsiooni järgne toime algus. Pikk toime kestus on osaliselt tingitud ravimi püsivast kontsentratsioonist kopsudes, mida näitab glükopürrooniumi pikk terminaalse eliminatsiooni poolväärtusaeg inhalaatorist inhaleerimise järgselt vastandina intravenoosse manustamise järgsele poolväärtusajale (vt lõik 5.2).

Mometasoonfuroaat
Mometasoonfuroaat on sünteetiline kortikosteroid, millel on suur afiinsus glükokortikoidretseptorite suhtes ja paikne põletikuvastane toime. *In vitro* pärsib mometasoonfuroaat leukotrieenide vabanemist allergiliste patsientide leukotsüütidest. Rakukultuuris oli mometasoonfuroaadil väga tugev IL-1, IL-5, IL-6 ja TNF-alfa sünteesi ja vabanemist inhibeeriv toime. Mometasoonfuroaat on ka tugev leukotrieenide produktsiooni inhibiitor ja Th2 tsütokiinide IL-4 ja IL-5 produktsiooni inhibiitor inimese CD4+ T-rakkudes.

Farmakodünaamilised toimed

Ravimi farmakodünaamilist profiili iseloomustab kiire toime algus 5 minuti jooksul pärast manustamist ja püsiv toime kogu 24-tunnise annustamisintervalli jooksul.

Farmakodünaamilist profiili iseloomustab lisaks 172 ml võrra suurenenud keskmine maksimaalne forsseeritud ekspiratoorne maht ühes sekundis (*Forced Expiratory Volume*, FEV_1) pärast indakaterool/glükopürroonium/mometasoonfuroaadi 114 µg/46 µg/136 µg manustamist üks kord ööpäevas võrreldes salmeterooli/flutikasooniga 50 µg/500 µg kaks korda ööpäevas.

Puuduvad tõendid tahhüfülaksia esinemise kohta Enerzair Breezhaleri kasutamisel aja jooksul.

QTc-intervall
Ravimi toimet QTc-intervallile ei ole hinnatud põhjalikus QT (TQT) uuringus. Mometasoonfuroaadi puhul QTc-intervalli pikendavat toimet ei teata.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Enerzair Breezhaleri võrdlus LABA/ICS fikseeritud kombinatsioonidega
III faasi randomiseeritud topeltpimedas uuringus (IRIDIUM) hinnati Enerzair Breezhaleri ohutust ja efektiivsust püsiva astmaga täiskasvanud patsientidel. IRIDIUM oli 52-nädalane uuring, kus hinnati Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/68 µg üks kord ööpäevas (n=620) ja 114 µg/46 µg/136 µg üks kord ööpäevas (n=619) kasutamist võrreldes indakaterooli/mometasoonfuroaadiga vastavalt annustes 125 µg/127,5 µg üks kord ööpäevas (n=617) ja 125 µg/260 µg üks kord ööpäevas (n=618). Kolmandas aktiivse kontrollravimi rühmas osalesid uuritavad, kes said ravi salmeterooli/flutikasoonpropionaadiga 50 µg/500 µg kaks korda ööpäevas (n=618). Kõigil uuritavatel pidid olema sümptomaatiline astma (ACQ-7 skoor ≥1,5) ning nad olid saanud astma säilitusravina keskmises või suures annuses inhaleeritava sünteetilise kortikosteroidi (ICS) ja LABA kombinatsioonravi vähemalt 3 kuud enne uuringuga liitumist. Keskmine vanus oli 52,2 aastat. Skriiningul teatas 99,9% patsientidest eelmise aasta jooksul esinenud ägenemistest. Uuringuga liitumise ajal olid kõige sagedamini kasutatud astmaravimid keskmises annuses ICS kombinatsioonis LABA-ga (62,6%) ja suures annuses ICS kombinatsioonis LABA-ga (36,7%).

Uuringu esmane eesmärk oli demonstreerida Enerzair Breezhaleri 114 µg/46 µg/68 µg üks kord ööpäevas paremust võrreldes indakaterooli/mometasoonfuroaadiga 125 µg/127,5 µg üks kord ööpäevas või Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg üks kord ööpäevas paremust võrreldes indakaterooli/mometasoonfuroaadiga 125 µg/260 µg üks kord ööpäevas minimaalse FEV_1 alusel 26. nädalal.

Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg üks kord ööpäevas puhul demonstreeriti minimaalse FEV_1 statistiliselt olulist paranemist 26. nädalal võrreldes indakaterooli/mometasoonfuroaadi vastava annusega. Salmeterooli/flutikasoonpropionaadi annustega 50 µg/500 µg kaks korda ööpäevas võrreldes täheldati ka kopsufunktsiooni kliiniliselt olulist paranemist (26. nädala minimaalse FEV_1, hommikuse ja õhtuse ekspiratoorse tippvoolu muutus algväärtusest). 52. nädala tulemused olid kooskõlas 26. nädala tulemustega (vt tabel 2).

Kõikides ravirühmades ilmnes 26. nädalal ka ACQ-7 kliiniliselt oluline paranemine võrreldes algväärtusega, kuid statistiliselt olulisi rühmadevahelisi erinevusi ei täheldatud. ACQ-7 keskmine muutus algväärtusest 26. nädalal (põhiline teisene tulemusnäitaja) ja 52. nädalal oli kõigis ravirühmades ligikaudu -1. Tabelis 2 on toodud ACQ-7 ravivastuse saavutanute määr (ravivastust määratleti kui skoori langust ≥0,5) erinevatel hindamise ajahetkedel.

Ägenemisi loeti teiseseks tulemusnäitajaks (mitte osaks kinnitavast testimisstrateegiast). Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg üks kord ööpäevas puhul näidati ägenemiste aastase esinemissageduse vähenemist võrreldes salmeterooli/flutikasoonpropionaadi annustega 50 µg/500 µg kaks korda ööpäevas ning indakaterooli/mometasoonfuroaadi annustega 125 µg/260 µg üks kord ööpäevas (vt tabel 2).

Kliiniliselt kõige olulisemate tulemusnäitajate tulemused on toodud tabelis 2.

Tabel 2 Esmase ja teiseste tulemusnäitajate tulemused uuringus IRIDIUM 26. ja 52. nädalal

Tulemusnäitaja	Hindamise aeg/ kestus	Enerzair Breezhaler[1] *vs* IND/MF[2]	Enerzair Breezhaler[1] *vs* SAL/FP[3]
Kopsufunktsioon			
Minimaalne FEV_1[4]			
Ravierinevus p-väärtus (95% CI)	Nädal 26 (esmane tulemusnäitaja)	65 ml <0,001 (31; 99)	119 ml <0,001 (85; 154)
	Nädal 52	86 ml <0,001 (51; 120)	145 ml <0,001 (111; 180)
Keskmine hommikune ekspiratoorne tippvool (PEF)			
Ravierinevus (95% CI)	Nädal 52*	18,7 l/min (13,4; 24,1)	34,8 l7/min (29,5; 40,1)
Keskmine õhtune ekspiratoorne tippvool (PEF)			
Ravierinevus (95% CI)	Nädal 52*	17,5 l/min (12,3; 22,8)	29,5 l/min (24,2; 34,7)
Sümptomid			
ACQ ravivastuse saavutanute protsent (ACQ algväärtusega võrreldes minimaalse kliiniliselt olulise erinevuse (MCID) ≥0,5 saavutanud patsientide protsent)			
Protsent	Nädal 4	66% *vs* 63%	66% *vs* 53%
Šansside suhe (95% CI)		1,21 (0,94; 1,54)	1,72 (1,35; 2,20)
Protsent	Nädal 12	68% *vs* 67%	68% *vs* 61%
Šansside suhe (95% CI)		1,11 (0,86; 1,42)	1,35 (1,05; 1,73)
Protsent	Nädal 26	71% *vs* 74%	71% *vs* 67%
Šansside suhe (95% CI)		0,92 (0,70; 1,20)	1,21 (0,93; 1,57)
Protsent	Nädal 52	79% *vs* 78%	79% *vs* 73%
Šansside suhe (95% CI)		1,10 (0,83; 1,47)	1,41 (1,06; 1,86)
Astma ägenemiste aastane esinemissagedus			
Mõõdukad või rasked ägenemised			
AR	Nädal 52	0,46 *vs* 0,54	0,46 *vs* 0,72
RR** (95% CI)	Nädal 52	0,85 (0,68; 1,04)	0,64 (0,52; 0,78)
Rasked ägenemised			
AR	Nädal 52	0,26 *vs* 0,33	0,26 *vs* 0,45
RR** (95% CI)	Nädal 52	0,78 (0,61; 1,00)	0,58 (0,45; 0,73)

* Keskmine väärtus ravi kestuse kohta.
** RR<1,00 näitab indakaterooli/glükopürrooniumi/mometasoonfuroaati eelist.
[1] Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg od.
[2] IND/MF: indakaterooli/mometasoonfuroaadi suur annus: 125 µg/260 µg od.
Enerzair Breezhaleris sisalduv mometasoonfuroaadi annus 136 µg on võrreldav indakaterooli/mometasoonfuroaadi preparaadis sisalduva mometasoonfuroaadi annusega 260 µg.
[3] SAL/FP: salmeterooli/flutikasoonpropionaadi suur annus: 50 µg/500 µg bid (sisu annus).
[4] Minimaalne FEV_1: 23 tundi ja 15 minutit ning 23 tundi ja 45 minutit pärast õhtust annust mõõdetud kahe FEV_1 väärtuse keskmine.

Esmane tulemusnäitaja (minimaalne FEV_1 26. nädalal) ja põhiline teisene tulemusnäitaja (ACQ-7 skoor 26. nädalal) moodustasid osa kinnitavast testimisstrateegiast ja seetõttu kordsuse osas kontollitud. Kõik teised tulemusnäitajad ei moodustanud osa kinnitavast testimisstrateegiast.
RR = esinemuskordaja, AR = aastane esinemissagedus
od = üks kord ööpäevas, bid = kaks korda ööpäevas

Enerzair Breezhaleri võrdlus samaaegselt avatud rühmas manustatud salmeterooli/flutikasooni + tiotroopiumiga
Viidi läbi randomiseeritud osaliselt pimendatud aktiivse kontrollrühmaga mittehalvemuse uuring (ARGON), kus võrreldi Enerzair Breezhalerit 114 µg/46 µg/136 µg üks kord ööpäevas (N=476) ja 114 µg/46 µg/68 µg üks kord ööpäevas (N=474) salmeterooli/flutikasoonproprionaadi 50 µg/500 µg kaks korda ööpäevas + tiotroopiumi 5 µg üks kord ööpäevas (N=475) samaaegse manustamisega 24 ravinädala jooksul.

Enerzair Breezhaler ei näidanud mittehalvemust salmeterooli/flutikasooni + tiotroopiumi ees esmase tulemusnäitaja osas (muutus algväärtusest vastavalt astma elukvaliteedi küsimustikule [*Asthma Quality of Life Questionnaire,* AQLQ-S]) varasemalt sümptomaatilistel patsientidel, kes said ravi ICS ja LABA-ga, erinevus oli 0,073 (ühepoolne madalam 97,5% usalduslimiit [*Confidence Limit*, CL]: -0,027).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada indakaterooli/glükopürrooniumi/mometasoonfuroaadiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta astma korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast Enerzair Breezhaleri inhalatsiooni oli indakaterooli, glükopürrooniumi ja mometasoonfuroaadi maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aja mediaan vastavalt ligikaudu 15 minutit, 5 minutit ja 1 tund.

In vitro uuringud näitasid, et iga toimeaine oodatav kopsu jõudev annus on sarnane indakaterool/glükopürroonium/mometasoonfuroaadi ja ainuravimi preparaatide puhul. Pärast kombinatsioonravimi inhalatsiooni oli indakaterooli, glükopürrooniumi ja mometasoonfuroaadi tasakaalukontsentratsioon vereplasmas sarnane nende toimeainete ainuravimina inhaleerimise järgselt täheldatuga.

Pärast kombinatsioonravimi inhalatsiooni oli indakaterooli absoluutne biosaadavus hinnanguliselt umbes 45%, glükopürrooniumil 40% ja mometasoonfuroaadil alla 10%.

Indakaterool
Indakaterooli kontsentratsioon suurenes korduval üks kord ööpäevas manustamisel. Tasakaalukontsentratsioon saabus 12...14 päeva jooksul. Indakaterooli keskmine akumulatsiooni suhe, st AUC 24-tunnise manustamisintervalli jooksul 14. päeval võrreldes 1. päevaga, jäi 60...480 µg inhaleeritavate annuste manustamisel üks kord ööpäevas vahemikku 2,9….3,8. Süsteemne ekspositsioon saavutatakse kopsudest ja seedetraktist imendumise tulemusena; umbes 75% süsteemsest ekspositsioonist moodustas imendumine kopsudest ja umbes 25% imendumine seedetraktist.

Glükopürroonium
Umbes 90% inhalatsiooni järgsest süsteemsest ekspositsioonist saavutatakse kopsudest imendumise ja 10% seedetraktist imendumise tulemusena. Suukaudselt manustatud glükopürrooniumi absoluutne biosaadavus oli hinnanguliselt umbes 5%.

Mometasoonfuroaat
Mometasoonfuroaadi kontsentratsioon suurenes korduval üks kord ööpäevas Breezhaler inhalaatorist manustamisel. Tasakaalukontsentratsioon saabus 12 päeva pärast. Mometasoonfuroaadi keskmine akumulatsiooni suhe, st AUC 24-tunnise manustamisintervalli jooksul 14. päeval võrreldes 1. päevaga, jäi kombinatioonravimi indakaterool/glükopürroonium/mometasoonfuroaat koostisse kuuluvate 68 ja 136 µg inhaleeritavate annuste manustamisel üks kord ööpäevas vahemikku 1,28….1,40.

Pärast suukaudset manustamist oli mometasoonfuroaadi hinnanguline absoluutne suukaudne süsteemne biosaadavus väga väike (<2%).

Jaotumine

Indakaterool
Pärast intravenoosset infusiooni oli indakaterooli jaotusruumala (V_z) 2361…2557 liitrit, mis näitab ulatuslikku jaotumist. *In vitro* seonduvus inimese seerumi- ja plasmavalkudega oli vastavalt 94,1…95,3% ja 95,1…96,2%.

Glükopürroonium
Pärast intravenoosset manustamist oli glükopürrooniumi tasakaaluseisundi jaotusruumala (V_{ss}) 83 liitrit ning jaotusruumala terminaalfaasis (V_z) oli 376 liitrit. Näiline jaotusruumala terminaalfaasis pärast inhalatsiooni ($V_{z/F}$) oli 7310 liitrit, mis näitab palju aeglasemat eritumist pärast inhalatsiooni. Glükopürrooniumi *in vitro* seonduvus inimese plasmavalkudega oli 38...41% kontsentratsioonivahemikus 1...10 ng/ml. Need kontsentratsioonid olid vähemalt 6 korda suuremad tasakaaluseisundi keskmistest maksimaalsetest plasmakontsentratsioonidest, mis saavutati 44 µg manustamisel üks kord ööpäevas.

Mometasoonfuroaat
Pärast manustamist intravenoosse boolusena on V_d 332 liitrit. Mometasoonfuroaadi *in vitro* seonduvus valkudega on suur, 98…99% kontsentratsioonivahemikus 5...500 ng/ml.

Biotransformatsioon

Indakaterool
Radioaktiivselt märgistatud indakaterooli suukaudse manustamise järgselt inimeste ADME (*absorption, distribution, metabolism, excretion* – imendumise, jaotumise, metabolismi, eritumise) uuringus oli muutumatul kujul indakaterool põhiline seerumis leiduv komponent, moodustades umbes ühe kolmandiku kogu ravimiga seotud AUC-st 24 tunni jooksul. Hüdroksüülitud derivaat oli põhiline seerumis leiduv metaboliit. Indakaterooli fenool-O-glükuroniid ja hüdroksüülitud indakaterool olid teised peamised metaboliidid. Metaboliitidena tehti kindlaks ka hüdroksüülitud derivaadi diastereomeer, indakaterooli N-glükuroniid ning C- ja N-dealküülitud metaboliidid.

In vitro uuringud näitasid, et UGT1A1 oli ainus UGT isovorm, mis osales indakaterooli metabolismis fenool-O-glükuroniidiks. Oksüdatiivsed metaboliidid leiti inkubeerimisel rekombinantse CYP1A1, CYP2D6 ja CYP3A4-ga. CYP3A4 loetakse põhiliseks isoensüümiks, mis vastutab indakaterooli hüdroksüülimise eest. *In vitro* uuringud näitasid ka seda, et indakaterool on väljavoolupumba P-gp madala afiinsusega substraat.

In vitro on UGT1A1 isovorm peamine indakaterooli metaboolse kliirensi vahendaja. Samas näitas kliiniline uuring, kus osalesid erineva UGT1A1 genotüübiga populatsioonid, et indakaterooli süsteemne ekspositsioon ei ole oluliselt mõjutatud UGT1A1 genotüübist.

Glükopürroonium
In vitro metabolismi uuringud näitasid, et glükopürrooniumbromiidi metaboolsed rajad on loomadel ja inimestel ühesugused. Inimesele spetsiifilisi metaboliite ei leitud. Hüdroksüülimise tulemusena moodustusid mitmesugused mono- ja bis-hüdroksüülitud metaboliidid ning otsese hüdrolüüsi tulemusena moodustus karboksüülhappe derivaat (M9).

In vitro uuringud näitasid, et glükopürrooniumi oksüdatiivses biotransformatsioonis osalevad mitmed CYP isoensüümid. M9 hüdrolüüsi katalüüsivad tõenäoliselt koliinesteraasi perekonna liikmed.

Pärast inhalatsiooni oli M9 süsteemne ekspositsioon keskmiselt samas suurusjärgus nagu lähteravimil. Kuna *in vitro* uuringud ei näidanud kopsudes toimuvat metabolismi ja M9-l oli pärast intravenoosset manustamist vähene tähtsus vereringes (umbes 4% lähteravimi C_{max} ja AUC väärtustest), siis arvatakse, et M9 moodustub suukaudselt inhaleeritud glükopürrooniumbromiidi annuse allaneelatud osast presüsteemse hüdrolüüsi ja/või esmase maksapassaaži käigus. Pärast inhalatsiooni ning ka pärast intravenoosset manustamist leidus M9 uriinis ainult minimaalsetes kogustes (st ≤0,5% annusest). Korduvate inhalatsioonide järgselt leidus inimeste uriinis glükopürrooniumi glükuroniid- ja/või sulfaatkonjugaate, mis moodustavad umbes 3% annusest.

In vitro inhibitsiooni uuringud näitasid, et glükopürrooniumbromiidil puudub oluline võime inhibeerida CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4/5, väljavoolu transportereid MDR1, MRP2 või MXR ning sissevoolu transportereid OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 või OCT2. *In vitro* ensüüminduktsiooni uuringud ei näidanud ühegi testitud tsütokroom P450 isoensüümi ega UGT1A1 ning transporterite MDR1 ja MRP2 kliiniliselt olulist induktsiooni glükopürrooniumbromiidi toimel.

Mometasoonfuroaat
See osa mometasoonfuroaadi inhaleeritavast annusest, mis alla neelatakse ja seedetraktis imendub, metaboliseerub ulatuslikult mitmeks metaboliidiks. Plasmas peamisi metaboliite ei leidu. Inimese maksa mikrosoomides metaboliseerub mometasoonfuroaat CYP3A4 vahendusel.

Eritumine

Indakaterool
Kliinilistes uuringutes, mis hõlmasid uriini kogumist, oli muutumatul kujul uriiniga eritunud indakaterooli kogus üldjuhul alla 2% annusest. Indakaterooli renaalne kliirens oli keskmiselt 0,46...1,20 liitrit/tunnis. Võrreldes indakaterooli kliirensiga seerumist (18,8…23,3 liitrit/tunnis), on selge, et renaalsel kliirensil on vähemtähtis roll (umbes 2...6% süsteemsest kliirensist) süsteemselt ringleva indakaterooli eliminatsioonis.

Inimeste ADME uuringus, kus indakaterooli manustati suu kaudu, oli roojaga eritumine ülekaalus uriiniga eritumise ees. Indakaterool eritus inimese rooja peamiselt muutumatul kujul (54% annusest) ja vähemal määral indakaterooli hüdroksüülitud metaboliitidena (23% annusest). Massitasakaal oli täielik, ≥90% annusest eritus väljaheitega.

Indakaterooli kontsentratsioon seerumis vähenes mitmefaasiliselt keskmise terminaalse poolväärtusajaga vahemikus 45,5...126 tundi. Efektiivne poolväärtusaeg, mis kalkuleeriti indakaterooli kuhjumise põhjal pärast korduvat manustamist, jäi vahemikku 40...52 tundi, mis on kooskõlas tasakaalukontsentratsiooni saavutamise ajaga (ligikaudu 12...14 päeva).

Glükopürroonium
Pärast [^{3}H]-märgistatud glükopürrooniumbromiidi veenisisest manustamist inimestele ulatus radioaktiivsuse keskmine eritumine uriiniga 48 tunni jooksul 85%-ni annusest. 5% annusest leidus sapis. Seega oli massitasakaal peaaegu täielik.

Lähteravimi eritumine neerude kaudu moodustab umbes 60...70% süsteemselt imendunud glükopürrooniumi kogukliirensist, samal ajal kui mitterenaalne kliirens moodustab umbes 30...40%. Biliaarne kliirens toetab mitterenaalset kliirensit, kuid arvatakse, et enamus mitterenaalsest kliirensist on metabolismi tulemus.

Glükopürrooniumi keskmine renaalne kliirens jäi vahemikku 17,4...24,4 liitrit/tunnis. Glükopürrooniumi eritumine neerude kaudu toimub aktiivse tubulaarsekretsiooni teel. Kuni 20% manustatud annusest leidus uriinis muutumatul kujul.

Glükopürrooniumi plasmakontsentratsioon vähenes mitmefaasiliselt. Keskmine terminaalse eliminatsiooni poolväärtusaeg oli palju pikem inhalatsiooni (33...57 tundi) kui veenisisese (6,2 tundi) ja suukaudse (2,8 tundi) manustamise järgselt. Eritumise mudel näitab püsivat imendumist kopsudes ja/või glükopürrooniumi üleminekut süsteemsesse vereringesse 24 ja enam tundi pärast inhalatsiooni.

Mometasoonfuroaat
Pärast manustamist intravenoosse boolusena oli mometasoonfuroaadi terminaalse eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 4,5 tundi. Radioaktiivselt märgistatud suukaudselt inhaleeritud annus eritub peamiselt roojaga (74%) ja vähemal määral uriiniga (8%).

Koostoimed

Suukaudselt inhaleeritud indakaterooli, glükopürrooniumi ja mometasoonfuroaadi samaaegne manustamine tasakaaluseisundis ei mõjutanud kummagi toimeaine farmakokineetikat.

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs astmapatsientidel näitas, et Enerzair Breezhaleri inhalatsiooni järgselt puudub vanusel, sool, kehakaalul, suitsetamisharjumustel, hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) algväärtusel ja FEV_1 algväärtusel oluline mõju indakaterooli, glükopürrooniumi või mometasoonfuroaadi süsteemsele ekspositsioonile.

Neerukahjustusega patsiendid
Enerzair Breezhaleriga läbi viidud spetsiaalsetes uuringutes ei ole hinnatud neerukahjustuse mõju indakaterooli, glükopürrooniumi ja mometasoonfuroaadi farmakokineetikale. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei olnud hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) indakaterooli, glükopürrooniumi või mometasoonfuroaadi süsteemse ekspositsiooni statistiliselt oluline ühismuutuja pärast Enerzair Breezhaleri kasutamist astmaga patsientidel.

Kuna uriiniga eritumine moodustab väga väikese osa indakaterooli ja mometasoonfuroaadi kogu eliminatsioonist, ei ole uuritud neerukahjustuse mõju nende ravimite süsteemsele ekspositsioonile (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustus mõjutab monoteraapiana manustatud glükopürrooniumi süsteemset ekspositsiooni. Kerge ja mõõduka neerukahjustusega isikutel täheldati kogu süsteemse ekspositsiooni ($AUC_{viimane}$) kuni 1,4-kordset ning raske neerukahjustuse ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel kuni 2,2-kordset mõõdukat keskmist suurenemist. Astmapatsientidele Enerzair Breezhaleri manustamise järgse glükopürrooniumi populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal suurenes $AUC_{0\text{-}24h}$ 27% või vähenes 19% patsientidel, kellel oli absoluutne GFR vastavalt 58 või 143 ml/min võrreldes patsiendiga, kellel oli absoluutne GFR 93 ml/min. Glükopürrooniumi populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal võib kerge ja mõõduka neerukahjustusega (eGFR $\geq$30 ml/min/1,73 m^2) kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel glükopürrooniumi kasutada soovitatavas annuses.

Maksakahjustusega patsiendid
Maksakahjustusega patsientidel ei ole Enerzair Breezhaleri manustamise järgselt hinnatud maksakahjustuse mõju indakaterooli, glükopürrooniumi ja mometasoonfuroaadi farmakokineetikale. Samas on uuringud läbi viidud indakaterooli ja mometasoonfuroaadi manustamisel ainuravimina (vt lõik 4.2).

Indakaterool
Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei täheldatud indakaterooli C_{max} või AUC olulisi muutusi, samuti ei erinenud valkudega seonduvus kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientide ning tervete kontrollisikute vahel. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud.

Glükopürroonium
Maksakahjustusega patsientidel ei ole kliinilisi uuringuid läbi viidud. Glükopürrooniumi eliminatsioon süsteemsest vereringest toimub peamiselt neerude kaudu. Glükopürrooniumi maksas toimuva metabolismi vähenemine ei põhjusta arvatavasti süsteemse ekspositsiooni kliiniliselt olulist suurenemist.

Mometasoonfuroaat
Uuringus, kus hinnati mometasoonfuroaadi 400 µg inhaleeritava üksikannuse manustamist kuivpulberinhalaatorist kerge (n=4), mõõduka (n=4) ja raske (n=4) maksakahjustusega patsientidele, oli igas rühmas ainult ühe või kahe isiku plasmas määratav mometasoonfuroaadi maksimaalne kontsentratsioon (vahemikus 50…105 pg/ml). Täheldatud maksimaalne plasmakontsentratsioon tundub suurenevat maksakahjustuse raskusastme suurenedes, kuid määratava taseme (analüüsi kvantifitseerimise alampiir oli 50 pg/ml) juhte oli vähe.

Muud patsientide erirühmad
Jaapanlaste ja valge rassi esindajate vahel ei esinenud indakaterooli, glükopürrooniumi ega mometasoonfuroaadi kogu süsteemse ekspositsiooni (AUC) olulisi erinevusi. Teiste etniliste rühmade või rasside kohta on farmakokineetilised andmed ebapiisavad. Glükopürrooniumi kogu süsteemne ekspositsioon (AUC) võib olla kuni 1,8 korda kõrgem madala kehakaaluga (35 kg) astma patsientidel ja kuni 2,5 korda kõrgem madala kehakaalu (35 kg) ning madala absoluutse GFR-iga (45 ml/min) astma patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Indakaterooli, glükopürrooniumi ja mometasoonfuroaadi kombinatsiooniga ei ole loomkatseid läbi viidud. Järgnevalt on toodud iga ainuravimi ning indakaterooli/mometasooni ja indakaterooli/glükopürrooniumi kombinatsioonpreparaatide mittekliinilise hindamise tulemused:

Indakaterool

Indakaterooli beeta-2-agonistlikest omadustest tingitud toimed kardiovaskulaarsüsteemile olid tahhükardia, arütmiad ja müokardi kahjustus koertel. Närilistel täheldati ninaõõne ja kõri vähest ärritust.

Genotoksilisuse uuringud ei näidanud mutageenset ega klastogeenset toimet.

Kartsinogeensust hinnati kaheaastases rottide uuringus ja kuuekuulises transgeensete hiirte uuringus. Healoomulise munasarja leiomüoomi ja munasarja silelihaste paikse hüperplaasia suurenenud esinemissagedus rottidel oli vastavuses teiste beeta-2-adrenomimeetikumide puhul kirjeldatud sarnaste leidudega. Hiirtel kartsinogeensust ei täheldatud.

Kõik need leiud saadi ekspositsiooni väärtuste puhul, mis tunduvalt ületavad inimestel saavutatavaid väärtusi.

Indakaterooli subkutaansel manustamisel küülikute uuringus demonstreeriti ebasoodsat toimet seoses raseduse ja embrüo/loote arenguga ainult annuste puhul, mis olid enam kui 500 korda suuremad kui inimestel, kes inhaleerisid igapäevaselt 150 µg annuseid ($AUC_{0\text{-}24\ h}$ põhjal).

Kuigi indakaterool ei mõjutanud üldist reproduktsioonivõimet rottidel läbi viidud fertiilsusuuringus, täheldati pre- ja postnataalse arengu uuringus F1 põlvkonna rottidel tiinete järeltulijate arvu langust 14 korda kõrgema ekspositsiooni puhul kui indakaterooliga ravitud inimestel. Indakaterool ei olnud rottidel ega küülikutel embrüotoksilise või teratogeense toimega.

Glükopürroonium

Glükopürrooniumi kui muskariiniretseptorite antagonisti omadustest tingitud toimed olid südame löögisageduse kerge kuni mõõdukas kiirenemine koertel, läätse hägusus rottidel ning näärmete sekretsiooni vähenemisega seotud pöörduvad muutused rottidel ja koertel. Rottidel täheldati kerget ärritust või adaptiivseid muutusi hingamisteedes. Kõik need leiud ilmnesid ekspositsiooni väärtuste juures, mis tunduvalt ületasid inimestel oodatavaid väärtusi.

Genotoksilisuse uuringutes ei ilmnenud glükopürrooniumi mutageenset ega klastogeenset toimet. Kartsinogeensusuuringutes transgeensetel hiirtel, kellele manustati ravimit suu kaudu, ning rottidel, kellele manustati ravimit inhalatsiooni teel, ei ilmnenud kartsinogeensuse tunnuseid.

Glükopürroonium ei olnud rottidel ega küülikutel inhalatsioonil manustades teratogeenne. Tiinetel hiirtel, küülikutel ja koertel ei läbinud glükopürroonium ja selle metaboliidid olulisel määral platsentaarbarjääri. Avaldatud andmed glükopürrooniumi kasutamise kohta loomadel ei näita reproduktsioonitoksilisust. Rottidel puudus mõju fertiilsusele ning pre- ja postnataalsele arengule.

Mometasoonfuroaat

Kõik täheldatud toimed on omased glükokortikoidide klassile ja seotud glükokortikoidide farmakoloogilise toime tugevnemisega.

Standardsetes *in vitro* ja *in vivo* testides ei ilmnenud mometasoonfuroaadi genotoksilist toimet.

Kartsinogeensusuuringutes hiirtel ja rottidel ei põhjustanud inhaleeritav mometasoonfuroaat kasvajate esinemissageduse statistiliselt olulist suurenemist.

Sarnaselt teiste glükokortikoididega on mometasoonfuroaat närilistel ja küülikutel teratogeenne. Täheldatud on järgmisi anomaaliaid: nabasong rottidel, suulaelõhe hiirtel ning sapipõie agenees, nabasong ja kõverad esikäpad küülikutel. Samuti vähenes rottidel, küülikutel ja hiirtel tiinete emaste kaaluiive ja toimusid muutused loote kasvus (loote väiksem kehakaal ja/või hilisem luustumine) ning hiirtel vähenes järglaste elulemus. Reproduktiivse funktsiooni uuringutes täheldati mometasoonfuroaadi subkutaansel manustamisel annuses 15 µg/kg gestatsiooniaja pikenemist ja rasket poegimist koos järglaste elulemuse ja kehakaalu vähenemisega.

Keskkonnariskide hindamise uuringud on näidanud, et mometasoon võib ohustada pinnavett (vt lõik 6.6).

Indakaterooli ja glükopürrooniumi kombinatsioon

Indakaterooli/glükopürrooniumi mittekliinilistes ohutusuuringutes saadud leiud olid kooskõlas indakaterooli või glükopürrooniumi monoteraapia teadaolevate farmakoloogiliste toimetega.

Indakaterooli/glükopürrooniumi südame löögisagedusele avaldatava toime suurusjärk ja kestus suurenesid võrreldes kummagi monoteraapia puhul täheldatud muutustega.

Ilmnes ka EKG intervallide lühenemine ning süstoolse ja diastoolse vererõhu langus. Koertele manustatud indakaterool monoteraapiana või indakaterooli/glükopürrooniumi kombinatsiooni osana oli seotud müokardi kahjustuse sarnase esinemissagedusega.

Indakaterooli ja mometasoonfuroaadi kombinatsioon

13-nädalastes inhalatsioonitoksilisuse uuringutes täheldatud leiud olid valdavalt tingitud mometasoonfuroaadist ja tegemist oli glükokortikoididele omaste farmakoloogiliste toimetega. Indakaterooliga seotud südame löögisageduse kiirenemine ilmnes koertel pärast indakaterooli/mometasoonfuroaadi või ainult indakaterooli manustamist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Hüpromelloos
Trükitint

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Inhalaatori korpus ja kork on valmistatud akrülonitriilbutadieenstüreenist, nupud on valmistatud metüülmetakrülaat-akrülonitriilbutadieenstüreenist. Nõelad ja vedrud on valmistatud roostevabast terasest.

PA/alu/PVC – alu perforeeritud üksikannuseline blister. Igas blistris on 10 kõvakapslit.

Üksikpakend, mis sisaldab 10 x 1, 30 x 1 või 90 x 1 kõvakapslit ja 1 inhalaatorit.
Pakend, mis sisaldab 30 x 1 kõvakapslit koos 1 inhalaatori ja 1 anduriga.
Mitmikpakend, mis sisaldab 150 (15 pakendit, igas 10 x 1) kõvakapslit ja 15 inhalaatorit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutada tuleb inhalaatorit, mis on lisatud iga väljakirjutatud ravimi pakendisse. Pakendis olev inhalaator tuleb hävitada, kui kõik kapslid on ära kasutatud.

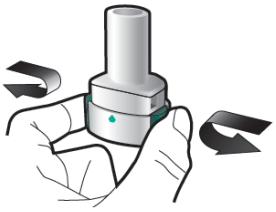
See ravim võib ohustada keskkonda (vt lõik 5.3).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

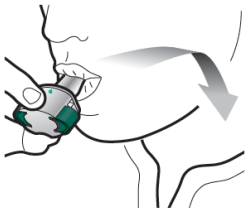
Kasutus- ja käsitsemisjuhend

Enne Enerzair Breezhaleri kasutamist lugege palun täielikku **kasutusjuhendit**.

Paigaldage



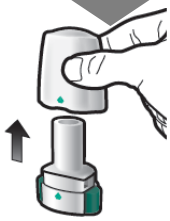
Läbistage ja vabastage



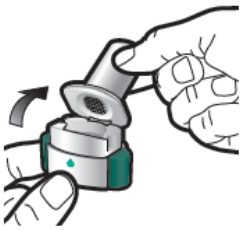
Hingake sügavalt sisse

Vaadake, kas kapsel on tühi

1

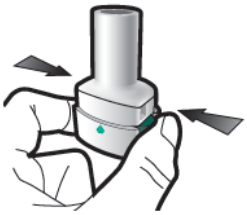


1.a samm :
Eemaldage kork



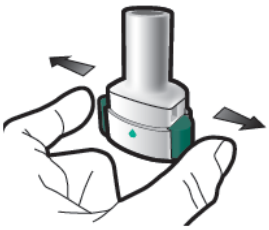
1.b samm :
Avage inhalaator

2



2.a samm :
Torgage kapslisse augud ühe korraga
Hoidke inhalaatorit püstises asendis.
Vajutage kindlalt ja üheaegselt kahte inhalaatori külgedel olevat nuppu, et torgata kapslisse augud.

Kapsli purunemisel kuulete heli.
Kapslit tohib läbistada ainult üks kord.



2.b samm :
Vabastage külgmised nupud

3

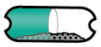
3.a samm :
Hingake täielikult välja
Ärge puhuge huulikusse.

3.b samm :
Hingake ravimit sügavalt sisse
Hoidke inhalaatorit nagu pildil näidatud.
Pange huuliku ots suhu ja sulgege huuled tihedalt selle ümber.
Ärge vajutage külgmisi nuppe.

Vaadake

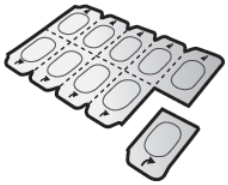
Vaadake, kas kapsel on tühi
Avage inhalaator, et näha, kas pulbrit on kapslisse alles jäänud.

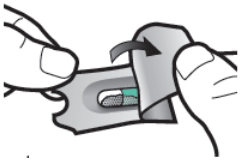
Kui pulbrit on kapslisse alles jäänud:
- Sulgege inhalaator.
- Korrake samme 3a kuni 3d.



Allesjäänud pulber

Tühi



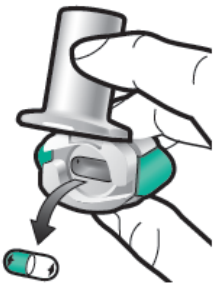


1.c samm :
Eemaldage kapsel
Eraldage üks blister blisterriba küljest.
Avage blister ja võtke kapsel välja.
Ärge suruge kapslit läbi fooliumi.
Ärge kapslit alla neelake.

Hingake kiiresti ja nii sügavalt sisse kui võimalik.
Sissehingamise ajal kuulete surisevat heli.
Sissehingamisel võite ravimi maitset tunda.

3.c samm :
Hoidke hinge kinni
Hoidke hinge kinni vähemalt 5 sekundit.

3.d samm :
Loputage suud
Pärast iga annuse manustamist loputage suud veega ja sülitage vesi välja.



Eemaldage tühi kapsel pesast
Visake tühi kapsel majapidamisjäätmete hulka.
Sulgege inhalaator ja pange kork tagasi.

1.d samm :
Paigaldage kapsel
Ärge kunagi pange kapslit otse huulikusse.

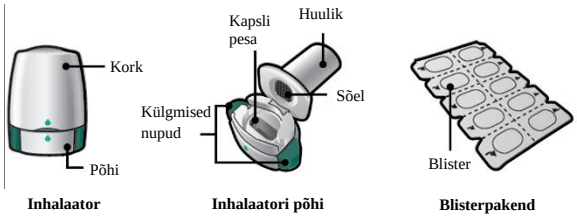
1.e samm :
Sulgege inhalaator

Oluline teave

- Enerzair Breezhaleri kapsleid peab alati hoidma blisterpakendis ja eemaldama alles vahetult enne kasutamist.
- Blistrist eemaldamiseks ärge suruge kapslit läbi fooliumi.
- Ärge kapslit alla neelake.
- Ärge kasutage Enerzair Breezhaleri kapsleid üheski teises inhalaatoris.
- Ärge kasutage Enerzair Breezhaleri inhalaatorit ühegi teise ravimi manustamiseks.
- Ärge kunagi asetage kapslit suhu ega inhalaatori huulikusse.
- Ärge vajutage külgmisi nuppe rohkem kui üks kord.
- Ärge puhuge huulikusse.
- Ärge vajutage külgmisi nuppe samal ajal kui hingate huulikust sisse.
- Ärge katsuge kapsleid märgade kätega.
- Ärge kunagi peske inhalaatorit veega.

Teie Enerzair Breezhaleri pakend sisaldab:

- Ühte Enerzair Breezhaleri inhalaatorit
- Ühte või mitut blisterpakendit, milles igaühes on 10 Enerzair Breezhaleri kapslit inhalaatoris kasutamiseks



Korduma kippuvad küsimused

Miks ei teinud inhalaator sissehingamise ajal heli?
Kapsel võib olla kinni jäänud kapslipesasse. Kui see juhtub, vabastage kapsel ettevaatlikult, koputades inhalaatori põhjale. Hingake ravimit uuesti sisse, korrates samme 3a kuni 3d.

Mida teha, kui pulbrit on kapsli sisse alles jäänud?
Te pole piisavalt ravimit kätte saanud. Sulgege inhalaator ja korrake samme 3a kuni 3d.

Köhisin pärast sissehingamist – on see oluline?
See võib juhtuda. Olete piisavalt ravimit kätte saanud juhul, kui kapsel on tühi.

Tundsin keelel väikeseid kapslitükke – on see oluline?
See võib juhtuda. See pole ohtlik. Kapsli kildudeks purunemise võimalus suureneb, kui kapslit läbistatakse rohkem kui üks kord.

Inhalaatori puhastamine
Pühkige huuliku sise- ja välispind üle puhta kuiva kiuvaba lapiga, et eemaldada pulbri jäägid. Hoidke inhalaator kuivana. Ärge kunagi peske inhalaatorit veega.

Inhalaatori hävitamine pärast kasutamist
Iga inhalaator tuleb hävitada pärast seda, kui kõik kapslid on ära kasutatud. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid ja inhalaatoreid, mida enam ei vajata.

Üksikasjalike juhiste saamiseks anduri ja mobiilirakenduse kasutamise kohta lugege anduri pakendis ja rakenduses olevat kasutusjuhendit.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1438/001-005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

3. juuli 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Hispaania

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enerzair Breezhaler 114 mikrogrammi/46 mikrogrammi/136 mikrogrammi inhalatsioonipulber kõvakapslites
indacaterolum/glycopyrronium/mometasoni furoas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks inhaleeritav annus sisaldab 114 mikrogrammi indakaterooli (atsetaadina), 46 mikrogrammi glükopürrooniumi (vastab 58 mikrogrammile glükopürrooniumbromiidile) ja 136 mikrogrammi mometasoonfuroaati.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi ja magneesiumstearaati. Vaadake lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber kõvakapslis

10 x 1 kapslit + 1 inhalaator
30 x 1 kapslit + 1 inhalaator
90 x 1 kapslit + 1 inhalaator

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Kasutamiseks ainult koos pakendis oleva inhalaatoriga.
Kapsleid mitte alla neelata.
Inhalatsioon
90 päeva ravi.

‘Lisatakse QR-kood’
Lisateabe saamiseks skaneerige või külastage: www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pakendis olev inhalaator tuleb hävitada, kui kõik kapslid on ära kasutatud.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1438/001	10 x 1 kapslit + 1 inhalaator
EU/1/20/1438/002	30 x 1 kapslit + 1 inhalaator
EU/1/20/1438/004	90 x 1 kapslit + 1 inhalaator

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enerzair Breezhaler

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ANDURIT SISALDAVA ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enerzair Breezhaler 114 mikrogrammi/46 mikrogrammi/136 mikrogrammi inhalatsioonipulber kõvakapslites
indacaterolum/glycopyrronium/mometasoni furoas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks inhaleeritav annus sisaldab 114 mikrogrammi indakaterooli (atsetaadina), 46 mikrogrammi glükopürrooniumi (vastab 58 mikrogrammile glükopürrooniumbromiidile) ja 136 mikrogrammi mometasoonfuroaati.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi ja magneesiumstearaati. Vaadake lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber kõvakapslis

30 x 1 kapslit + 1 inhalaator + 1 andur

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Kasutamiseks ainult koos pakendis oleva inhalaatoriga.
Kapsleid mitte alla neelata.
Inhalatsioon

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pakendis olev inhalaator tuleb hävitada, kui kõik kapslid on ära kasutatud.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1438/003 30 x 1 kapslit + 1 inhalaator + 1 andur

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enerzair Breezhaler

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ANDURIT SISALDAVA ÜKSIKPAKENDI VAHEPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enerzair Breezhaler 114 mikrogrammi/46 mikrogrammi/136 mikrogrammi inhalatsioonipulber kõvakapslites
indacaterolum/glycopyrronium/mometasoni furoas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks inhaleeritav annus sisaldab 114 mikrogrammi indakaterooli (atsetaadina), 46 mikrogrammi glükopürrooniumi (vastab 58 mikrogrammile glükopürrooniumbromiidile) ja 136 mikrogrammi mometasoonfuroaati.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi ja magneesiumstearaati. Vaadake lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber kõvakapslis

30 x 1 kapslit + 1 inhalaator

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Kasutamiseks ainult koos pakendis oleva inhalaatoriga.
Kapsleid mitte alla neelata.
Inhalatsioon

‘Lisatakse QR-kood’
Lisateabe saamiseks skaneerige või külastage: www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pakendis olev inhalaator tuleb hävitada, kui kõik kapslid on ära kasutatud.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1438/003 30 x 1 kapslit + 1 inhalaator + 1 andur

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enerzair Breezhaler

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (SH *BLUE BOX*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enerzair Breezhaler 114 mikrogrammi/46 mikrogrammi/136 mikrogrammi inhalatsioonipulber kõvakapslites
indacaterolum/glycopyrronium/mometasoni furoas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks inhaleeritav annus sisaldab 114 mikrogrammi indakaterooli (atsetaadina), 46 mikrogrammi glükopürrooniumi (vastab 58 mikrogrammile glükopürrooniumbromiidile) ja 136 mikrogrammi mometasoonfuroaati.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi ja magneesiumstearaati. Vaadake lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber kõvakapslis

Mitmikpakend: 150 (15 pakendit, igas 10 x 1) kapslit + 15 inhalaatorit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Kasutamiseks ainult koos pakendis oleva inhalaatoriga.
Kapsleid mitte alla neelata.
Inhalatsioon

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pakendis olev inhalaator tuleb hävitada, kui kõik kapslid on ära kasutatud.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1438/005 150 (15 pakendit, igas 10 x 1) kapslit + 15 inhalaatorit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enerzair Breezhaler

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enerzair Breezhaler 114 mikrogrammi/46 mikrogrammi/136 mikrogrammi inhalatsioonipulber kõvakapslites
indacaterolum/glycopyrronium/mometasoni furoas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks inhaleeritav annus sisaldab 114 mikrogrammi indakaterooli (atsetaadina), 46 mikrogrammi glükopürrooniumi (vastab 58 mikrogrammile glükopürrooniumbromiidile) ja 136 mikrogrammi mometasoonfuroaati.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi ja magneesiumstearaati. Vaadake lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber kõvakapslis

10 x 1 kapslit + 1 inhalaator. Mitmikpakendi osa. Ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Kasutamiseks ainult koos pakendis oleva inhalaatoriga.
Kapsleid mitte alla neelata.
Inhalatsioon

'Lisatakse QR-kood'
Lisateabe saamiseks skaneerige või külastage: www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pakendis olev inhalaator tuleb hävitada, kui kõik kapslid on ära kasutatud.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1438/005 150 (15 pakendit, igas 10 x 1) kapslit + 15 inhalaatorit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enerzair Breezhaler

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

- **ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARBI**
- **ANDURIT SISALDAVA ÜKSIKPAKENDI VAHEPAKENDI JA**
- **MITMIKPAKENDI VAHEPAKENDI**

SISEKÜLG

1. MUU

1	Paigaldage
2	Läbistage ja vabastage
3	Hingake sügavalt sisse
Vaadake	Vaadake, kas kapsel on tühi

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ANDURIT SISALDAVA ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARBI SISEKÜLG

1. MUU

Palun lugege Enerzair Breezhaleri pakis olevat pakendi infolehte ja anduri pakis olevat kasutusjuhendit.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg inhalatsioonipulber
indacaterolum/glycopyrronium/mometasoni furoas

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ainult inhalatsiooniks

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Enerzair Breezhaler 114 mikrogrammi/46 mikrogrammi/136 mikrogrammi inhalatsioonipulber kõvakapslites
indakaterool/glükopürroonium/mometasoonfuroaat
(*indacaterolum/glycopyrronium/mometasoni furoas*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Enerzair Breezhaler ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Enerzair Breezhaleri kasutamist
3. Kuidas Enerzair Breezhalerit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Enerzair Breezhalerit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
Enerzair Breezhaler inhalaatori kasutusjuhend

1. Mis ravim on Enerzair Breezhaler ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Enerzair Breezhaler ja kuidas see toimib
Enerzair Breezhaler sisaldab kolme toimeainet:
- indakaterool,
- glükopürroonium,
- mometasoonfuroaat.

Indakaterool ja glükopürroonium kuuluvad ravimite rühma, mida nimetatakse bronhilõõgastiteks. Need toimivad erinevatel viisidel, et lõõgastada lihaseid väikeste hingamisteede seintes. See aitab avada hingamisteed ning kergendab õhu liikumist kopsudesse ja välja. Nende ravimite regulaarne kasutamine aitab hoida väikesed hingamisteed avatuna.

Mometasoonfuroaat kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kortikosteroididideks (või steroididideks). Kortikosteroidid vähendavad väikeste hingamisteede turset ja ärritust (põletik), mis viib hingamisprobleemide järk-järgulise paranemiseni. Kortikosteroidid aitavad ka astmahooge vältida.

Milleks Enerzair Breezhalerit kasutatakse
Enerzair Breezhalerit kasutatakse regulaarselt astma raviks täiskasvanutel.

Astma on raske pikaajaline haigus, mille puhul väikeste hingamisteede seintes olevad lihased tõmbuvad kokku (bronhokonstriktsioon) ning muutuvad põletikuliseks. Sümptomid tulevad ja lähevad ning nendeks on hingeldus, vilistav hingamine, pingetunne rindkeres ja köha.

Te peate Enerzair Breezhalerit kasutama iga päev, mitte ainult hingamisprobleemide või muude astmanähtude esinemise korral. See tagab õige kontrolli astmanähtude üle. Ärge kasutage seda ravimit järsku tekkiva hingelduse või vilistava hingamise hoogude leevendamiseks.

Kui teil on küsimusi Enerzair Breezhaleri toime kohta või miks see ravim on teile välja kirjutatud, pöörduge oma arsti poole.

2. Mida on vaja teada enne Enerzair Breezhaleri kasutamist

Järgige hoolikalt kõiki arstilt saadud juhiseid.

Enerzair Breezhalerit ei tohi kasutada
- kui olete indakaterooli, glükopürrooniumi, mometasoonfuroaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui arvate, et võite olla allergiline, küsige nõu oma arstilt.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Enerzair Breezhaleri kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui midagi järgnevalt loetletust kehtib teie kohta:
- kui teil on probleeme südamega, sealhulgas ebakorrapärane või kiire südame löögisagedus;
- kui teil on probleeme kilpnäärmega;
- kui teile on kunagi öeldud, et teil on suhkurtõbi või kõrge veresuhkru tase;
- kui teil esinevad krambihood või tõmblused;
- kui teil on tõsiseid probleeme neerudega;
- kui teil on tõsiseid probleeme maksaga;
- kui teie vere kaaliumisisaldus on madal;
- kui teil on silmahaigus, mida nimetatakse suletudnurga glaukoomiks;
- kui teil on urineerimine raskendatud;
- kui teil on kopsutuberkuloos (tbc) või mõni pikaajaline või ravimata infektsioon.

Ravi ajal Enerzair Breezhaleriga
Lõpetage otsekohe selle ravimi kasutamine ja pöörduge arsti poole, kui teil tekib:
- vahetult pärast Enerzair Breezhaleri kasutamist pingetunne rindkeres, köha, vilistav hingamine või hingeldus (nähud ravimpõhjustatud ootamatust hingamisteede kokkutõmbest, tuntud ka kui paradoksaalne bronhospasm);
- hingamis- või neelamisraskused, keele, huulte või näo paistetus, nahalööve, sügelus ja nõgestõbi (allergilise reaktsiooni nähud);
- silmavalu või ebamugavustunne silmas, mööduv ähmane nägemine, halode (eredad ringid valgusallikate ümber) või värviliste kujutiste nägemine koos silmade punetusega (suletudnurga glaukoomi nähud).

Lapsed ja noorukid
Ärge manustage seda ravimit lastele või noorukitele (vanuses alla 18 aastat), sest seda pole antud vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Enerzair Breezhaler
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Eriti tähtis on arstile või apteekrile rääkida järgmiste ravimite kasutamisest:
- vere kaaliumisisaldust vähendavad ravimid. Nendeks on diureetikumid (mis suurendavad uriini tootmist ja mida võib kasutada kõrgvererõhu raviks, nt hüdroklorotiasiid), teised bronhilõõgastid nagu hingamisprobleemide korral kasutatavad metüülksantiinid (nt teofülliin) või kortikosteroidid (nt prednisoloon);
- tritsüklilised antidepressandid või monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (depressiooniravimid);
- mis tahes ravimid, mis võivad sarnaneda Enerzair Breezhalerile (sisaldavad sarnaseid toimeaineid). Nende kooskasutamisel võib suureneda võimalike kõrvaltoimete tekkerisk;
- beetablokaatoriteks nimetatud ravimid, mida kasutatakse kõrgvererõhu või teiste südameprobleemide korral (nt propranolool) või glaukoomi raviks (nt timolool);
- ketokonasool või itrakonasool (seennakkuste ravimid);
- ritonaviir, nelfinaviir või kobitsistaat (HIV-infektsiooni ravimid).

Rasedus ja imetamine
Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Arst arutab teiega, kas te tohite Enerzair Breezhalerit kasutada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Selle ravimi toime autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele on ebatõenäoline.

Enerzair Breezhaler sisaldab laktoosi
See ravim sisaldab ligikaudu 25 mg laktoosi kapslis. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, rääkide enne ravimi kasutamist oma arstiga.

3. Kuidas Enerzair Breezhalerit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Enerzair Breezhalerit sisse hingata
Tavaline annus on ühe kapsli sisu sissehingamine iga päev. Ravimit on vaja sisse hingata ainult üks kord ööpäevas. Ärge kasutage ravimit rohkem, kui arst on määranud.

Enerzair Breezhalerit peab kasutama iga päev, isegi kui astma ei valmista teile muret.

Millal Enerzair Breezhalerit sisse hingata
Kasutage Enerzair Breezhalerit iga päev samal kellaajal. See aitab kontrollida sümptomeid päeval ja öösel. See aitab ka ravimi kasutamist meeles pidada.

Kuidas Enerzair Breezhalerit sisse hingata
- Enerzair Breezhalerit tohib kasutada ainult inhalatsiooniks.
- Sellest pakendist leiate inhalaatori ja kapslid, mis sisaldavad ravimit. Inhalaator võimaldab sisse hingata ravimit kapslis. Kasutage kapsleid ainult koos selles pakendis oleva inhalaatoriga. Kapslid peavad kuni kasutamiseni olema blistris.
- Blistri avamiseks tõmmake ära blistri tagumine kate, **ärge suruge kapslit läbi fooliumi**.
- Kui alustate uue pakendi kasutamist, kasutage pakendis olevat uut inhalaatorit.
- Pakendis olev inhalaator tuleb hävitada, kui kõik kapslid on ära kasutatud.
- Ärge neelake kapsleid alla.
- **Palun lugege käesoleva infolehe pöördel toodud kasutusjuhendit, et saada rohkem teavet inhalaatori kasutamise kohta.**

Kui pakend sisaldab Enerzair Breezhaleri andurit
- Andur ja mobiilirakendus ei ole vajalikud ravimi manustamiseks. Ravimi manustamise ajal ei pea andur olema rakendusega ühendatud.
- Arst otsustab, kas anduri ja rakenduse kasutamine on teie puhul sobiv.
- Enerzair Breezhaleri elektrooniline andur tuleb kinnitada inhalaatori põhja külge.
- Andur kinnitab, et kasutasite Enerzair Breezhaler inhalaatorit, see registreerib pihustuskordade arvu ja inhalatsiooni ajal kapsli pöörlemisel tekkivat surisevat heli, kuid see ei jälgi, kas manustasite ravimi annuse.
- Andurit tuleb kasutada koos teie nutitelefonis või mõnes muus sobivas seadmes oleva mobiilirakendusega Propeller. Andur ühendub Propelleri mobiilirakendusega Bluetooth-ühenduse kaudu.
- Palun lugege anduri pakendis ja rakenduses olevat kasutusjuhendit, et saada rohkem teavet Enerzair Breezhaleri anduri ja mobiilirakenduse kasutamise kohta.
- Kui kõik pakendis sisaldunud Enerzair Breezhaleri kapslid on ära kasutatud, tuleb andur kinnitada järgmise Enerzair Breezhaleri pakendis oleva uue inhalaatori külge.

Kui sümptomid ei parane
Kui pärast Enerzair Breezhaleri kasutuselevõttu astmanähud ei parane või halvenevad, pidage nõu oma arstiga.

Kui te kasutate Enerzair Breezhalerit rohkem, kui ette nähtud
Kui te hingate kogemata sisse liiga palju ravimit, võtke nõu küsimiseks otsekohe ühendust oma arsti või haiglaga. Te võite vajada arstiabi.

Kui te unustate Enerzair Breezhalerit kasutada
Kui te unustate annuse tavalisel ajal sisse hingamata, tehke seda samal päeval niipea kui võimalik. Seejärel hingake järgmine annus sisse tavalisel ajal järgmisel päeval. Samal päeval ei tohi sisse hingata kahte annust.

Kui te lõpetate Enerzair Breezhaleri kasutamise
Ärge lõpetage Enerzair Breezhaleri kasutamist, kui arst ei ole seda soovitanud. Kui te lõpetate ravimi kasutamise, võivad astmanähud tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised
Lõpetage otsekohe Enerzair Breezhaleri kasutamine ja pöörduge arsti poole, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

Sage: võivad tekkida kuni 1 inimesel 10st
- hingamis- või neelamisraskused, keele, huulte või näo paistetus, nahalööve, sügelus ja nõgestõbi (allergilise reaktsiooni nähud).

Muud kõrvaltoimed
Muud kõrvaltoimed on loetletud allpool. Kui need muutuvad tõsisteks, teavitage sellest oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde.

Väga sage: võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st
- kurguvalu;
- nohu;
- järsku alanud hingamisraskused ja rinnus pigistav tunne koos vilistava hingamise või köhaga.

Sage: võivad tekkida kuni 1 inimesel 10st
- suusoor (kandidiaas). Pärast annuse võtmist loputage oma suud vee või suuloputuslahusega ja seejärel sülitage välja. See aitab soori ennetada;
- sage urineerimistung ja valu või põletustunne urineerimisel (kuseteede infektsiooni nähud);
- peavalu;
- kiire südame löögisagedus;
- köha;
- hääle muutumine (kähedus);
- kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine (gastroenteriit);
- valu lihastes, luudes või liigestes (lihas-skeleti valu nähud);
- lihasspasm;
- palavik.

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni 1 inimesel 100st
- suukuivus;
- lööve;
- kõrge veresuhkur;
- nahasügelus
- raskendatud ja valulik urineerimine (düsuuria nähud);
- silmaläätse hägustumine (katarakti nähud).

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Enerzair Breezhalerit säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 30°C.
- Hoida kapsleid originaalblistris valguse ja niiskuse eest kaitstult ning eemaldada pakendist alles vahetult enne kasutamist.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.
- Kui pakend sisaldab Enerzair Breezhaleri elektroonilist andurit, lugege anduri pakendis olevast kasutusjuhendist üksikasjalikke juhiseid selle kohta, kuidas andurit hoida ja millal hävitada.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Enerzair Breezhaler sisaldab
- Toimeained on indakaterool (atsetaadina), glükopürroonium (bromiidina) ja mometasoonfuroaat. Üks kapsel sisaldab 150 mikrogrammi indakaterooli (atsetaadina), 63 mikrogrammi glükopürrooniumbromiidi (vastab 50 mikrogrammile glükopürrooniumile) ja 160 mikrogrammi mometasoonfuroaati. Üks inhaleeritav annus (annus, mis väljutatakse inhalaatori huulikust) sisaldab 114 mikrogrammi indakaterooli (atsetaadina), 58 mikrogrammi glükopürrooniumbromiidi (vastab 46 mikrogrammile glükopürrooniumile) ja 136 mikrogrammi mometasoonfuroaati.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat (vt „Enerzair Breezhaler sisaldab laktoosi“ lõigus 2).

Kuidas Enerzair Breezhaler välja näeb ja pakendi sisu
Sellest pakendist leiate inhalaatori koos blistritesse pakendatud kapslitega. Mõned pakid sisaldavad ka anduriga seadet. Kapslid on läbipaistvad ja sisaldavad valget pulbrit. Kapslite korpusele on kahe musta joone kohale musta tindiga trükitud toote kood „IGM150-50-160“ ning kaanele on musta tindiga trükitud toote logo, mida ümbritseb must joon.

Saadaval on järgmised pakendi suurused:
Üksikpakend, mis sisaldab 10 x 1, 30 x 1 või 90 x 1 kõvakapslit koos 1 inhalaatoriga.
Pakend, mis sisaldab 30 x 1 kõvakapslit koos 1 inhalaatori ja 1 anduriga.
Mitmikpakend, mis sisaldab 15 karpi, millest igaühes on 10 x 1 kõvakapslit ja 1 inhalaator.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Iirimaa

Tootja
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Hispaania

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
APONTIS PHARMA
Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +49 2173 8955 4949

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti
filiaal Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E. Τηλ:
+30 210 281 17 12

España
Laboratorios Menarini, S.A.
Tel: +34 93 462 88 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Jaba Recordati, S.A.
Tel: +351 21 432 95 00

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud

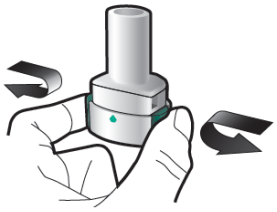
Muud teabeallikad
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

Enerzair Breezhaleri kasutusjuhend

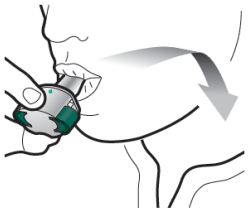
Enne kasutamist lugege palun läbi Enerzair Breezhaler inhalaatori täielik kasutusjuhend.
Juhend on leitav ka QR-koodi skaneerides või külastades lehekülge: www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

„Lisatakse QR-kood“

Paigaldage



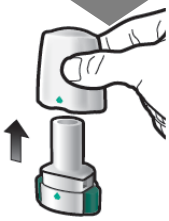
Läbistage ja vabastage



Hingake sügavalt sisse

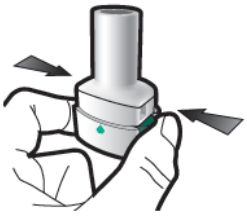
Vaadake, kas kapsel on tühi

1



1.a. samm :
Eemaldage kork

2



2.a samm :
Torgage kapslisse augud ühe korraga
Hoidke inhalaatorit püstises asendis. Vajutage kindlalt ja üheaegselt kahte inhalaatori külgedel olevat nuppu, et torgata kapslisse augud.

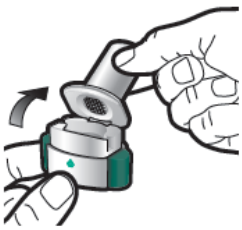
3

3.a samm :
Hingake täielikult välja
Ärge puhuge huulikusse.

Vaadake

Vaadake, kas kapsel on tühi
Avage inhalaator, et näha, kas pulbrit on kapslisse alles jäänud.

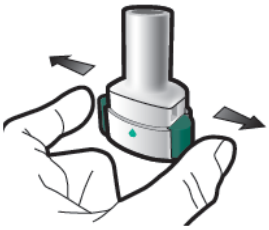
Kui pulbrit on kapslisse alles jäänud:
- Sulgege inhalaator.
- Korrake samme 3a kuni 3d.



1.b samm :
Avage inhalaator

1.c samm :
Eemaldage kapsel
Eraldage üks blister blisterriba küljest.
Avage blister ja võtke kapsel välja.
Ärge suruge kapslit läbi fooliumi.
Ärge kapslit alla neelake.

Kapsli purunemisel kuulete heli.
Kapslit tohib läbistada ainult üks kord.



2.b samm :
Vabastage külgmised nupud

3.c samm :
Hingake ravimit sügavalt sisse
Hoidke inhalaatorit nagu pildil näidatud.
Pange huuliku ots suhu ja sulgege huuled tihedalt selle ümber.
Ärge vajutage külgmisi nuppe.

Hingake kiiresti ja nii sügavalt sisse kui võimalik.
Sissehingamise ajal kuulete surisevat heli.
Sissehingamisel võite ravimi maitset tunda.

3.c samm :
Hoidke hinge kinni
Hoidke hinge kinni vähemalt 5 sekundit.

3.d samm :
Loputage suud
Pärast iga annuse manustamist loputage suud veega ja sülitage vesi välja.

Allesjäänud pulber **Tühi**

Eemaldage tühi kapsel pesast
Visake tühi kapsel majapidamisjäätmete hulka.
Sulgege inhalaator ja pange kork tagasi.

1.d samm :
Paigaldage kapsel
Ärge kunagi pange kapslit otse huulikusse.

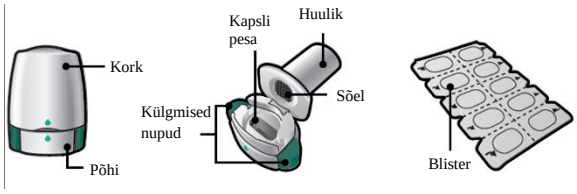
1.e samm :
Sulgege inhalaator

Oluline teave

- Enerzair Breezhaleri kapsleid peab alati hoidma blisterpakendis ja eemaldama alles vahetult enne kasutamist.
- Blistrist eemaldamiseks ärge suruge kapslit läbi fooliumi.
- Ärge kapslit alla neelake.
- Ärge kasutage Enerzair Breezhaleri kapsleid üheski teises inhalaatoris.
- Ärge kasutage Enerzair Breezhaleri inhalaatorit ühegi teise ravimi manustamiseks.
- Ärge kunagi asetage kapslit suhu ega inhalaatori huulikusse.
- Ärge vajutage külgmisi nuppe rohkem kui üks kord.
- Ärge puhuge huulikusse.
- Ärge vajutage külgmisi nuppe samal ajal kui hingate huulikust sisse.
- Ärge katsuge kapsleid märgade kätega.
- Ärge kunagi peske inhalaatorit veega.

Teie Enerzair Breezhaleri pakend sisaldab:

- Ühte Enerzair Breezhaleri inhalaatorit
- Ühte või mitut blisterpakendit, milles igaühes on 10 Enerzair Breezhaleri kapslit inhalaatoris kasutamiseks



Inhalaator **Inhalaatori põhi** **Blisterpakend**

Korduma kippuvad küsimused

Miks ei teinud inhalaator sissehingamise ajal heli?
Kapsel võib olla kinni jäänud kapslipesasse. Kui see juhtub, vabastage kapsel ettevaatlikult, koputades inhalaatori põhjale. Hingake ravimit uuesti sisse, korrates samme 3a kuni 3d.

Mida teha, kui pulbrit on kapsli sisse alles jäänud?
Te pole piisavalt ravimit kätte saanud. Sulgege inhalaator ja korrake samme 3a kuni 3d.

Köhisin pärast sissehingamist – on see oluline?
See võib juhtuda. Olete piisavalt ravimit kätte saanud juhul, kui kapsel on tühi.

Tundsin keelel väikeseid kapslitükke – on see oluline?
See võib juhtuda. See pole ohtlik. Kapsli kildudeks purunemise võimalus suureneb, kui kapsel läbistatakse rohkem kui üks kord.

Inhalaatori puhastamine
Pühkige huuliku sise- ja välispind üle puhta kuiva kiuvaba lapiga, et eemaldada pulbri jäägid. Hoidke inhalaator kuivana. Ärge kunagi peske inhalaatorit veega.

Inhalaatori hävitamine pärast kasutamist
Iga inhalaator tuleb hävitada pärast seda, kui kõik kapslid on ära kasutatud. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid ja inhalaatoreid, mida enam ei vajata.