PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Enerzair Breezhaler 114 mikrograma/46 mikrograma/136 mikrograma prašak inhalata, tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 150 µg indakaterola (u obliku acetata), 63 µg glikopironijevog bromida što odgovara 50 µg glikopironija i 160 µg mometazonfuroata.

Jedna isporučena doza (doza koja izađe iz nastavka za usta inhalatora) sadrži 114 µg indakaterola (u obliku acetata), 58 µg glikopironijevog bromida što odgovara 46 µg glikopironija i 136 µg mometazonfuroata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 25 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, tvrda kapsula (prašak inhalata).

Kapsule s prozirnom zelenom kapicom i bezbojnim prozirnim tijelom koje sadrže bijeli prašak, sa šifrom proizvoda „IGM150-50-160“ otisnutom crnom bojom iznad dvije crne linije na tijelu i logotipom proizvoda otisnutim crnom bojom te okruženim crnom linijom na kapici.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Enerzair Breezhaler je indiciran kao terapija održavanja u liječenju astme u odraslih bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani kombiniranom terapijom održavanja dugodjelujućeg beta$_2$-agonista i visoke doze inhalacijskog kortikosteroida te koji su imali jednu ili više egzacerbacija astme u prethodnoj godini.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna kapsula koju je potrebno inhalirati jedanput na dan.

Najveća preporučena doza je 114 µg/46 µg/136 µg jedanput na dan.

Lijek se treba primjenjivati u isto vrijeme svakoga dana. Može se primijeniti neovisno o dobu dana. Ako se preskoči doza, potrebno ju je uzeti čim prije. Bolesnike treba uputiti da ne primjenjuju više od jedne doze dnevno.

Posebne populacije
Starija populacija
Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (u dobi od 65 ili više godina) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti koja zahtijeva dijalizu potreban je oprez (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, stoga se u ovih bolesnika smije primjenjivati samo ako očekivana korist nadmašuje potencijalni rizik (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost Enerzair Breezhalera u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo za primjenu inhalacijom. Kapsule se ne smiju gutati.

Kapsule se moraju primjenjivati isključivo korištenjem inhalatora koji se dobije (vidjeti dio 6.6) sa svakim novim receptom.

Bolesnici moraju biti upućeni kako pravilno primjenjivati lijek. Bolesnike koji ne osjete poboljšanje u disanju treba upitati jesu li gutali lijek umjesto da ga inhaliraju.

Kapsule se moraju izvaditi iz blistera tek neposredno prije uporabe.

Nakon inhalacije bolesnici trebaju isprati usta vodom, ali vodu ne smiju progutati (vidjeti dijelove 4.4 i 6.6).

Za upute o uporabi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Informacije za bolesnike koji koriste senzor za Enerzair Breezhaler
Pakiranje može sadržavati elektronički senzor koji treba pričvrstiti na donji dio inhalatora.

Senzor i aplikacija nisu nužni za primjenu lijeka bolesniku. Senzor i aplikacija ne kontroliraju i ne utječu na isporuku lijeka pomoću inhalatora.

Liječnik koji propisuje lijek treba razgovarati s bolesnikom o tome je li uporaba senzora i aplikacije primjerena.

Za detaljne upute o uporabi senzora i aplikacije vidjeti Upute za uporabu priložene u pakiranju sa senzorom i u aplikaciji.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pogoršanje bolesti

Ovaj lijek se ne smije koristiti za liječenje simptoma akutne astme, uključujući akutne epizode bronhospazma, za koje su potrebni kratkodjelujući bronhodilatatori. Povećanje primjene kratkodjelujućih bronhodilatatora za ublažavanje simptoma ukazuje na pogoršanje kontrole pa bolesnike treba pregledati liječnik.

Bolesnici ne smiju prekinuti liječenje bez liječnikova nadzora jer se simptomi mogu vratiti nakon prekida.

Preporučeno je da se liječenje ovim lijekom ne prekida naglo. Ako bolesnici smatraju da je liječenje neučinkovito, trebaju nastaviti s liječenjem, ali moraju potražiti liječničku pomoć. Povećana uporaba bronhodilatatora koji brzo ublažavaju simptome upućuje na pogoršanje osnovnog stanja i zahtijeva ponovnu procjenu liječenja. Iznenadno i progresivno pogoršanje simptoma astme je potencijalno opasno po život i bolesnika treba podvrgnuti hitnom liječničkom pregledu.

Preosjetljivost

Rane reakcije preosjetljivosti zabilježene su nakon primjene ovog lijeka. Ako se pojave znakovi koji ukazuju na alergijsku reakciju, osobito angioedem (uključujući poteškoće u disanju ili gutanju, oticanje jezika, usana i lica), urtikarija ili kožni osip, liječenje treba odmah prekinuti i započeti zamjensku terapiju.

Paradoksalni bronhospazam

Kao i kod drugih inhalacijskih terapija, primjena ovog lijeka može dovesti do paradoksalnog bronhospazma, koji može biti opasan po život. Ako dođe do toga, liječenje treba odmah prekinuti i započeti zamjensku terapiju.

Kardiovaskularni učinci

Kao i drugi lijekovi koji sadrže beta$_2$-adrenergičke agoniste, ovaj lijek može uzrokovati klinički značajan kardiovaskularni učinak u nekih bolesnika, mjeren ubrzanjima pulsa, povišenjem krvnog tlaka i/ili drugih simptoma. Ako se pojave ovi učinci, možda će biti potrebno prekinuti liječenje.

Ovaj lijek treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s kardiovaskularnim poremećajima (bolest koronarnih arterija, akutni infarkt miokarda, srčane aritmije, hipertenzija), konvulzivnim poremećajima ili tireotoksikozom te u bolesnika koji imaju neuobičajen odgovor na beta$_2$-adrenergičke agoniste.

Bolesnici s nestabilnom ishemijskom bolešću srca, infarktom miokarda u anamnezi u zadnjih 12 mjeseci, zatajivanjem lijeve klijetke stupnja III/IV prema NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasifikaciji, aritmijom, nekontroliranom hipertenzijom, cerebrovaskularnom bolešću, sindromom dugog QT intervala u anamnezi i bolesnici liječeni lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval bili su isključeni iz ispitivanja u programu kliničkog razvoja indakaterola/glikopironija/mometazonfuroata. Stoga se sigurnosni ishodi u ovih populacija smatraju nepoznatima.

Premda je prijavljeno da beta$_2$-adrenergički agonisti uzrokuju promjene na elektrokardiogramu (EKG), kao što su izravnati T val, produljenje QT intervala i depresija ST segmenta, nije poznata klinička značajnost tih pojava.

Dugodjelujući beta$_2$-adrenergički agonisti (engl. *long-acting beta$_2$-adrenergic agonists*, LABA) ili kombinirani lijekovi koji sadrže LABA-u kao što je Enerzair Breezhaler trebaju se stoga koristiti s oprezom u bolesnika s poznatim ili suspektnim produljenjem QT intervala ili u bolesnika liječenih s lijekovima koji utječu na QT interval.

Hipokalijemija uz beta-agoniste

Beta$_2$-adrenergički agonisti mogu uzrokovati značajnu hipokalijemiju u nekih bolesnika, što može uzrokovati kardiovaskularne nuspojave. Sniženje kalija u serumu obično je prolazno i ne zahtijeva nadomještanje kalija. U bolesnika s teškom astmom hipokalijemija može biti potencirana hipoksijom i istodobno primijenjenim lijekovima, što može povećati osjetljivost za srčane aritmije (vidjeti dio 4.5).

U kliničkim ispitivanjima indakaterola/glikopironija/mometazonfuroata nije uočena klinički značajna hipokalijemija pri preporučenoj terapijskoj dozi.

Hiperglikemija

Inhalacija visokih doza beta$_2$-adrenergičkih agonista i kortikosteroida može uzrokovati povećanje glukoze u plazmi. Nakon početka liječenja, u bolesnika sa šećernom bolešću treba pomno pratiti glukozu u plazmi.

Ovaj lijek nije bio ispitivan u bolesnika sa šećernom bolešću tipa I ili nekontroliranom šećernom bolešću tipa II.

Antikolinergički učinak povezan s glikopironijem

Kao i kod ostalih antikolinergičkih lijekova, ovaj lijek treba koristiti s oprezom u bolesnika s glaukomom uskog kuta ili urinarnom retencijom.

Bolesnike treba obavijestiti o znakovima i simptomima akutnog glaukoma uskog kuta i uputiti ih da prestanu koristiti terapiju te da odmah obavijeste svog liječnika ako se pojavi bilo koji od tih znakova ili simptoma.

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije manja od 30 ml/min/1,73 m^2), uključujući i one sa završnim stadijem bubrežne bolesti koja zahtijeva dijalizu, potreban je oprez (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Prevencija orofaringealnih infekcija

Kako bi se smanjio rizik od orofaringealne infekcije kandidom, bolesnicima treba savjetovati da nakon inhalacije propisane doze usta ispiru ili grgljaju vodom bez gutanja ili da operu zube.

Sistemski učinci kortikosteroida

Mogu se pojaviti sistemski učinci inhalacijskih kortikosteroida, osobito pri visokim dozama koje su propisane za dulja razdoblja. Vjerojatnost pojave tih učinaka puno je manja nego kod primjene peroralnih kortikosteroida i oni mogu varirati u pojedinih bolesnika te između različitih pripravaka kortikosteroida.

Mogući sistemski učinci mogu uključivati Cushingov sindrom, Cushingoidne karakteristike, supresiju nadbubrežne žlijezde, usporavanje rasta u djece i adolescenata, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu, glaukom i, rjeđe, niz psiholoških ili bihevioralnih učinaka, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju (posebno u djece). Stoga je važno da se doza inhalacijskog kortikosteroida titrira na najnižu dozu s kojom se održava učinkovita kontrola astme.

Poremećaj vida može se pojaviti pri sistemskoj i topikalnoj (uključujući intranazalnu, inhalacijsku i intraokularnu) uporabi kortikosteroida. Bolesnike koji imaju simptome poput zamagljenog vida ili drugih poremećaja vida potrebno je razmotriti radi upućivanja oftalmologu na procjenu mogućih uzroka poremećaja vida, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti poput centralne serozne korioretinopatije (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR) koja je bila prijavljena nakon uporabe sistemskih i topikalnih kortikosteroida.

Ovaj lijek potrebno je koristiti s oprezom u bolesnika s tuberkulozom pluća ili u bolesnika s kroničnim ili neliječenim infekcijama.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija s indakaterolom/glikopironijem/mometazonfuroatom. Informacije o potencijalu za interakcije temelje se na potencijalu svake pojedine djelatne tvari.

Lijekovi za koje je poznato da produljuju QTc interval

Kao i druge lijekove koji sadrže $beta_2$-adrenergički agonist, ovaj lijek treba primjenjivati s oprezom bolesnicima koji se liječe inhibitorima monoaminooksidaze, tricikličkim antidepresivima ili lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval, jer se bilo koji od ovih učinaka na QT interval može potencirati. Lijekovi za koje je poznato da produljuju QT interval mogu povećati rizik od ventrikularne aritmije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Liječenje lijekovima koji mogu uzrokovati hipokalijemiju

Istodobno liječenje lijekovima koji mogu uzrokovati hipokalijemiju, tj. derivatima metilksantina, steroidima ili diureticima koji ne štede kalij može potencirati mogući hipokalijemijski učinak $beta_2$-adrenergičkih agonista (vidjeti dio 4.4).

Beta-adrenergički blokatori

Beta-adrenergički blokatori mogu oslabiti ili djelovati antagonistički na učinak $beta_2$-adrenergičkih agonista. Zbog toga se ovaj lijek ne smije primjenjivati istodobno s beta-adrenergičkim blokatorima, osim ako za to ne postoje uvjerljivi razlozi. Kada je potrebno, prednost treba dati kardioselektivnim beta-adrenergičkim blokatorima, iako ih treba primjenjivati s oprezom.

Interakcije s inhibitorima CYP3A4 i P-glikoproteina

Inhibicija CYP3A4 i P-glikoproteina (P-gp) ne utječe na sigurnost terapijskih doza Enerzair Breezhalera.

Inhibicija ključnih čimbenika koji pridonose klirensu indakaterola (CYP3A4 i P-gp) ili mometazonfuroata (CYP3A4) povećava sistemsku izloženost indakaterolu ili mometazonfuroatu do dva puta.

Zbog vrlo niske koncentracije u plazmi postignute nakon inhaliranja doze, klinički značajne interakcije s mometazonfuroatom nisu vjerojatne. Međutim, može doći do povećane sistemske izloženosti mometazonfuroatu kada se snažni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, nelfinavir, ritonavir, kobicistat) istodobno primjenjuju.

Cimetidin ili drugi inhibitori transporta organskih kationa

U kliničkom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, cimetidin, inhibitor transporta organskih kationa za koji se smatra da doprinosi izlučivanju glikopironija putem bubrega, povećao je ukupnu izloženost (AUC) glikopironiju za 22 % te smanjio bubrežni klirens za 23 %. Na temelju opsega tih promjena, ne očekuje se nikakva klinički relevantna interakcija kada se glikopironij primjenjuje istodobno s cimetidinom ili drugim inhibitorima transporta organskih kationa.

Drugi dugodjelujući antimuskarinici i dugodjelujući $beta_2$-adrenergički agonisti

Istodobna primjena ovog lijeka s drugim lijekovima koji sadrže dugodjelujuće muskarinske antagoniste ili dugodjelujuće $beta_2$-adrenergičke agoniste nije ispitivana i ne preporučuje se jer može potencirati nuspojave (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni Enerzair Breezhalera ili njegovih pojedinačnih komponenti (indakaterol, glikopironij i mometazonfuroat) u trudnica da bi se utvrdilo postoji li rizik.

Indakaterol i glikopironij nisu bili teratogeni u štakora i kunića nakon supkutane primjene ili primjene inhalacijom (vidjeti dio 5.3). U ispitivanjima reprodukcije na skotnim ženkama miševa, štakora i kunića, mometazonfuroat je uzrokovao povećane malformacije fetusa i smanjio preživljenje i rast fetusa.

Kao i svi drugi lijekovi koji sadrže beta$_2$-adrenergičke agoniste, indakaterol može inhibirati porod zbog učinka relaksacije na glatke mišiće maternice.

Ovaj lijek se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako očekivana korist za majku opravdava mogući rizik za fetus.

Dojenje

Nema dostupnih podataka o prisutnosti indakaterola, glikopironija ili mometazonfuroata u majčinom mlijeku, o učincima na dojenče ili o učincima na stvaranje mlijeka. Drugi inhalacijski kortikosteroidi slični mometazonfuroatu prelaze u majčino mlijeko. Indakaterol, glikopironij i mometazonfuroat opaženi su u mlijeku štakorica u laktaciji. Glikopironij je dosegao do 10 puta veće koncentracije u mlijeku štakorica u laktaciji, nego u krvi matične životinje nakon intravenske primjene.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja reprodukcije i drugi podaci u životinja ne ukazuju na zabrinutost oko plodnosti u muškaraca ili žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave lijeka tijekom 52 tjedna bile su astma (egzacerbacija) (41,8 %), nazofaringitis (10,9 %), infekcija gornjih dišnih puteva (5,6 %) i glavobolja (4,2 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave lijeka navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (Tablica 1). Učestalost nuspojava lijeka temelji se na ispitivanju IRIDIUM. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su poredane prema učestalosti, počevši od najučestalijih. Unutar svake skupine prema učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Osim toga, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu temelji se na sljedećem načelu (CIOMS III): vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥1/10 000 i <1/1000); vrlo rijetko (<1/10 000).

Tablica 1 Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis	Vrlo često
	Infekcija gornjih dišnih puteva	Često
	Kandidijaza*[1]	Često
	Infekcija mokraćnog sustava*[2]	Često
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost*[3]	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperglikemija*[4]	Manje često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja*[5]	Često
Poremećaji oka	Katarakta	Manje često
Srčani poremećaji	Tahikardija*[6]	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Astma (egzacerbacija)	Vrlo često
	Orofaringealna bol *[7]	Često
	Kašalj	Često
	Disfonija	Često
Poremećaji probavnog sustava	Gastroenteritis*[8]	Često
	Suha usta*[9]	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip*[10]	Manje često
	Svrbež*[11]	Manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mišićno-koštana bol*[12]	Često
	Spazmi mišića	Često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Dizurija	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija	Često

* Ukazuje na grupiranje preporučenih pojmova:
1 Oralna kandidijaza, orofaringealna kandidijaza.
2 Asimptomatska bakteriurija, bakteriurija, cistitis, uretritis, infekcija mokraćnog sustava, virusna infekcija mokraćnog sustava.
3 Izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, preosjetljivost na lijek, preosjetljivost, osip, pruritički osip, urtikarija.
4 Povećana glukoza u krvi, hiperglikemija.
5 Glavobolja, tenzijska glavobolja.
6 Sinusna tahikardija, supraventrikularna tahikardija, tahikardija.
7 Odinofagija, orofaringealna nelagoda, orofaringealna bol, nadražaj grla.
8 Kronični gastritis, enteritis, gastritis, gastroenteritis, gastrointestinalna upala.
9 Suha usta, suho grlo.
10 Izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, osip, papularni osip, pruritički osip.
11 Svrbež oka, svrbež, svrbež genitalija.
12 Bol u leđima, mišićno-koštana bol u prsištu, mišićno-koštana bol, mijalgija, bol u vratu.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U slučajevima sumnje na predoziranje potrebno je započeti opće potporne mjere i simptomatsko liječenje.

Predoziranje će vjerojatno izazvati znakove, simptome ili štetne učinke povezane s farmakološkim djelovanjima pojedinačnih komponenti (npr. tahikardiju, tremor, palpitacije, glavobolju, mučninu, povraćanje, omamljenost, ventrikularne aritmije, metaboličku acidozu, hipokalijemiju, hiperglikemiju, povišeni intraokularni tlak [koji uzrokuje bol, poremećaje vida ili crvenilo očiju], konstipaciju ili poteškoće s pražnjenjem, supresiju funkcije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda).

Može se razmotriti primjena kardioselektivnih beta-blokatora za liječenje $beta_2$-adrenergičkih učinaka, ali samo uz liječnički nadzor i krajnji oprez jer primjena $beta_2$-adrenergičkih blokatora može izazvati bronhospazam. U ozbiljnim slučajevima bolesnike je potrebno hospitalizirati.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih puteva, kombinacije adrenergika s antikolinergicima uključujući trostruke kombinacije s kortikosteroidima.
ATK oznaka: R03AL12

Mehanizam djelovanja

Ovaj je lijek kombinacija indakaterola, dugodjelujućeg $beta_2$-adrenergičkog agonista (LABA), glikopironija, dugodjelujućeg antagonista muskarinskih receptora (engl. *long-acting muscarinic receptor antagonist*, LAMA), i mometazonfuroata, inhalacijskog sintetskog kortikosteroida (IKS).

Indakaterol
Farmakološki učinci $beta_2$-adrenoceptorskih agonista, uključujući indakaterol, mogu se barem djelomično pripisati povišenim razinama cikličkog-3',5'-adenozin monofosfata (ciklički AMP), koje uzrokuju opuštanje bronhijalnih glatkih mišića.

Kada se inhalira, indakaterol djeluje lokalno u plućima kao bronhodilatator. Indakaterol je djelomičan agonist ljudskog $beta_2$-adrenergičkog receptora s nanomolarnom snagom. U izoliranom ljudskom bronhu indakaterol ima brz početak djelovanja i dugo trajanje djelovanja.

Premda su $beta_2$-adrenergički receptori predominantni adrenergički receptori u bronhijalnim glatkim mišićima, a $beta_1$-receptori predominantni receptori u ljudskom srcu, u ljudskom srcu postoje i $beta_2$-adrenergički receptori koji čine 10 % - 50 % ukupnih adrenergičkih receptora.

Glikopironij
Glikopironij djeluje tako da blokira bronhokonstriktorno djelovanje acetilkolina na glatke mišićne stanice dišnih puteva te time širi dišne puteve. Glikopironijev bromid je antagonist muskarinskih receptora visokog afiniteta. Dokazana je selektivnost za humane M3 i M1 receptore koja je za 4 do 5 puta veća od one za humani M2 receptor u ispitivanjima kompetitivnog vezanja. Ima brz početak djelovanja, što je vidljivo iz uočenih kinetičkih parametara otpuštanja/vezanja za receptor i početka djelovanja nakon inhalacije u kliničkim ispitivanjima. Dugo trajanje djelovanja djelomično se može pripisati održanim koncentracijama lijeka u plućima, što se odražava produljenim terminalnim poluvijekom eliminacije glikopironija nakon inhalacije putem inhalatora za razliku od poluvijeka nakon intravenske primjene (vidjeti dio 5.2).

Mometazonfuroat
Mometazonfuroat je sintetski kortikosteroid s visokim afinitetom za glukokortikoidne receptore i s lokalnim protuupalnim svojstvima. *In vitro*, mometazonfuroat inhibira otpuštanje leukotriena iz leukocita alergičnih bolesnika. Mometazonfuroat je u staničnoj kulturi pokazao visoku potentnost u inhibiciji sinteze i otpuštanja IL-1, IL-5, IL-6 i TNF-alfa. On je također potentan inhibitor proizvodnje leukotriena i proizvodnje Th2 citokina IL-4 i IL-5 iz humanih CD4+ T-stanica.

Farmakodinamički učinci

Profil farmakodinamičkog odgovora ovog lijeka karakterizira brz početak djelovanja u roku od 5 minuta nakon doziranja i postojani učinak tijekom cijelog razdoblja doziranja od 24 h.

Profil farmakodinamičkog odgovora dodatno je karakteriziran povećanim srednjim vršnim forsiranim ekspiracijskim volumenom u prvoj sekundi (engl. *forced expiratory volume in the first second*, FEV_1) od 172 ml nakon primjene indakaterola/glikopironija/mometazonfuroata 114 µg/46 µg/136 µg jednom dnevno u usporedbi sa salmeterolom/flutikazonom 50 µg/500 µg dvaput na dan.

Nije zapažena tahifilaksija u pogledu koristi Enerzair Breezhalera za plućnu funkciju tijekom vremena.

QTc interval
Učinak ovog lijeka na QTc interval nije ocijenjen u temeljitom ispitivanju QT-a (engl. *thorough QT*, TQT). Za mometazonfuroat svojstva produljenja QTc intervala nisu poznata.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Usporedba Enerzair Breezhalera s fiksnim kombinacijama lijekova LABA/IKS
Sigurnost i djelotvornost Enerzair Breezhalera u odraslih bolesnika s perzistentnom astmom bile su ocijenjene u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze III (IRIDIUM). Ispitivanje IRIDIUM bilo je 52-tjedno ispitivanje u kojem se ocjenjivao Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/68 µg jedanput na dan (N=620) i 114 µg/46 µg/136 µg jedanput na dan (N=619) u usporedbi s indakaterolom/mometazonfuroatom 125 µg/127,5 µg jedanput na dan (N=617) i 125 µg/260 µg jedanput na dan (N=618). Treća skupina s aktivnom kontrolom uključivala je ispitanike liječene salmeterolom/flutikazonpropionatom 50 µg/500 µg dvaput na dan (N=618). Svi ispitanici morali su imati simptome astme (ACQ-7 rezultat ≥ 1,5) i biti na terapiji održavanja za astmu koristeći kombiniranu terapiju srednje ili visoke doze IKS-a i LABA lijeka tijekom najmanje 3 mjeseca prije uključivanja u ispitivanje. Srednja dob bila je 52,2 godine. Kod probira je 99,9 % bolesnika prijavilo egzacerbaciju u anamnezi u prethodnoj godini. Pri uključivanju u ispitivanje, najčešći korišteni lijekovi za astmu bili su srednja doza IKS-a u kombinaciji s LABA-om (62,6 %) i visoka doza IKS-a u kombinaciji s LABA-om (36,7 %).

Primarni cilj ispitivanja bio je dokazati superiornost ili Enerzair Breezhalera 114 μg/46 μg/68 μg jedanput na dan u odnosu na indakaterol/mometazonfuroat 125 μg/127,5 μg jedanput na dan ili Enerzair Breezhalera 114 μg/46 μg/136 μg jedanput na dan u odnosu na indakaterol/mometazonfuroat 125 μg/260 μg jedanput na dan u pogledu najnižeg FEV_1 u 26. tjednu.

U 26. tjednu, Enerzair Breezhaler 114 μg/46 μg/136 μg jedanput na dan pokazao je statistički značajna poboljšanja najnižeg FEV_1 u usporedbi s indakaterolom/mometazonfuroatom pri odgovarajućoj dozi. Klinički relevantna poboljšanja plućne funkcije (promjena od početnih vrijednosti u najnižem FEV_1 u 26. tjednu, jutarnjem i večernjem vršnom ekspiracijskom protoku zraka) također su opaženi u usporedbi sa salmeterolom/flutikazonpropionatom 50 μg/500 μg dvaput na dan. Nalazi u 52. tjednu bili su u skladu s onima u 26. tjednu (vidjeti Tablicu 2).

Sve terapijske skupine pokazale su klinički relevantna poboljšanja od početne vrijednosti u ACQ-7 (engl. *Asthma Control Questionnaire*) u 26. tjednu, međutim nisu zabilježene statistički značajne razlike između skupina. Srednja vrijednost promjene ACQ-7 u 26. tjednu (ključna mjera sekundarnog ishoda) i 52. tjednu u odnosu na početni bila je oko -1 za sve terapijske skupine. Stope ispitanika koji su postigli odgovor ACQ-7 (definirano kao promjena u smanjenju rezultata od ≥ 0,5) u različitim vremenskim točkama opisane su u Tablici 2.

Egzacerbacije su bile mjere sekundarnog ishoda (nisu bile dio konfirmatorne strategije ispitivanja). Enerzair Breezhaler 114 μg/46 μg/136 μg jedanput na dan pokazao je smanjenje godišnje stope egzacerbacija u usporedbi sa salmeterolom/flutikazonpropionatom 50 μg/500 μg dvaput na dan i indakaterolom/mometazonfuroatom 125 μg/260 μg jedanput na dan (vidjeti Tablicu 2).

Rezultati za klinički najznačajnije mjere ishoda opisani su u Tablici 2.

Tablica 2 Rezultati mjera primarnih i sekundarnih ishoda u IRIDIUM ispitivanju u 26. i 52. tjednu

Mjera ishoda	Vremenska točka/ trajanje	Enerzair Breezhaler[1] naspram IND/MF[2]	Enerzair Breezhaler[1] naspram SAL/FP[3]
Plućna funkcija			
Najniži FEV_1[4]			
Terapijska razlika P-vrijednost (95% CI)	26. tjedan (mjera primarnog ishoda)	65 ml < 0,001 (31, 99)	119 ml < 0,001 (85, 154)
	52. tjedan	86 ml < 0,001 (51, 120)	145 ml < 0,001 (111, 180)
Srednja vrijednost jutarnjeg vršnog ekspiracijskog protoka zraka (PEF)			
Terapijska razlika (95% CI)	52. tjedan*	18,7 l/min (13,4; 24,1)	34,8 l/min (29,5; 40,1)
Srednja vrijednost večernjeg vršnog ekspiracijskog protoka zraka (PEF)			
Terapijska razlika (95% CI)	52. tjedan*	17,5 l/min (12,3; 22,8)	29,5 l/min (24,2; 34,7)
Simptomi			
Bolesnici koji su postigli odgovor ACQ (postotak bolesnika koji su postigli najmanju klinički značajnu razliku (engl. minimal clinical important difference, MCID) od početnih vrijednosti u ACQ ≥ 0,5)			
Postotak	4. tjedan	66 % naspram 63 %	66 % naspram 53 %
Omjer izgleda (95% CI)		1,21 (0,94; 1,54)	1,72 (1,35; 2,20)
Postotak	12. tjedan	68 % naspram 67 %	68 % naspram 61 %
Omjer izgleda (95% CI)		1,11 (0,86; 1,42)	1,35 (1,05; 1,73)
Postotak	26. tjedan	71 % naspram 74 %	71 % naspram 67 %
Omjer izgleda (95% CI)		0,92 (0,70; 1,20)	1,21 (0,93; 1,57)
Postotak	52. tjedan	79 % naspram 78 %	79 % naspram 73 %
Omjer izgleda (95% CI)		1,10 (0,83; 1,47)	1,41 (1,06; 1,86)
Godišnja stopa egzacerbacija astme			
Umjerene ili teške egzacerbacije			
AR	52. tjedan	0,46 naspram 0,54	0,46 naspram 0,72
RR** (95% CI)	52. tjedan	0,85 (0,68; 1,04)	0,64 (0,52; 0,78)
Teške egzacerbacije			
AR	52. tjedan	0,26 naspram 0,33	0,26 naspram 0,45
RR** (95% CI)	52. tjedan	0,78 (0,61; 1,00)	0,58 (0,45; 0,73)

* Srednja vrijednost za vrijeme trajanja liječenja.
** RR < 1,00 u korist indakaterola/glikopironija/mometazonfuroata.
1 Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg jedanput na dan.
2 IND/MF: indakaterol/mometazonfuroat visoka doza: 125 µg/260 µg jedanput na dan. Mometazonfuroat 136 µg u lijeku Enerzair Breezhaler usporediv je s mometazonfuroatom 260 µg u lijeku indakaterol/mometazonfuroat.
3 SAL/FP: salmeterol/flutikazonpropionat visoka doza: 50 µg/500 µg dvaput na dan (doza sadržaja).
4 Najniži FEV_1: srednja vrijednost dviju vrijednosti FEV_1 mjerenih u 23 sata i 15 min i 23 sata i 45 min nakon večernje doze.

Mjera primarng ishoda (najniži FEV_1 u 26. tjednu) i ključna mjera sekundarnog ishoda (ACQ-7 rezultat u 26. tjednu) bili su dio konfirmatorne strategije ispitivanja i tako kontrolirani za multiplicitet. Sve ostale mjere ishoda nisu bile dio konfirmatorne strategije ispitivanja.
RR (engl. *rate ratio*) = omjer stopa, AR (engl. *annualised rate*) = godišnja stopa

Usporedba Enerzair Breezhalera s istodobnom nemaskiranom primjenom salmeterola/flutikazona + tiotropij
Provedeno je randomizirano, djelomično maskirano, aktivnim liječenjem kontrolirano ispitivanje neinferiornosti (ARGON) u kojem su se uspoređivali Enerzair Breezhaler u dozama 114 µg/46 µg/136 µg jedanput na dan (N=476) i 114 µg/46 µg/68 µg jedanput na dan (N=474) s istodobnom primjenom salmeterola/flutikazon propionata u dozama 50 µg/500 µg dvaput na dan + tiotropij u dozi 5 µg jedanput na dan (N=475) tijekom 24 tjedna liječenja.

Enerzair Breezhaler se pokazao neinferiornim u odnosu na salmeterol/flutikazon + tiotropij u pogledu mjere primarnog ishoda (promjena u rezultatu Upitnika o kvaliteti života s astmom [AQLQ-S] u odnosu na početni rezultat), u prethodno simptomatskih bolesnika na terapiji IKS-om i LABA-om uz razliku od 0,073 (jednostrana donja granica pouzdanosti od 97,5% [CL]: -0,027).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja indakaterola/glikopironija/mometazonfuroata u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u astmi (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon inhalacije Enerzair Breezhalera, medijan vremena do postizanja vršnih koncentracija indakaterola, glikopironija, odnosno mometazonfuroata u plazmi bio je otprilike 15 minuta, 5 minuta, odnosno 1 sat.

Na temelju podataka o *in vitro* rezultatima, očekuje se da će doza isporučena u pluća svake od komponenti u monoterapiji biti slična za kombinaciju indakaterola/glikopironija/mometazonfuroata i za lijekove u monoterapiji. Izloženost indakaterolu, glikopironiju i mometazonfuroatu u stanju dinamičke ravnoteže nakon inhalacije kombinacije bila je slična sistemskoj izloženosti nakon inhalacije monoterapije indakaterolmaleatom, glikopironijem ili mometazonfuroatom.

Nakon inhalacije kombinacije, procijenjeno je da je apsolutna bioraspoloživost oko 45 % za indakaterol, 40 % za glikopironij i manje od 10 % za mometazonfuroat.

Indakaterol
Koncentracije indakaterola povećavale su se uz opetovanu primjenu jedanput na dan. Stanje dinamičke ravnoteže bilo je postignuto unutar 12 do 14 dana. Srednja vrijednost omjera nakupljanja indakaterola, tj. AUC tijekom 24-satnog intervala doziranja 14. dana u usporedbi s 1. danom, bila je u rasponu od 2,9 do 3,8 za doze između 60 i 480 µg (isporučena doza) inhalirane jedanput na dan. Sistemska izloženost rezultat je zbroja plućne i gastrointestinalne apsorpcije; oko 75 % sistemske izloženosti rezultat je plućne apsorpcije, dok je oko 25 % rezultat gastrointestinalne apsorpcije.

Glikopironij
Oko 90 % sistemske izloženosti nakon inhalacije rezultat je plućne apsorpcije, dok je 10 % rezultat gastrointestinalne apsorpcije. Procijenjeno je da je apsolutna bioraspoloživost peroralno primijenjenog glikopironija oko 5%.

Mometazonfuroat
Koncentracije mometazonfuroata povećavale su se uz opetovanu primjenu jedanput na dan pomoću Breezhaler inhalatora. Stanje dinamičke ravnoteže bilo je postignuto nakon 12 dana. Srednja vrijednost omjera nakupljanja mometazonfuroata, tj. AUC tijekom 24-satnog intervala doziranja 14. dana u usporedbi s 1. danom, bila je u rasponu od 1,28 do 1,40 za doze između 68 i 136 µg u sklopu kombinacije indakaterola/glikopironija/mometazonfuroata inhalirane jedanput na dan.

Nakon peroralne primjene mometazonfuroata, procijenjeno je da je apsolutna peroralna sistemska bioraspoloživost mometazonfuroata vrlo niska (< 2 %).

Distribucija

Indakaterol
Nakon intravenske infuzije volumen distribucije (V_z) indakaterola bio je 2361 do 2557 litara, ukazujući na ekstenzivnu distribuciju. *In vitro* vezanje za ljudske proteine seruma odnosno plazme bilo je 94,1 do 95,3 % odnosno 95,1 do 96,2 %.

Glikopironij
Nakon intravenskog doziranja, volumen distribucije (V_{ss}) glikopironija u stanju dinamičke ravnoteže bio je 83 litre, a volumen distribucije u terminalnoj fazi (V_z) bio je 376 litara. Prividni volumen distribucije u terminalnoj fazi nakon inhalacije ($V_{z/F}$) bio je 7310 litara, što odražava puno sporiju eliminaciju nakon inhalacije. *In vitro* vezanje glikopironija za proteine ljudske plazme bilo je 38 % do 41 % pri koncentracijama od 1 do 10 ng/ml. Te su koncentracije bile barem 6 puta veće od srednjih vrijednosti vršnih razina u stanju dinamičke ravnoteže postignutih u plazmi za režim doziranja od 44 µg jedanput na dan.

Mometazonfuroat
Nakon intravenske primjene bolusa, volumen distribucije iznosi 332 litre. *In vitro* vezanje za proteine za mometazonfuroat je visoko, 98 % do 99 % u rasponu koncentracije od 5 do 500 ng/ml.

Biotransformacija

Indakaterol
Nakon peroralne primjene radiooznačenog indakaterola u ADME (apsorpcija, distribucija, metabolizam, ekskrecija) ispitivanju u ljudi, glavna komponenta u serumu bio je nepromijenjeni indakaterol, što je predstavljalo oko jednu trećinu ukupnog uz lijek vezanog AUC-a tijekom 24 sata. Hidroksilirani derivat bio je najvažniji metabolit u serumu. Fenolni O-glukuronidi indakaterola i hidroksilirani indakaterol bili su drugi važni metaboliti. Dijastereomer hidroksiliranog derivata, N-glukuronid indakaterola i C- i N-dealkilirani produkti bili su sljedeći identificirani metaboliti.

In vitro istraživanja ukazuju na to da je UGT1A1 bio jedina UGT izoforma koja je metabolizirala indakaterol do fenolnog O-glukuronida. Oksidativni metaboliti nađeni su u inkubacijama s rekombinantnim CYP1A1, CYP2D6 i CYP3A4. Zaključeno je da je CYP3A4 predominantni izoenzim odgovoran za hidroksilaciju indakaterola. Daljnja *in vitro* istraživanja su pokazala da je indakaterol supstrat niskog afiniteta za P-gp pumpu za izbacivanje.

In vitro, UGT1A1 izoforma uvelike doprinosi metaboličkom klirensu indakaterola. Međutim, kako je uočeno u kliničkom ispitivanju na populacijama s različitim genotipovima UGT1A1, UGT1A1 genotip ne utječe značajno na sistemsku izloženost indakaterolu.

Glikopironij
In vitro ispitivanja metabolizma pokazala su dosljedne metaboličke puteve za glikopironijev bromid između životinja i ljudi. Nisu pronađeni metaboliti specifični za ljude. Uočena je hidroksilacija koja je rezultirala raznim mono- i bis-hidroksiliranim metabolitima te direktna hidroliza koja je rezultirala stvaranjem derivata karboksilne kiseline (M9).

In vitro istraživanja pokazala su da više CYP izoenzima doprinosi oksidativnoj biotransformaciji glikopironija. Hidrolizu do M9 vjerojatno kataliziraju članovi obitelji kolinesteraze.

Nakon inhalacije, sistemska izloženost M9 u prosjeku je bila istog reda veličine kao izloženost ishodišnom lijeku. Budući da *in vitro* ispitivanja nisu pokazala metabolizam u plućima te da je M9 imao malu važnost u cirkulaciji (oko 4 % C_{max} i AUC-a ishodišnog lijeka) nakon intravenske primjene, pretpostavlja se da M9 nastaje iz progutanog djelića doze peroralno inhaliranog glikopironijeva bromida predsistemskom hidrolizom i/ili metabolizmom prvog prolaska kroz jetru. Nakon inhalacije kao i nakon intravenske primjene pronađene su samo minimalne količine M9 u mokraći (tj. ≤ 0,5 % doze). Glukuronid i/ili sulfatni konjugati glikopironija bili su pronađeni u mokraći ljudi nakon opetovane inhalacije i predstavljali su oko 3 % doze.

In vitro ispitivanja inhibicije pokazala su da glikopironijev bromid nema relevantnu sposobnost inhibiranja CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP3A4/5, transportnih proteina MDR1, MRP2 ili MXR za izbacivanje, te transportnih proteina OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 ili OCT2 za unos. *In vitro* ispitivanja indukcije enzima nisu ukazala na klinički relevantnu indukciju glikopironijevim bromidom za testirane citokrom P450 izoenzime ili za UGT1A1 i transportne proteine MDR1 i MRP2.

Mometazonfuroat
Mala količina inhalirane doze mometazonfuroata koja se proguta i apsorbira u gastrointestinalnom sustavu podliježe opsežnom metabolizmu na više metabolita. Nema glavnih metabolita koji se mogu uočiti u plazmi. U mikrosomima ljudske jetre mometazonfuroat se metabolizira putem CYP3A4.

Eliminacija

Indakaterol
U kliničkim ispitivanjima koja su uključivala sakupljanje mokraće, količina indakaterola koja se izlučila nepromijenjena u mokraću u pravilu je bila manja od 2 % doze. Bubrežni klirens indakaterola u prosjeku je bio između 0,46 i 1,20 litara/sat. U usporedbi sa serumskim klirensom indakaterola od 18,8 do 23,3 litre/sat, očito je da bubrežni klirens ima manju ulogu (oko 2 do 6 % sistemskog klirensa) u eliminaciji sistemski dostupnog indakaterola.

U ADME ispitivanju u ljudi, u kojem je indakaterol davan peroralno, izlučivanje putem stolice je bio dominantni put izlučivanja u odnosu na izlučivanje putem mokraće. Indakaterol se izlučivao ljudskom stolicom ponajprije kao nepromijenjena izvorna tvar (54 % doze) te u manjem dijelu, kao hidroksilirani metaboliti indakaterola (23 % doze). Masena bilanca je bila potpuna uz ≥ 90 % doze prikupljene u izlučevinama.

Koncentracije indakaterola u serumu padale su na multifazni način, uz prosječni terminalni poluvijek u rasponu od 45,5 do 126 sati. Efektivni poluvijek, izračunat iz nakupljanja indakaterola nakon ponovljenih doza, bio je u rasponu od 40 do 52 sata, što je u skladu sa zapaženim vremenom do stanja dinamičke ravnoteže od približno 12 do 14 dana.

Glikopironij
Nakon intravenske primjene glikopironijeva bromida označenog sa [^{3}H] u ljudi, srednja vrijednost urinarnog izlučivanja radioaktivnosti u 48 sati iznosila je 85 % doze. Dodatnih 5 % doze pronađeno je u žuči. Prema tome, masena bilanca bila je gotovo potpuna.

Bubrežna eliminacija ishodišnog lijeka predstavlja oko 60 do 70 % ukupnog klirensa sistemski raspoloživog glikopironija, dok procesi nebubrežnog klirensa predstavljaju oko 30 do 40 %. Klirens preko žuči doprinosi nebubrežnom klirensu, ali smatra se da je većina nebubrežnog klirensa uzrokovana metabolizmom.

Srednji bubrežni klirens glikopironija nakon inhalacije bio je u rasponu od 17,4 do 24,4 litre/sat. Aktivna tubularna sekrecija doprinosi bubrežnoj eliminaciji glikopironija. Do 20 % doze bilo je pronađeno u mokraći kao ishodišni lijek.

Koncentracije glikopironija u plazmi smanjivale su se u nekoliko faza. Srednji terminalni poluvijek eliminacije bio je puno dulji nakon inhalacije (33 do 57 sati) nego nakon intravenske (6,2 sata) i peroralne primjene (2,8 sati). Način eliminacije ukazuje na održanu plućnu apsorpciju i/ili prijenos glikopironija u sistemsku cirkulaciju u trenutku 24 sata od inhalacije i nakon toga.

Mometazonfuroat
Nakon intravenske primjene bolusa, mometazonfuroat ima terminaln poluvrijeme eliminacije $T_{½}$ od približno 4,5 sati. Radiooznačena, peroralno inhalirana doza izlučuje se uglavnom u stolicu (74 %) i u manjoj mjeri u mokraću (8 %).

Interakcije

Istodobna primjena peroralno inhaliranog indakaterola, glikopironija i mometazonfuroata u stanju dinamičke ravnoteže nije utjecala na farmakokinetiku niti jedne od djelatnih tvari.

Posebne populacije

Populacijska farmakokinetička analiza u bolesnika s astmom nakon inhalacije Enerzair Breezhalera ukazala je na nepostojanje značajnog učinka dobi, spola, tjelesne težine, pušačkog statusa, početne procijenjene brzine glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) i početnog FEV_1 na sistemsku izloženost indakaterolu, glikopironiju ili mometazonfuroatu.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega
Učinak oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku indakaterola, glikopironija i mometazonfuroata nije ocijenjen u specifičnim ispitivanjima Enerzair Breezhalera. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika, procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) nije bila statistički značajna kovarijata za sistemsku izloženost indakaterola, glikopironija i mometazonfuroata nakon primjene Enerzair Breezhalera u bolesnika s astmom.

Zbog vrlo malog doprinosa mokraćnog puta u ukupnoj eliminaciji indakaterola i mometazonfuroata iz tijela, učinci oštećenja funkcije bubrega na njihovu sistemsku izloženost nisu ispitivani (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega ima učinak na sistemsku izloženost glikopironiju primjenjenom kao monoterapija. Umjereno srednje povećanje ukupne sistemske izloženosti (AUC_{last}) do 1,4 puta bilo je uočeno u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega te do 2,2 puta u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i završnim stadijem bolesti bubrega. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize glikopironija u populaciji bolesnika s astmom nakon primjene Enerzair Breezhalera, AUC_{0-24h} se povećao za 27 % ili se smanjio za 19 % u bolesnika s apsolutnim GFR-om od 58 ili 143 ml/min u usporedbi s bolesnikom s apsolutnim GFR-om od 93 ml/min. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize glikopironija u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR $\geq$ 30 ml/min/1,73 m^2), glikopironij se može koristiti pri preporučenoj dozi.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre
Učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku indakaterola, glikopironija i mometazonfuroata nije ocijenjen u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre nakon primjene Enerzair Breezhalera. Međutim, provedena su ispitivanja s monoterapijskim komponentama indakaterolom i mometazonfuroatom (vidjeti dio 4.2).

Indakaterol
U bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije bilo značajnih promjena u C_{max} ili AUC-u indakaterola, niti je bilo razlika u vezanju za proteine između osoba s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre i zdravih kontrola. Ispitivanja u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre nisu provedena.

Glikopironij
Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Klirens glikopironija iz sistemske cirkulacije odvija se uglavnom bubrežnim izlučivanjem. Smatra se da oštećenje hepatičkog metabolizma glikopironija ne rezultira klinički relevantnim povećanjem sistemske izloženosti.

Mometazonfuroat
Ispitivanje u kojem se ocjenjivala primjena jednokratne inhalirane doze od 400 µg mometazonfuroata pomoću inhalatora za suhi prašak u ispitanika s blagim (n=4), umjerenim (n=4) i teškim (n=4) oštećenjem funkcije jetre dovelo je do toga da su samo 1 ili 2 ispitanika u svakoj skupini imala mjerljive vršne koncentracije mometazonfuroata u plazmi (u rasponu od 50 do 105 pg/ml). Čini se da se opažene vršne koncenrtacije u plazmi povećavaju s težinom oštećenja funkcije jetre; međutim, bilo je vrlo malo mjerljivih razina (ispitivana donja granica kvantifikacije bila je 50 pg/ml).

Druge posebne populacije
Nije bilo većih razlika u ukupnoj sistemskoj izloženosti (AUC) za indakaterol, glikopironij ili mometazonfuroat između ispitanika japanskog podrijetla i bijelaca. Dostupni farmakokinetički podaci za druge etničke ili rasne skupine su nedostatni. Ukupna sistemska izloženost (AUC) za glikopironij može biti do 1,8 puta viša u bolesnika s astmom sa smanjenom tjelesnom težinom (35 kg) i do 2,5 puta viša u bolesnika s astmom sa smanjenom tjelesnom težinom (35 kg) i niskim apsolutnim GFR-om (45 ml/min).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja na životinjama s kombinacijom indakaterola, glikopironija i mometazonfuroata. Nekliničke procjene svake od monoterapija i kombinacije lijekova indakaterola/mometazona i indakaterola/glikopironija prikazane su u nastavku:

Indakaterol

U pasa, učinci na kardiovaskularni sustav vezani za beta$_2$-agonistička svojstva indakaterola uključuju tahikardiju, aritmije i lezije miokarda. U glodavaca je zapažena blaga iritacija nosne šupljine i larinksa.

Ispitivanja genotoksičnosti nisu pokazala mutageni ili klastogeni potencijal.

Karcinogenost je bila procijenjena u dvogodišnjem ispitivanju u štakora i šestomjesečnom ispitivanju u transgeničnih miševa. Povećane incidencije dobroćudnog lejomioma jajnika i fokalne hiperplazije glatkog mišića jajnika u štakora bile su u skladu sa sličnim nalazima prijavljenim za druge beta$_2$-adrenergičke agoniste. Nije bila zapažena karcinogenost u miševa.

Svi ovi nalazi javili su se pri izloženostima koje su bile znatno veće od onih očekivanih u ljudi.

Nakon supkutane primjene u ispitivanju u kunića, štetni učinci indakaterola s obzirom na trudnoću i embrionalni/fetalni razvoj mogle su se dokazati samo pri dozama više od 500 puta većim od onih postignutih nakon dnevne inhalacije 150 µg u ljudi (na temelju $AUC_{0\text{-}24\ h}$).

Iako indakaterol nije utjecao na opću reproduktivnu sposobnost u ispitivanju plodnosti u štakora, zapažen je pad broja skotnih F1 potomaka u ispitivanju peri- i postnatalnog razvoja u štakora pri izloženosti 14 puta većoj od one u ljudi liječenih indakaterolom. Indakaterol nije bio embriotoksičan niti teratogen u štakora ili kunića.

Glikopironij

Učinci koji se mogu pripisati svojstvima antagonista muskarinskih receptora koje ima glikopironij uključivali su blaga do umjerena povećanja srčane frekvencije u pasa, zamućenost leće u štakora i reverzibilne promjene povezane sa smanjenim žljezdanim lučenjima u štakora i pasa. Blaga nadraženost ili adaptivne promjene u dišnom sustavu bile su uočene u štakora. Sve te pojave javile su se pri izloženostima koje su dovoljno veće od onih koje se predviđaju u ljudi.

Ispitivanja genotoksičnosti nisu pokazala nikakav mutageni ili klastogeni potencijal za glikopironij. Ispitivanja karcinogenosti u transgeničnih miševa korištenjem peroralne primjene te u štakora korištenjem inhalacijske primjene nisu pokazala nikakve dokaze karcinogenosti.

Glikopironij nije bio teratogen u štakora ili kunića nakon inhalacijske primjene. Glikopironij i njegovi metaboliti nisu značajno prešli placentarnu barijeru skotnih miševa, kunića i pasa. Objavljeni podaci za glikopironij u životinja ne ukazuju ni na kakve probleme s reproduktivnom toksičnošću. U štakora nije bilo utjecaja na plodnost ni pre- i postnatalni razvoj.

Mometazonfuroat

Svi zapaženi učinci tipični su za glukokortikoidnu skupinu spojeva i povezani su s prekomjernim farmakološkim učincima glukokortikoida.

Mometazonfuroat se nije pokazao genotoksičnim u standardnom nizu testova *in vitro* i *in vivo*.

U ispitivanjima karcinogenosti u miševa i štakora, inhalirani mometazonfuroat nije pokazao statistički značajno povećanje incidencije tumora.

Kao i drugi glukokortikoidi, mometazonfuroat je teratogen u glodavaca i kunića. Uočeni učinci su bili umbilikalna hernija u štakora, rascjep nepca u miševa i ageneza žučnog mjehura, umbilikalna hernija i savijene prednje šape u kunića. Bilo je također i smanjenja u dobivanju na tjelesnoj težini kod majke, učinaka na rast fetusa (manja tjelesna težina fetusa i/ili odgođeno okoštavanje) u štakora, kunića i miševa te smanjenog preživljenja potomaka u miševa. U ispitivanjima reproduktivne funkcije, supkutani mometazonfuroat u dozi od 15 µg/kg produljivao je gestaciju, a događali su se i teški porođaji, uz smanjenje preživljenja i tjelesne težine potomaka.

Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazala su da mometazon može predstavljati rizik za površinske vode (vidjeti dio 6.6).

Kombinacija indakaterola i glikopironija

Nalazi tijekom nekliničkih ispitivanja sigurnosti primjene indakaterola/glikopironija bili su u skladu s poznatim farmakološkim učincima monoterapijskih komponenti indakaterola ili glikopironija.

Učinak na srčanu frekvenciju za indakaterol/glikopironij bio je povećan u opsegu i trajanju u usporedbi s promjenama uočenima za svaku monoterapijsku komponentu zasebno.

Skraćenje elektrokardiografskih intervala i sniženi sistolički i dijastolički krvni tlak također su bili vidljivi. Indakaterol primijenjen u pasa sam ili u kombinaciji indakaterola/glikopironija bio je povezan sa sličnom incidencijom lezija miokarda.

Kombinacija indakaterola i mometazonfuroata

Nalazi tijekom 13-tjednih ispitivanja toksičnosti inhalacije pretežno su se mogli pripisati komponenti mometazonfuroata te se radilo o tipičnim farmakološkim učincima glukokortikoida. Povišene srčane frekvencije povezane s indakaterolom bile su vidljive u pasa nakon primjene indakaterola/mometazonfuroata ili samoga indakaterola.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

laktoza hidrat
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

hipromeloza
tinta za označavanje

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tijelo i poklopac inhalatora napravljeni su od akronitril-butadien-stirena, tipke su napravljene od (metil-metakrilat)-akrilonitril-butadien-stirena. Igle i opruge su napravljene od nehrđajućeg čelika.

PA/Al/PVC – Aluminijski perforirani blister s jediničnim dozama. Jedan blister sadrži 10 tvrdih kapsula.

Jedno pakiranje koje sadrži 10 x 1, 30 x 1 ili 90 x 1 tvrdih kapsula, zajedno s 1 inhalatorom.
Pakiranje koje sadrži 30 x 1 tvrdih kapsula, zajedno s 1 inhalatorom i 1 senzorom.
Višestruko pakiranje koje sadrži 150 (15 pakiranja od 10 x 1) tvrdih kapsula i 15 inhalatora.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Treba koristiti inhalator koji se dobije sa svakim novim receptom. Inhalator iz svakog pakiranja treba zbrinuti (baciti) nakon što su sve kapsule u tom pakiranju iskorištene.

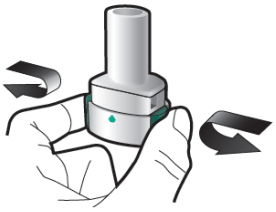
Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

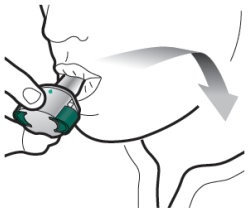
Upute za rukovanje i primjenu

Pročitajte u cijelosti **Upute za primjenu** prije korištenja Enerzair Breezhalera.

Umetnite



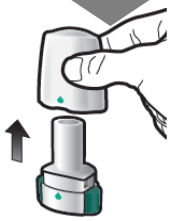
Probušite i otpustite



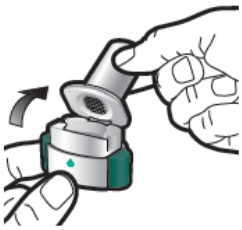
Duboko udahnite

Provjerite je li kapsula prazna

1

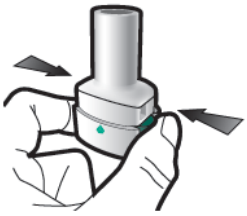


Korak 1a:
Skinite poklopac



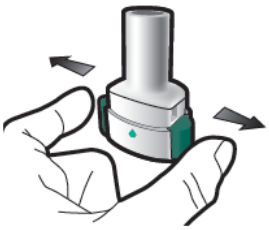
Korak 1b:
Otvorite inhalator

2



Korak 2a:
Probušite kapsulu jedanput
Držite inhalator uspravno.
Probušite kapsulu čvrstim pritiskom na bočne tipke s obje strane istovremeno.

Trebate čuti zvuk kad se probuši kapsula.
Probušite kapsulu samo jedanput.



Korak 2b:
Otpustite bočne tipke

3

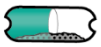
Korak 3a:
Izdahnite do kraja
Nemojte puhati u inhalator.

Korak 3b:
Duboko udahnite lijek
Držite inhalator kako je prikazano na slici.
Stavite nastavak u usta i usnama ga čvrsto obujmite.
Nemojte pritiskati bočne tipke.

Provjera

Provjerite je li kapsula prazna
Otvorite inhalator kako biste provjerili je li ostalo praška u kapsuli.

Ako je ostalo praška u kapsuli:
- Zatvorite inhalator.
- Ponovite korake 3a do 3d.



Ostalo je praška

Prazna

Korak 1c:
Izvadite kapsulu
Odvojite jedan od blistera od blister kartice.
Skinite zaštitni sloj s blistera i izvadite kapsulu.
Ne gurajte kapsulu kroz foliju.
Ne gutajte kapsulu.

Udahnite brzo i što dublje možete.
Tijekom inhalacije čut ćete zujanje.
Mogli biste osjetiti okus lijeka dok inhalirate.

Korak 3c:
Zadržite dah
Zadržite dah do 5 sekundi.

Korak 3d:
Isperite usta
Isperite usta vodom nakon svake doze i ispljunite.

Izvadite praznu kapsulu
Odložite praznu kapsulu u kućanski otpad.
Zatvorite inhalator i vratite poklopac.

Korak 1d:
Umetnite kapsulu
Nikad ne stavljajte kapsulu izravno u nastavak za usta.

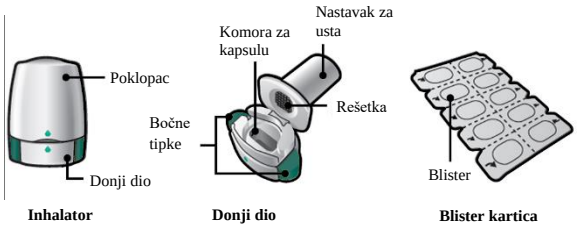
Korak 1e:
Zatvorite inhalator

Važne informacije

- Enerzair Breezhaler kapsule moraju se uvijek čuvati u blister kartici i izvaditi tek neposredno prije primjene.
- Ne gurajte kapsulu kroz foliju da biste je izvadili iz blistera.
- Nemojte gutati kapsulu.
- Nemojte koristiti Enerzair Breezhaler kapsule s drugim inhalatorima.
- Nemojte koristiti Enerzair Breezhaler inhalator za uzimanje kapsula bilo kojeg drugog lijeka.
- Nikad ne stavljajte kapsulu u usta ili nastavak inhalatora.
- Ne pritišćite bočne tipke više od jedanput.
- Ne pušite u nastavak.
- Ne pritišćite bočne tipke dok udišete kroz nastavak.
- Ne dirajte kapsule mokrim rukama.
- Nikad ne ispirite svoj inhalator vodom.

Vaše pakiranje Enerzair Breezhaler inhalatora sadrži:

- Jedan Enerzair Breezhaler inhalator
- Jednu ili više blister kartica, od kojih svaka sadrži 10 Enerzair Breezhaler kapsula za korištenje u inhalatoru



Često postavljana pitanja

Zašto se nije čuo zvuk u inhalatoru kad sam inhalirao/la?
Moguće je da je kapsula zapela u komori za kapsulu. Ako se to dogodi, pažljivo oslobodite kapsulu tapkanjem po donjem dijelu inhalatora. Ponovo inhalirajte lijek ponavljajući korake 3a do 3d.

Što trebam napraviti ako je ostalo praška u kapsuli?
Niste primili dovoljno lijeka. Zatvorite inhalator i ponovite korake 3a do 3d.

Zakašljao/la sam nakon inhaliranja – je li to važno?
To se može dogoditi. Ako je kapsula prazna, primili ste dovoljno lijeka.

Osjetio/la sam komadiće kapsule na jeziku – je li to važno?
To se može dogoditi i nije štetno. Vjerojatnost da će se kapsula zdrobiti veća je ako se kapsula probuši više od jedanput.

Čišćenje inhalatora
Obrišite nastavak za usta iznutra i izvana suhom, čistom tkaninom koja ne ostavlja dlačice da biste uklonili ostatke praška ako ih ima. Držite inhalator suhim. Nikad ne perite inhalator vodom.

Odlaganje inhalatora nakon uporabe
Svaki inhalator treba odložiti nakon što ste iskoristili sve kapsule. Upitajte svog ljekarnika kako odložiti lijekove i inhalatore koje više ne trebate.

Za detaljne upute o uporabi senzora i aplikacije, vidjeti Upute za uporabu priložene u pakiranju senzora i u aplikaciji.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1438/001-005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

03. srpnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Enerzair Breezhaler 114 mikrograma/46 mikrograma/136 mikrograma prašak inhalata, tvrde kapsule indakaterol/glikopironij/mometazonfuroat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna isporučena doza sadrži 114 mikrograma indakaterola (u obliku acetata), 46 mikrograma glikopironija (što odgovara 58 mikrograma glikopironijevog bromida) i 136 mikrograma mometazonfuroata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu i magnezijev stearat. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, tvrda kapsula

10 x 1 kapsula + 1 inhalator
30 x 1 kapsula + 1 inhalator
90 x 1 kapsula + 1 inhalator

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu samo s inhalatorom priloženim u pakiranju.
Ne gutati kapsule.
Za inhaliranje
Liječenje za 90 dana.

'Uključiti QR kod'
Skenirati za više informacija ili posjetiti: www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Inhalator iz svakog pakiranja treba zbrinuti nakon što su sve kapsule u tom pakiranju iskorištene.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1438/001	10 x 1 kapsula + 1 inhalator
EU/1/20/1438/002	30 x 1 kapsula + 1 inhalator
EU/1/20/1438/004	90 x 1 kapsula + 1 inhalator

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Enerzair Breezhaler

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA KOJE SADRŽI SENZOR

1. NAZIV LIJEKA

Enerzair Breezhaler 114 mikrograma/46 mikrograma/136 mikrograma prašak inhalata, tvrde kapsule indakaterol/glikopironij/mometazonfuroat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna isporučena doza sadrži 114 mikrograma indakaterola (u obliku acetata), 46 mikrograma glikopironija (što odgovara 58 mikrograma glikopironijevog bromida) i 136 mikrograma mometazonfuroata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu i magnezijev stearat. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, tvrda kapsula

30 x 1 kapsula + 1 inhalator + 1 senzor

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu samo s inhalatorom priloženim u pakiranju.
Ne gutati kapsule.
Za inhaliranje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Inhalator iz svakog pakiranja treba zbrinuti nakon što su sve kapsule u tom pakiranju iskorištene.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1438/003 30 x 1 kapsula + 1 inhalator + 1 senzor

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Enerzair Breezhaler

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU KOJE SADRŽI SENZOR

1. NAZIV LIJEKA

Enerzair Breezhaler 114 mikrograma/46 mikrograma/136 mikrograma prašak inhalata, tvrde kapsule indakaterol/glikopironij/mometazonfuroat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna isporučena doza sadrži 114 mikrograma indakaterola (u obliku acetata), 46 mikrograma glikopironija (što odgovara 58 mikrograma glikopironijevog bromida) i 136 mikrograma mometazonfuroata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu i magnezijev stearat. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, tvrda kapsula

30 x 1 kapsula + 1 inhalator

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu samo s inhalatorom priloženim u pakiranju.
Ne gutati kapsule.
Za inhaliranje

'Uključiti QR kod'
Skenirati za više informacija ili posjetiti: www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Inhalator iz svakog pakiranja treba zbrinuti nakon što su sve kapsule u tom pakiranju iskorištene.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1438/003 30 x 1 kapsula + 1 inhalator + 1 senzor

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Enerzair Breezhaler

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Enerzair Breezhaler 114 mikrograma/46 mikrograma/136 mikrograma prašak inhalata, tvrde kapsule indakaterol/glikopironij/mometazonfuroat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna isporučena doza sadrži 114 mikrograma indakaterola (u obliku acetata), 46 mikrograma glikopironija (što odgovara 58 mikrograma glikopironijevog bromida) i 136 mikrograma mometazonfuroata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu i magnezijev stearat. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, tvrda kapsula

Višestruko pakiranje: 150 (15 pakiranja od 10 x 1) kapsula + 15 inhalatora

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu samo s inhalatorom priloženim u pakiranju.
Ne gutati kapsule.
Za inhaliranje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Inhalator iz svakog pakiranja treba zbrinuti nakon što su sve kapsule u tom pakiranju iskorištene.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1438/005 150 (15 pakiranja od 10 x 1) kapsula + 15 inhalatora

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Enerzair Breezhaler

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA UNUTAR VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Enerzair Breezhaler 114 mikrograma/46 mikrograma/136 mikrograma prašak inhalata, tvrde kapsule indakaterol/glikopironij/mometazonfuroat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna isporučena doza sadrži 114 mikrograma indakaterola (u obliku acetata), 46 mikrograma glikopironija (što odgovara 58 mikrograma glikopironijevog bromida) i 136 mikrograma mometazonfuroata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu i magnezijev stearat. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, tvrda kapsula

10 x 1 kapsula + 1 inhalator. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za zasebnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu samo s inhalatorom priloženim u pakiranju.
Ne gutati kapsule.
Za inhaliranje

'Uključiti QR kod'
Skenirati za više informacija ili posjetiti: www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Inhalator iz svakog pakiranja treba zbrinuti nakon što su sve kapsule u tom pakiranju iskorištene.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1438/005 150 (15 pakiranja od 10 x 1) kapsula + 15 inhalatora

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Enerzair Breezhaler

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJI POKLOPAC

- **VANJSKE KARTONSKE KUTIJE JEDINIČNOG PAKIRANJA**
- **SREDNJE KUTIJE U JEDINIČNOM PAKIRANJU KOJE SADRŽI SENZOR, I**
- **SREDNJE KUTIJE U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU**

1. DRUGO

1	Umetnite
2	Probušite i otpustite
3	Duboko udahnite
Provjera	Provjerite je li kapsula prazna

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJI POKLOPAC VANJSKE KARTONSKE KUTIJE JEDINIČNOG PAKIRANJA KOJE SADRŽI SENZOR

1. DRUGO

Molimo Vas pročitajte uputu o lijeku u Enerzair Breezhaler pakiranju i upute za primjenu koje su priložene u pakiranju sa senzorom.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg prašak inhalata
indakaterol/glikopironij/mometazonfuroat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Samo za inhaliranje

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Enerzair Breezhaler 114 mikrograma/46 mikrograma/136 mikrograma prašak inhalata, tvrde kapsule
indakaterol/glikopironij/mometazonfuroat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Enerzair Breezhaler i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Enerzair Breezhaler
3. Kako primjenjivati Enerzair Breezhaler
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Enerzair Breezhaler
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
Upute za primjenu Enerzair Breezhaler inhalatora

1. Što je Enerzair Breezhaler i za što se koristi

Što je Enerzair Breezhaler i kako djeluje
Enerzair Breezhaler sadrži tri djelatne tvari:
- indakaterol
- glikopironij
- mometazonfuroat.

Indakaterol i glikopironij pripadaju skupini lijekova koji se nazivaju bronhodilatatori. Oni na različite načine opuštaju mišiće malih dišnih puteva u plućima. To pomaže otvaranju dišnih puteva, olakšavajući ulazak i izlazak zraka iz pluća. Ako se uzimaju redovito, pomažu da mali dišni putevi ostanu otvoreni.

Mometazonfuroat pripada skupini lijekova koji se zovu kortikosteroidi (ili steroidi). Kortikosteroidi smanjuju oticanje i nadraženost (upalu) malih dišnih puteva u plućima i tako postupno olakšavaju probleme s disanjem. Kortikosteroidi također pomažu u sprečavanju napadaja astme.

Za što se koristi Enerzair Breezhaler
Enerzair Breezhaler se koristi redovito kao terapija za astmu u odraslih.

Astma je ozbiljna i dugotrajna plućna bolest u kojoj dolazi do stezanja (bronhokonstrikcija) i upale mišića koji okružuju manje dišne puteve. Simptomi dolaze i prolaze, a uključuju nedostatak zraka, piskanje pri disanju, stezanje u prsnom košu i kašalj.

Morate koristiti Enerzair Breezhaler svaki dan, a ne samo onda kada imate problema s disanjem ili druge simptome astme. To će osigurati odgovarajuću kontrolu Vaše astme. Ne koristite ovaj lijek za ublažavanje iznenadnog napadaja nedostatka zraka ili piskanja pri disanju.

Ako imate bilo kakva pitanja o tome kako Enerzair Breezhaler djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, upitajte svog liječnika.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Enerzair Breezhaler

Pažljivo slijedite sve upute liječnika.

Nemojte primjenjivati Enerzair Breezhaler
- ako ste alergični na indakaterol, glikopironij, mometazonfuroat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični, upitajte svog liječnika za savjet.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri **prije** nego primijenite Enerzair Breezhaler ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas:
- ako imate problema sa srcem, uključujući nepravilne ili ubrzane otkucaje srca.
- ako imate problema sa štitnjačom.
- ako Vam je ikada rečeno da imate šećernu bolest ili visok šećer u krvi.
- ako imate epileptične napadaje.
- ako imate teške tegobe s bubrezima.
- ako imate teške tegobe s jetrom.
- ako imate nisku razinu kalija u krvi.
- ako imate problem s očima koji se naziva glukom uskog kuta.
- ako imate poteškoća s mokrenjem.
- ako imate tuberkulozu (TBC) pluća ili bilo kakve dugotrajne ili neliječene infekcije.

Tijekom liječenja Enerzair Breezhalerom
Prestanite primjenjivati ovaj lijek i odmah potražite liječničku pomoć ako imate nešto od sljedećeg:
- stezanje u prsnom košu, kašljanje, piskanje pri disanju ili nedostatak zraka odmah nakon primjene Enerzair Breezhalera (znakovi da lijek neočekivano sužava dišne putove, poznato kao paradoksalni bronhospazam).
- otežano disanje ili gutanje, oticanje jezika, usana ili lica, kožni osip, svrbež i koprivnjaču (znakovi alergijske reakcije).
- bol ili nelagodu u oku, privremeno zamagljenje vida, aureole oko izvora svjetlosti (vidjeti svijetle krugove oko svjetla) ili obojane slike zajedno s crvenim očima (znakovi napada glukoma uskog kuta).

Djeca i adolescenti
Nemojte davati ovaj lijek djeci ili adolescentima (mlađima od 18 godina) jer nije bio ispitivan u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Enerzair Breezhaler
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove. Posebno Vas molimo da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate:
- lijekove koji snižavaju razinu kalija u krvi. Oni uključuju diuretike (koji povećavaju proizvodnju urina i koji se mogu koristi za liječenje visokog krvnog tlaka, npr. hidroklorotiazid), druge bronhodilatatore kao što su metilksantini koji se koriste za probleme s disanjem (npr. teofilin) ili kortikosteroide (npr. prednizolon).
- tricikličke antidepresive ili inhibitore monoaminooksidaze (lijekovi koji se koriste u liječenju depresije).
- bilo koje lijekove koji mogu biti slični Enerzair Breezhaleru (sadrže slične djelatne tvari); njihovo zajedničko korištenje može povećati rizik od mogućih nuspojava.
- lijekove zvane beta-blokatori koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka ili drugih srčanih problema (npr. propranolol) ili za liječenje glaukoma (npr. timolol).
- ketokonazol ili itrakonazol (lijekovi koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija).
- ritonavir, nelfinavir ili kobicistat (lijekovi koji se koriste za liječenje HIV infekcije).

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će razgovarati s Vama o tome možete li primjenjivati Enerzair Breezhaler.

Upravljanje vozilima i strojevima
Malo je vjerojatno da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Enerzair Breezhaler sadrži laktozu
Ovaj lijek sadrži oko 25 mg laktoze po kapsuli. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako primjenjivati Enerzair Breezhaler

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko Enerzair Breezhalera inhalirati
Uobičajena doza je inhaliranje sadržaja jedne kapsule svaki dan. Trebate koristiti lijek samo jedanput na dan. Nemojte koristiti više nego što Vam je liječnik rekao.

Morate koristiti Enerzair Breezhaler svaki dan, čak i kad Vas astma ne muči.

Kada inhalirati Enerzair Breezhaler
Inhalirajte Enerzair Breezhaler u isto vrijeme svaki dan. To će Vam pomoći kontrolirati simptome tijekom dana i noći. To će Vam također pomoći da se sjetite primijeniti ga.

Kako inhalirati Enerzair Breezhaler
- Enerzair Breezhaler namijenjen je za inhaliranje.
- U ovom pakiranju naći ćete inhalator i kapsule koje sadrže lijek. Inhalator Vam omogućuje da inhalirate lijek u kapsuli. Koristite kapsule samo s inhalatorom priloženim u ovom pakiranju. Kapsule trebaju ostati u blisteru dok ne dođe vrijeme za primjenu.
- Odlijepite foliju s blistera da biste ga otvorili, **ne gurajte kapsulu kroz foliju**.
- Kada otvorite novo pakiranje, upotrijebite novi inhalator koji je priložen u novom pakiranju.
- Bacite (zbrinite) inhalator iz svakog pakiranja nakon što su sve kapsule u tom pakiranju iskorištene.
- Ne gutajte kapsule.
- **Molimo pročitajte upute za primjenu s druge strane ove upute o lijeku za više informacija o korištenju inhalatora.**

Ako Vaše pakiranje sadrži senzor za Enerzair Breezhaler
- Senzor i aplikacija nisu potrebni da biste primijenili lijek. Senzor ne mora biti povezan s aplikacijom dok primjenjujete lijek.
- Liječnik će odlučiti je li uporaba senzora i aplikacije primjerena za Vas.
- Elektronički senzor za Enerzair Breezhaler treba pričvrstiti na donji dio Enerzair Breezhaler inhalatora.
- Senzor potvrđuje da ste primijenili Enerzair Breezhaler inhalator snimanjem i praćenjem njegovih aktivacija i zujanja kapsule koja se okreće tijekom inhalacije, ali neće pratiti jeste li primili dozu lijeka.
- Senzor treba koristiti uz aplikaciju Propeller na Vašem pametnom telefonu ili drugom prikladnom uređaju. Senzor se povezuje s aplikacijom Propeller putem Bluetootha.
- Pročitajte upute za uporabu priložene u pakiranju sa senzorom i u aplikaciji za više informacija o tome kako koristiti senzor za Enerzair Breezhaler i aplikaciju.
- Nakon što ste iskoristili sve kapsule Enerzair Breezhalera u pakiranju, premjestite senzor na novi inhalator u sljedećem pakiranju Enerzair Breezhalera.

Ako se Vaši simptomi ne poboljšaju
Ako se Vaša astma ne poboljša ili ako se pogorša nakon što ste počeli primjenjivati Enerzair Breezhaler, obratite se svom liječniku.

Ako primijenite više Enerzair Breezhalera nego što ste trebali
Ako slučajno inhalirate previše ovog lijeka, odmah se obratite svom liječniku ili bolnici za savjet. Možda će Vam trebati liječnička pomoć.

Ako ste zaboravili primijeniti Enerzair Breezhaler
Ako ste zaboravili inhalirati dozu u uobičajeno vrijeme, inhalirajte je čim bude moguće tog dana. Zatim inhalirajte sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu sljedeći dan. Nemojte inhalirati dvije doze istoga dana.

Ako prestanete primjenjivati Enerzair Breezhaler
Nemojte prestati primjenjivati Enerzair Breezhaler, osim ako Vam liječnik to ne kaže. Vaši simptomi astme mogu se vratiti ako ga prestanete primjenjivati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne
Prestanite primjenjivati Enerzair Breezhaler i odmah potražite liječničku pomoć ako osjetite bilo što od sljedećeg:

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba
- otežano disanje ili gutanje, oticanje jezika, usana ili lica, kožni osip, svrbež i koprivnjača (znakovi alergijske reakcije).

Ostale nuspojave
Ostale nuspojave uključuju one navedene u nastavku. Ako ove nuspojave postanu teške, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba
- grlobolja
- curenje nosa
- iznenadno otežano disanje i osjećaj stezanja u prsnom košu uz piskanje pri disanju ili kašljanje

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba
- oralna gljivična infekcija kandidom (znak kandidijaze). Nakon što završite s uzimanjem Vaše doze, usta isperite vodom ili otopinom za ispiranje usta, a zatim ispljunite. To će pomoći u prevenciji gljivične infekcije kandidom.
- učestala potreba za mokrenjem i bol ili pečenje pri mokrenju (znakovi infekcije mokraćnog sustava)
- glavobolja
- ubrzani otkucaji srca
- kašalj
- promjena glasa (promuklost)
- proljev, grčevi u trbuhu, mučnina i povraćanje (gastroenteritis)
- bol u mišićima, kostima ili zglobovima (znakovi mišićno-koštane boli)
- grč mišića
- vrućica

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba.
- suha usta
- osip
- visoka razina šećera u krvi
- svrbež kože
- otežano i bolno mokrenje (znakovi dizurije)
- zamućenje leće oka (znakovi katarakte)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Enerzair Breezhaler

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
- Kapsule čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od svjetlosti i vlage i izvaditi tek neposredno prije primjene.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.
- Ako Vaše pakiranje sadrži elektronički senzor za Enerzair Breezhaler, pogledajte Upute za uporabu priložene u pakiranju sa senzorom za detaljne upute o tome kako ga treba čuvati i kada ga baciti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Enerzair Breezhaler sadrži
- Djelatne tvari su indakaterol (u obliku acetata), glikopironij (u obliku bromida) i mometazonfuroat. Jedna kapsula sadrži 150 mikrograma indakaterola (u obliku acetata), 63 mikrograma glikopironijevog bromida (što odgovara 50 mikrograma glikopironija) i 160 mikrograma mometazonfuroata. Jedna isporučena doza (doza koja izađe nastavka za usta inhalatora) sadrži 114 mikrograma indakaterola (u obliku acetata), 58 mikrograma glikopironijevog bromida (što odgovara 46 mikrograma glikopironija) i 136 mikrograma mometazonfuroata.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat i magnezijev stearat (vidjeti „Enerzair Breezhaler sadrži laktozu“ u dijelu 2.).

Kako Enerzair Breezhaler izgleda i sadržaj pakiranja
U ovom pakiranju pronaći ćete inhalator zajedno s kapsulama u blisterima. Neka pakiranja sadrže senzorni uređaj. Kapsule su prozirne i sadrže bijeli prašak. One imaju crnu šifru proizvoda „IGM150-50-160“ otisnutu iznad dvije crne linije na tijelu, s logotipom otisnutim crnom bojom te okruženim crnom linijom na kapici.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:
Jedinično pakiranje koje sadrži 10 x 1, 30 x 1 ili 90 x 1 tvrdih kapsula, zajedno s 1 inhalatorom.
Pakiranje koje sadrži 30 x 1 tvrdih kapsula, zajedno s 1 inhalatorom i 1 senzorom.
Višestruko pakiranje koje sadrži 15 kutija, od kojih svaka sadrži 10 x 1 tvrdu kapsulu zajedno s 1 inhalatorom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

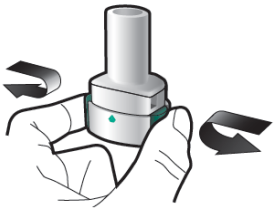
Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Upute za primjenu Enerzair Breezhalera

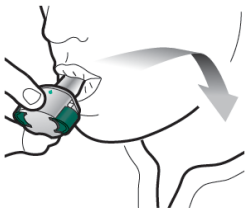
Pročitajte u cijelosti Upute za primjenu prije korištenja Enerzair Breezhaler inhalatora. Ove su upute također dostupne skeniranjem QR koda ili na stranici: www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

"Uključiti QR kod"

Umetnite



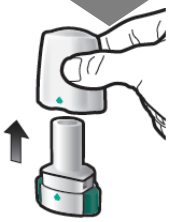
Probušite i otpustite



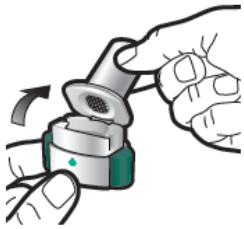
Duboko udahnite

Provjerite je li kapsula prazna

1

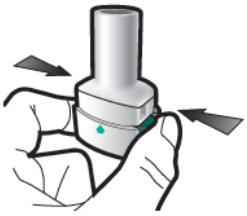


Korak 1a:
Skinite poklopac



Korak 1b:
Otvorite inhalator

2



Korak 2a:
Probušite kapsulu jedanput
Držite inhalator uspravno.
Probušite kapsulu čvrstim pritiskom na bočne tipke s obje strane istovremeno.

Trebate čuti zvuk kad se probuši kapsula.
Probušite kapsulu samo jedanput.

Korak 2b:
Otpustite bočne tipke

3

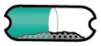
Korak 3a:
Izdahnite do kraja
Nemojte puhati u inhalator.

Korak 3b:
Duboko udahnite lijek
Držite inhalator kako je prikazano na slici.
Stavite nastavak u usta i usnama ga čvrsto obujmite.
Nemojte pritiskati bočne tipke.

Provjera

Provjerite je li kapsula prazna
Otvorite inhalator kako biste provjerili je li ostalo praška u kapsuli.

Ako je ostalo praška u kapsuli:
- Zatvorite inhalator.
- Ponovite korake 3a do 3d.



Ostalo je praška

Prazna

Korak 1c:
Izvadite kapsulu
Odvojite jedan od blistera od blister kartice.
Skinite zaštitni sloj s blistera i izvadite kapsulu.
Ne gurajte kapsulu kroz foliju.
Ne gutajte kapsulu.

Udahnite brzo i što dublje možete.
Tijekom inhalacije čut ćete zujanje.
Mogli biste osjetiti okus lijeka dok inhalirate.

Korak 3c:
Zadržite dah
Zadržite dah do 5 sekundi.

Korak 3d:
Isperite usta
Isperite usta vodom nakon svake doze i ispljunite.

Izvadite praznu kapsulu
Odložite praznu kapsulu u kućanski otpad.
Zatvorite inhalator i vratite poklopac.

Korak 1d:
Umetnite kapsulu
Nikad ne stavljajte kapsulu izravno u nastavak za usta.

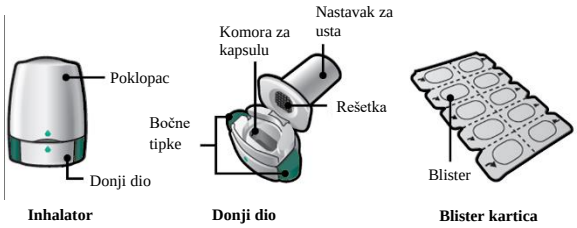
Korak 1e:
Zatvorite inhalator

Važne informacije

- Enerzair Breezhaler kapsule se moraju uvijek čuvati u blister kartici i izvaditi tek neposredno prije primjene.
- Ne gurajte kapsulu kroz foliju da biste je izvadili iz blistera.
- Nemojte gutati kapsulu.
- Nemojte koristiti Enerzair Breezhaler kapsule s drugim inhalatorima.
- Nemojte koristiti Enerzair Breezhaler inhalator za uzimanje kapsula bilo kojeg drugog lijeka.
- Nikad ne stavljajte kapsulu u usta ili nastavak inhalatora.
- Ne pritišćite bočne tipke više od jedanput.
- Ne pušite u nastavak.
- Ne pritišćite bočne tipke dok udišete kroz nastavak.
- Ne dirajte kapsule mokrim rukama.
- Nikad ne ispirite svoj inhalator vodom.

Vaše pakiranje Enerzair Breezhaler inhalatora sadrži:

- Jedan Enerzair Breezhaler inhalator
- Jednu ili više blister kartica, od kojih svaka sadrži 10 Enerzair Breezhaler kapsula za korištenje u inhalatoru



Često postavljana pitanja

Zašto se nije čuo zvuk u inhalatoru kad sam inhalirao/la?
Moguće je da je kapsula zapela u komori za kapsulu. Ako se to dogodi, pažljivo oslobodite kapsulu tapkanjem po donjem dijelu inhalatora. Ponovo inhalirajte lijek ponavljajući korake 3a do 3d.

Što trebam napraviti ako je ostalo praška u kapsuli?
Niste primili dovoljno lijeka. Zatvorite inhalator i ponovite korake 3a do 3d.

Zakašljao/la sam nakon inhaliranja – je li to važno?
To se može dogoditi. Ako je kapsula prazna, primili ste dovoljno lijeka.

Osjetio/la sam komadiće kapsule na jeziku – je li to važno?
To se može dogoditi i nije štetno. Vjerojatnost da će se kapsula zdrobiti veća je ako se kapsula probuši više od jedanput.

Čišćenje inhalatora
Obrišite nastavak za usta iznutra i izvana suhom, čistom tkaninom koja ne ostavlja dlačice da biste uklonili ostatke praška ako ih ima. Držite inhalator suhim. Nikad ne perite inhalator vodom.

Odlaganje inhalatora nakon uporabe
Svaki inhalator treba odložiti nakon što ste iskoristili sve kapsule. Upitajte svog ljekarnika kako odložiti lijekove i inhalatore koje više ne trebate.