

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hirobriz Breezhaler 150 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mikrogramm indakaterolnak megfelelő indakaterol-maleátot tartalmaz kapszulánként.

Az inhalátor szájrészén át távozó indakaterol-maleát adag 120 mikrogramm indakaterolnak felel meg.

Ismert hatású segédanyagok

24,8 mg laktózt tartalmaz kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Inhalációs por kemény kapszulában

Fehér port tartalmazó, átlátszó (színtelen) kapszula, feketével nyomtatott „IDL 150” egy fekete vonal felett és feketével nyomtatott cég embléma (♯) a fekete vonal alatt.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Hirobriz Breezhaler a krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő felnőtt betegek légúti obstrukciójának fenntartó hörgőtágító kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott adag egy 150 mikrogrammos kapszula tartalmának napi egyszeri belégzése a Hirobriz Breezhaler inhalátor segítségével. Az adagot csak orvosi tanácsra szabad emelni.

Kimutatták, hogy a 300 mikrogrammos kapszula tartalmának napi egyszeri belégzése a Hirobriz Breezhaler inhalátor segítségével további kedvező klinikai hatást gyakorol a légszomjra, különösen a súlyos COPD-ben szenvedő betegek esetén. A maximális adag naponta egyszer 300 mikrogramm.

A Hirobriz Breezhaler-t minden nap ugyanabban az időpontban kell alkalmazni.

Ha egy adag kimaradt, akkor a következő adagot másnap a szokott időben kell alkalmazni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A maximális plazmakoncentráció és a teljes szisztémás expozíció az életkorral növekszik, de idős betegeknél nem szükséges a dózis módosítása.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása. A Hirobriz Breezhaler súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazását illetően nem állnak rendelkezésre adatok.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása.

Gyermekek és serdülők

A Hirobriz Breezhaler-nek gyermekek és serdülők esetén (18 év alatt) nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Kizárólag inhalációra. A Hirobriz Breezhaler kapszulákat tilos lenyelni.

A kapszulákat csak közvetlenül a felhasználás előtt szabad a buborékcsomagolásból kivenni.

A Hirobriz Breezhaler kapszulákat kizárólag a Hirobriz Breezhaler inhalátorral szabad alkalmazni (lásd 6.6 pont). Minden egyes új recepthoz a hozzá felírt új Hirobriz Breezhaler inhalátort kell használni.

A betegeket meg kell tanítani a gyógyszer helyes alkalmazására. Azoktól a betegektől, akik nem tapasztalják a légzés javulását, meg kell kérdezni, hogy esetleg nem nyelték-e le a gyógyszert, ahelyett hogy belélegezték volna.

A gyógyszer alkalmazás előtti felhasználásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Asthma

A Hirobriz Breezhaler egy hosszú hatású béta₂-adrenerg agonista, ami kizárólag COPD-ben javallott, és nem szabad asthmában alkalmazni, a Hirobriz Breezhaler-rel végzett hosszú távú kezelés eredményeire vonatkozó adatok hiánya miatt.

A hosszú hatású béta₂-adrenerg agonisták, ha az asthma kezelésére alkalmazzák, növelhetik az asthmával összefüggő, súlyos nemkívánatos események kockázatát, beleértve az asthmával összefüggő halálozást is.

Túlérzékenység

A Hirobriz Breezhaler alkalmazása után azonnali típusú túlérzékenységi reakciókról számoltak be. Ha allergiás reakcióra utaló tünetek (különösen, ha nehéz légzés vagy nehezített nyelés, a nyelv, az ajkak és az arc feldagadása, urticaria, bőrkiütés) jelentkeznek, akkor a Hirobriz Breezhaler alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és más kezelést kell elkezdni.

Paradox bronchospasmus

Más inhalációs kezelésekhez hasonlóan a Hirobriz Breezhaler adása paradox bronchospasmust eredményezhet, ami életveszélyes is lehet. Ha paradox bronchospasmus alakul ki, akkor a Hirobriz Breezhaler alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és alternatív kezeléssel kell helyettesíteni.

A betegség romlása

A Hirobriz Breezhaler nem javallt akut bronchospasmus kezelésére, azaz sürgősségi (rescue) kezelésre. A COPD Hirobriz Breezhaler-kezelés alatt bekövetkező romlása esetén a beteg és a COPD terápiás gyógyszerek újbóli vizsgálata, illetve kiértékelése szükséges. A Hirobriz Breezhaler napi adagja nem emelhető a maximális, napi 300 mikrogramm fölé.

Szisztémás hatások

Noha a Hirobriz Breezhaler ajánlott adagokban történő alkalmazása után rendszerint nem észlelhető a cardiovascularis rendszerre gyakorolt, klinikailag jelentős hatás, más béta₂-adrenerg agonistákhoz hasonlóan az indakaterolt a cardiovascularis betegségekben (koszorúér-betegség, acut myocardialis infarctus, szívritmuszavarok, hypertonia), convulsióval járó betegségekben vagy thyreotoxicosisban szenvedő betegeknél, valamint olyan betegeknél, akik a béta₂-adrenerg agonistákra kifejezetten érzékenyen reagálnak, óvatosan kell alkalmazni.

Cardiovascularis hatások

Más béta₂-adrenerg agonistákhoz hasonlóan az indakaterol a betegek egy részénél klinikailag jelentős cardiovascularis hatással bírhat, ami a pulzusszám emelkedésében, a vérnyomás növekedésében és/vagy a tünetek fokozódásában mérhető. Ilyen hatások jelentkezése esetén lehet, hogy a kezelést le kell állítani. Ezen felül arról számoltak be, hogy a béta-adrenerg agonisták electrocardiogram (EKG) elváltozásokat idéznek elő, például a T-hullám ellapulását, a QT-intervallum megnyúlását és az ST-szakasz depresszióját, bár ezeknek a megfigyeléseknek a klinikai jelentősége nem ismert. Ezért a hosszú hatású béta₂-adrenerg agonistákat (LABA) vagy LABA-kat tartalmazó készítményeket, például a Hirobriz Breezhaler-t, óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknél, akiknél a QT-intervallum ismertén vagy feltételezetten megnyúlt, vagy akiket a QT-intervallumot befolyásoló gyógyszerekkel kezelnek.

Hypokalaemia

A béta₂-adrenerg agonisták a betegek egy részénél jelentős hypokalaemiát idézhetnek elő, ami potenciálisan cardiovascularis mellékhatásokat okozhat. A szérumban lévő káliumszint csökkenése rendszerint átmeneti, és nem igényel káliumpótlást. Súlyos COPD-ben szenvedő betegeknél hypokalaemiát válthat ki a hypoxia és az egyidejű kezelés (lásd 4.5 pont), ami növelheti a szívritmuszavarok iránti hajlamot.

Hyperglykaemia

A béta₂-adrenerg agonisták nagy adagjainak inhalációja növelheti a plazma glükózszintet. A Hirobriz Breezhaler-kezelés kezdetén a plazma glükózszintet szorosabban kell ellenőrizni a diabeteses betegeknél.

A klinikai vizsgálatok alatt a vércukorszintben bekövetkező, klinikailag jelentős változások 1-2%-kal gyakoribbak voltak a Hirobriz Breezhaler ajánlott adagjai mellett, mint a placebo esetén. A Hirobriz Breezhaler-t nem jól beállított diabetes mellitusos betegeknél nem vizsgálták.

Segédanyagok

A kapszula laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem alkalmazható.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Sympathomimeticus gyógyszerek

Más sympathomimeticus gyógyszerek egyidejű adása (önmagukban vagy kombinált kezelés részeként) potencírozhatja a Hirobriz Breezhaler mellékhatásait.

A Hirobriz Breezhaler nem alkalmazható más, hosszú hatású béta₂-adrenerg agonistákkal vagy olyan gyógyszerekkel egyidejűleg, amelyek hosszú hatású béta₂-adrenerg agonistákat tartalmaznak.

Hypokalaemiát okozó kezelés

Egyidejű hypokalaemiát okozó kezelés metilxantin-származékokkal, szteroidokkal vagy káliumot nem megtakarító diureticumokkal potencírozhatja a béta₂-adrenerg agonisták esetleges hypokalaemiát kiváltó hatását, ezért elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Béta-adrenerg blokkolók

Együttadás esetén a béta-adrenerg blokkolók és béta₂-adrenerg agonisták gyengíthetik vagy antagonizálhatják egymás hatását. Ezért az indakaterol nem szabad béta-adrenerg blokkolókkal együtt adni (beleértve a szemcseppeket is), hacsak nincs kényszerítő körülmény azok alkalmazására. Amikor arra szükség van, a cardioselectiv béta-adrenerg blokkolókat kell preferálni, bár azokat is óvatosan kell alkalmazni.

Metabolikus és transzporter-függő interakciók

Az indakaterol-clearance legfontosabb résztvevőinek, a CYP3A4-nek és a P-glikoproteinek (P-gp) a gátlása akár kétszeresére is megemeli az indakaterol szisztémás expozícióját. A Hirobriz Breezhaler-rel akár egy évig tartó, és az ajánlott maximális terápiás dózis legfeljebb kétszeresével végzett klinikai vizsgálatok során szerzett biztonságossági tapasztalatok alapján az expozíció interakciók miatti emelkedésének nagysága nem okoz semmilyen biztonságossági problémát.

Nem mutatták ki, hogy az indakaterol kölcsönhatásba lépne az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel. *In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy az indakaterol a klinikai gyakorlat során elért szisztémás expozíciós szinten más gyógyszerekkel szemben csak elhanyagolható mértékű metabolikus interakciót okozó potenciállal rendelkezik.

4.6 Termékenység, tehesség és szoptatás

Terhesség

Az indakaterol terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében klinikailag releváns expozíció mellett (lásd 5.3 pont). Más béta₂-adrenerg agonistákhoz hasonlóan az indakaterol a méh simaizomzatára gyakorolt relaxáns hatása következtében akadályozhatja a vajúrást. A Hirobriz Breezhaler csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha a várható előny felülmúlja a lehetséges kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az indakaterol/indakaterol metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai/toxikológiai adatok az indakaterol/indakaterol metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejvel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Hirobriz Breezhaler alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől - figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Patkányoknál a vemhesség arányának csökkenését figyelték meg. Ugyanakkor nem tartják valószínűnek, hogy az indakaterol a maximális ajánlott adag inhalációját követően embereknél befolyásolja a reprodukzív vagy a fertilitási teljesítményt (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Hirobriz Breezhaler nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ajánlott adagok mellett a leggyakoribb mellékhatások a nasopharyngitis (14,3%), a felső légúti fertőzés (14,2%), a köhögés (8,2%), a fejfájás (3,7%) és az izomspasmus (3,5%) voltak. Ezek döntő többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, és a kezelés folytatásával ritkábbá váltak.

Az ajánlott adagok mellett a Hirobriz Breezhaler mellékhatás profilja COPD-s betegeknél klinikailag jelentéktelen szisztémás béta₂-adrenerg stimuláló hatást mutatott. A pulzusszám átlagos változása kevesebb volt, mint 1 ütés per perc, és a tachycardia ritka volt, amiről a placebo-kezelés alatt is hasonló arányban számoltak be. A QT_cF placebohoz viszonyított lényeges megnyúlása nem volt kimutatható. A jelentős QT_cF-intervallumok [azaz >450 ms (férfiaknál) és >470 ms (nőknél)], valamint a hypokalaemiáról szóló jelentések gyakorisága a placeboéhoz hasonló volt. A vércukorszintben bekövetkező maximális változások átlaga a Hirobriz Breezhaler és a placebo esetén hasonló volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A Hirobriz Breezhaler fázis III klinikai fejlesztési programba olyan betegeket válogattak be, akik klinikai diagnózisa közepesen súlyos – súlyos COPD volt. 4764 beteg kapott indakaterolt legfeljebb egy évig, legfeljebb a maximális ajánlott adag kétszerese dózisban. Közülük 2611 beteg kapott napi egyszeri 150 mikrogrammos és 1157 beteg napi egyszeri 300 mikrogrammos kezelést. A betegek kb. 41%-ának volt súlyos COPD-je. A betegek átlag életkora 64 év volt, és a betegek 48%-a volt 65 éves vagy idősebb, és a többségük (80%) fehér volt.

A COPD biztonságossági adatbázisban szereplő mellékhatások MedDRA szervrendszerek szerinti felsorolását az 1. táblázat tartalmazza. Az egyes szervrendszerek szerinti csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint és a következő megállapodásnak megfelelően kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat Mellékhatások

Mellékhatások	Gyakorisági kategória
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Felső légúti fertőzés	Gyakori
Nasopharyngitis	Gyakori
Sinusitis	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Túlérzékenység ¹	Nem gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Diabetes mellitus és hyperglykaemia	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Fejfájás	Gyakori
Szédülés	Gyakori
Paraesthesia	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Ischaemiás szívbetegség	Nem gyakori
Pitvarfibrilláció	Nem gyakori
Palpitáció	Nem gyakori
Tachycardia	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Köhögés	Gyakori
Oropharyngealis fájdalom, beleértve a torok irritációt is	Gyakori
Rhinorrhoea	Gyakori
Paradox bronchospasmus	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Viszketés/bőrkiütés	Nem gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Izomspasmus	Gyakori
Myalgia	Nem gyakori
Musculoskeletalis fájdalom	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Mellkasi fájdalom	Gyakori
Perifériás oedema	Gyakori

¹ Túlérzékenységről szóló beszámolók érkeztek a Hirobriz Breezhaler engedélyezése utáni forgalomba hozatalát követő alkalmazásával összefüggésben. Ezeket egy bizonytalan méretű populációból önkéntesen jelentették, ezért gyakoriságukat nem mindig lehet megbízhatóan megbecsülni, vagy a gyógyszer-expozícióval való oki összefüggést megállapítani. A gyakoriságot ezért a klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalatok alapján számították ki.

A naponta egyszer adott 600 mikrogramm Hirobriz Breezhaler biztonságossági profilja összességében az ajánlott adagokéhoz hasonló volt. Egy további mellékhatás volt még a tremor (gyakori).

Válogatott mellékhatások leírása

A fázis III klinikai vizsgálatokban a klinikai kontrollvizsgálatok során az orvosok átlagosan a betegek 17-20%-ánál tapasztaltak sporadikus köhögést, ami rendszerint az inhalációt követő 15 másodpercen belül bekövetkezett, és típusosan 5 másodpercig tartott (az aktuálisan dohányzóknál kb. 10 másodpercig). Nagyobb gyakorisággal figyelték ezt meg nőknél, mint férfi betegeknél, valamint az aktuálisan dohányzóknál, mint a korábban dohányzóknál. Ez, az inhalációt követően észlelt köhögés az ajánlott adagok mellett egyetlen betegnél sem vezetett a vizsgálat megszakításához (a köhögés a COPD egyik tünete, és csak a betegek 8,2%-a számolt be a köhögésről, mint nemkívánatos eseményről). Nincs arra bizonyíték, hogy az inhalációt követően észlelt köhögés bronchospasmussal, exacerbációkkal, a betegség romlásával vagy a hatásosság csökkenésével járt volna.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A COPD-s betegeknél az ajánlott maximális adag 10-szeresének egyetlen adagja a pulzusszám, a szisztolés vérnyomás és a QT_c-intervallum közepes fokú növekedésével járt.

Az indakaterol túladagolás valószínűleg a béta₂-adrenerg stimulánsokra jellemző túlzott hatásokhoz, azaz tachycardiához, tremorhoz, palpitációkhoz, fejfájáshoz, hányingerhez, hányáshoz, álmosághoz, kamrai arrythmiákhoz, metabolikus acidosisához, hypokalaemiához és hyperglykaemiához vezet.

Szupportív és tüneti kezelés javallt. Súlyos esetekben a betegeket hospitalizálni kell. Cardioselectív béta-blokkolók alkalmazását lehet mérlegelni, de csak orvosi felügyelet mellett, és csak rendkívül körültekintően, mivel a béta-adrenerg blokkolók alkalmazása bronchospasmust provokálhat.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Az obstructív légúti betegségek gyógyszerei, szelektív béta₂-adrenerg agonisták, ATC kód: R03AC18

Hatásmechanizmus

A béta₂-adrenoceptor agonisták farmakológiai hatása legalább részben az intracellularis adenil-cikláz stimulációjának tulajdonítható. Ez az az enzim, ami az adenosin-trifoszfátnak (ATP) ciklikus-3', 5'-adenozin monofoszfáttá (ciklikus monofoszfát) történő átalakulását katalizálja. A ciklikus AMP-szint emelkedése a bronchialis simaizmok relaxációját okozza. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az indakaterol, ami egy hosszú hatású béta₂-adrenerg agonista, több mint 24-szer nagyobb agonista aktivitással rendelkezik a béta₂-receptorokon, mint a béta₁-receptorokon, és 20-szor nagyobb agonista aktivitással rendelkezik, mint a béta₃-receptorokon.

Inhaláláskor az indakaterol lokálisan hat bronchodilatátorként a tüdőben. Az indakaterol a humán béta₂-adrenerg receptoron egy nanomoláris potenciállal rendelkező parciális agonista. Az izolált humán bronchusban az indakaterol gyorsan kialakuló hatással bír, és hosszú a hatástartama.

Noha a béta₂-receptorok a túlsúlyban lévő adrenerg receptorok a bronchiális simaizomban, és a béta₁-receptorok a túlsúlyban lévő receptorok az emberi szívben, vannak béta₂-receptorok is az emberi szívben, melyek az összes adrenerg receptor 10-50%-át teszik ki. A szívben lévő béta₂-adrenerg receptorok pontos működése nem ismert, de jelenlétük növeli annak lehetőségét, hogy még a szuperszelektív béta₂-adrenerg agonistáknak is lehetnek cardialis hatásaik.

Farmakodinámiás hatások

A Hirobriz Breezhaler számos klinikai farmakodinámiás és hatásossági vizsgálatban naponta egyszer, 150 és 300 mikrogrammos dózisokban adva 24 órán keresztül következetesen és klinikailag jelentősen javítja a légzésfunkciót (az egy másodperc alatt erőltetve kilégzett volumennel, a FEV₁-gyel mérve). A hatás gyorsan, az inhalációt követően 5 percen belül kialakult, a FEV₁-nek a kiindulási értékhez viszonyított 110–160 ml-es emelkedésével, ami a gyors hatású béta₂-agonista 200 mikrogramm szalbutamol hatásához hasonló, és statisztikailag szignifikánsan gyorsabb, mint az 50/500 mikrogramm szalmeterol/flutikazon. A FEV₁-nek a kiindulási értékhez viszonyított átlagos, legmagasabb javulása dinamikus egyensúlyi állapotban 250–330 ml volt.

A hörgőtágító hatás nem függött össze az adagolás reggeli vagy esti időpontjával.

Kimutatták, hogy a Hirobriz Breezhaler csökkenti a tüdő hyperinflációját, ami a placebohoz viszonyítva terhelés alatt és nyugalomban is a belégzési kapacitás növekedését eredményezte.

A szív elektrofiziológiájára gyakorolt hatások

Egy 404 egészséges önkéntesen, 2 hétig végzett kettős-vak, placebo- és aktív- (moxifloxacin) kontrollos vizsgálat a 150 mikrogramm, 300 mikrogramm és 600 mikrogramm többszöri adását követően a QTcF-intervallum sorrendben 2,66 (0,55; 4,77), 2,98 (1,02; 4,93) és 3,34 (0,86; 5,82) millisecundumos átlagos maximális megnyúlását igazolta (90%-os konfidencia intervallum). A vizsgált dózistartományban nem volt bizonyíték a koncentráció-delta QTc összefüggésre.

Amint azt egy 605, COPD-s betegen végzett, 26-hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos, fázis-III vizsgálatban igazolták, az ajánlott adagokban Hirobriz Breezhaler-kezelést, valamint a placebót vagy tiotropium-kezelést kapó betegek között a vizsgálat megkezdésekor és még legfeljebb 3 alkalommal ellenőrizve a 26-hetes kezelési időszak alatt, nem volt klinikailag lényeges különbség a 24 órán át monitorozott arrhythmias események kialakulásában.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A klinikai fejlesztési program egy 12-hetes, két hathónapos (melyek közül az egyiket a biztonságosság és a tolerabilitás értékelése érdekében egy évre terjesztettek ki), valamint egy egyéves randomizált, kontrollos vizsgálatból állt, melyeket olyan betegeken végeztek, akiknél a COPD klinikai diagnózisát állították fel. Ezeknek a vizsgálatoknak részét képezte a légzésfunkció mérése, valamint az egészségi állapot, nevezetesen a dyspnoe, az exacerbatiók és az egészséggel összefüggő életminőség változásainak felmérése.

Légzésfunkció

A Hirobriz Breezhaler napi egyszeri, 150 mikrogrammos és 300 mikrogrammos adagokban történő adása mellett a légzésfunkció klinikailag jelentős javulást mutatott. A 12-hetes elsődleges végponton (24-órás átlagos FEV₁) a 150 mikrogrammos adag a placebohoz képest 130-180 ml-es emelkedést (p < 0,001) és a napi kétszeri 50 mikrogramm szalmeterolhoz képest 60 ml-es emelkedést eredményezett (p < 0,001). A 300 mikrogrammos adag a placebohoz képest 170-180 ml-es emelkedést (p < 0,001) és a napi kétszeri 12 mikrogramm formoterolhoz képest 100 ml-es emelkedést eredményezett (p < 0,001). A napi egyszeri 18 mikrogramm tiotropiummal végzett nyílt vizsgálatban mindkét dózis 40-50 ml-es emelkedést eredményezett (150 mikrogramm, p = 0,004; 300 mikrogramm, p = 0,01). A Hirobriz Breezhaler 24-órás bronchodilatátor hatása az első dózistól kezdve az egyéves kezelési perióduson keresztül mindvégig fennmaradt, és nem volt a hatásosság csökkenésére (tachyphylaxia) utaló bizonyíték.

A tünetekre gyakorolt kedvező hatás

Mindkét dózis a placebohoz képest statisztikailag szignifikáns módon enyhítette a dyspnoét és javította az egészségi állapotot (sorrendben a TDI-vel – Transition Dyspnoe Index - és a St. George légzési kérdőívvel [St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ] mérve). A válasz nagysága általában az aktív komparátorok esetén észlelhetőnél nagyobb volt (2. táblázat). Ezen felül a Hirobriz Breezhaler-rel kezelt betegeknek lényegesen kevesebb sürgősségi (rescue) gyógyszerre volt szükségük, a placebohoz képest több nap nem igényeltek sürgősségi gyógyszereket, és jelentősen nőtt azoknak a napoknak a százalékaránya, amikor napközben tünetmentesek voltak.

Egy 6 hónapon keresztül tartó kezelés összesített hatásossági analízise kimutatta, hogy a COPD exacerbatiók aránya statisztikailag szignifikánsan kisebb volt, mint a placebo esetén. A kezelések összehasonlításának placebóval történő összevetésekor a 150 mikrogramm esetén az arányszámok hányadosa 0,68 (95%-os CI [0,47, 0,98]; p-érték 0,036), míg a 300 mikrogramm esetén 0,74 (95%-os CI [0,56, 0,96]; p-érték 0,026) volt.

Az afrikai származású egyének esetén korlátozott terápiás tapasztalat áll rendelkezésre.

2. táblázat A tünetek enyhülése 6 hónap kezelés alatt

Terápiás adag (mikrogramm)	Indakaterol 150 naponta egyszer	Indakaterol 300 naponta egyszer	Tiotropium 18 naponta egyszer	Szalmeterol 50 naponta kétszer	Formoterol 12 naponta kétszer	Placebo
Az MCID TDI[†]-t elérő betegek százalékaránya	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Az MCID SGRQ[†]-t elérő betegek százalékaránya	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
A vizsgálat megkezdéséhez képest a puffok/kiegészítő gyógyszerek alkalmazásának csökkenése	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Azoknak a napoknak a százalékaránya, amikor nincs szükség kiegészítő gyógyszerek alkalmazására	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/e	42 ^a 42 ^b

A vizsgálat tervezete ^a: 150 mikrogramm indakaterol, szalmeterol és placebo; ^b: 150 és 300 mikrogramm indakaterol, tiotropium és placebo; ^c: 300 mikrogramm indakaterol, formoterol és placebo

[†] MCID = minimális, klinikailag fontos különbség (≥1 pontos változás a TDI-ben, ≥4 pontos változás az SGRQ-ban)

n/e (not evaluated) = a hatodik hónapban nem került értékelésre

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Hirobriz Breezhaler vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az indakaterol egy R-konfigurációjú királis molekula.

A farmakokinetikai adatokat egészséges önkénteseken és COPD-s betegeken végzett számos klinikai vizsgálatból nyerték.

Felszívódás

Az indakaterol szérumszükséglet eléréséhez szükséges medián idő egyetlen vagy ismételt dózisok inhalációja után megközelítőleg 15 perc volt. Az indakaterol szisztémás expozíciója a dózis növekedésével (150 mikrogrammtól 600 mikrogrammig) a dózissal arányos módon növekedett. Az indakaterol abszolút biohasznosulása egy inhalált dózis után átlagosan 43-45% volt. A szisztémás expozíciót összességében a pulmonalis és gastrointestinalis abszorpció eredményezi; a szisztémás expozíció kb. 75%-a pulmonalis és 25%-a gastrointestinalis abszorpcióból származott.

Az indakaterol szérumszükséglet a napi ismételt adagolással növekednek. A dinamikus egyensúlyi állapot 12-14 nap alatt alakult ki. Az indakaterol átlagos akkumulációs aránya, azaz a 24-órás adagolási intervallum alatti AUC a 14. napon az 1. napéhoz hasonló, és 150 mikrogrammtól 600 mikrogrammig terjedő dózisok között napi egyszeri inhaláció esetén 2,9-3,5 közé esett.

Eloszlás

Intravénás infúziót követően az indakaterol megoszlási térfogata a terminális eliminációs fázis alatt 2557 liter volt, ami extenzív megoszlásra utal. Az *in vitro* humán szérumszükséglet és plazmafehérjéhez történő kötődés sorrendben 94,1-95,3% és 95,1-96,2% volt.

Biotranszformáció

Izotóppal jelzett indakaterol per os adását követően egy humán ADME (absorption, distribution, metabolism, excretion – felszívódás, megoszlás, metabolizmus, kiválasztás) vizsgálatban a szérumban a változatlan indakaterol volt a fő komponens, ami a teljes, gyógyszerrel összefüggő, 24 óra alatti AUC mintegy egyharmadért volt felelős. Egy hidroxilált származék volt a szérumban a legnagyobb mennyiségben előforduló metabolit. Az indakaterol fenolos O-glükuronidjai és a hidroxilált indakaterol voltak további lényeges metabolitok. További metabolitként azonosították a hidroxilált származék diasztereomerjét, az indakaterol egy N-glükuronidját, valamint C- és N-dealkilált termékeket.

In vitro vizsgálatok azt jelzik, hogy az UGT1A1 az egyetlen UGT izoenzim, ami az indakaterolt fenolos O-glükuroniddá metabolizálja. Az oxidatív metabolitokat a rekombináns CYP1A1, CYP2D6 és CYP3A4 enzimekkel találták inkubációban. Arra a következtetésre jutottak, hogy a CYP3A4 az indakaterol hidroxilációjáért elsősorban felelős izoenzim. *In vitro* vizsgálatok azt is jelzik továbbá, hogy az indakaterol a P-gp efflux pumpa alacsony affinitású szubsztrátja.

Elimináció

Azokban a klinikai vizsgálatokban, amelyekben vizeletgyűjtést végeztek, a vizelet útján változatlan formában kiválasztódó indakaterol mennyisége általában kevesebb volt, mint az adag 2%-a. Az indakaterol átlagos renális clearance-e 0,46 és 1,20 liter/óra között volt. Az indakaterol 23,3 liter/óra-szérumszükségletével összehasonlítva nyilvánvalóvá válik, hogy a renális clearance csekély szerepet játszik a szisztémásan hozzáférhető indakaterol eliminációjában (a szisztémás clearance kb. 2-5%-a).

Egy humán ADME-vizsgálatban, ahol az indakaterolt szájon át adták, a széklettel történő excretio dominált a vizelettel történő kiválasztás felett. Az indakaterol az emberi székletben elsősorban változatlan anyavegyület formájában (a dózis 54%-a) és kisebb mértékben hidroxilált indakaterol metabolitok (a dózis 23%-a) formájában választódott ki. A tömeg-egyensúly a dózissal az excretumokból visszanyert $\geq 90\%$ -ával teljes volt.

Az indakaterol szérumkoncentrációk multifázisos módon csökkentek, 45,5-126 óra közé eső átlagos terminális felezési idővel. Az indakaterol ismételt adagolását követő akkumulációjából számított effektív felezési idő 40-52 óra közé esett, ami összeegyeztethető a dinamikus egyensúlyi állapot kialakulásáig szükséges kb. 12-14 nappal.

Különleges betegcsoportok

Egy populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy az életkornak (felnőttek, 88 éves korig), a nemnek, a testtömegnek (32-168 kg) vagy a rassznak nincs klinikailag lényeges hatása az indakaterol farmakokinetikájára. Ez arra utalt, hogy ebben a populációban az etnikai alcsoportok között nincs semmilyen különbség.

Az enyhe és a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem észlelték az indakaterol C_{max} -ban vagy AUC-ben bekövetkező lényeges változását, és a fehérjekötődés sem különbözött az enyhe és a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek és azok egészséges kontrolljai között. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkal nem végeztek vizsgálatokat.

Tekintettel arra, hogy a szervezetből történő eliminációban a vizelettel történő kiválasztás csak nagyon kis mértékű, ezért a vesekárosodásban szenvedő betegekkal nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A szív- és érrendszerre gyakorolt hatások az indakaterol béta₂-agonista tulajdonságainak tulajdoníthatók, ezek közé tartozik a tachycardia, az arrhythmia és kutyáknál a myocardialis laesiók. Rágcsálóknál az orrüreg és a gége közepes fokú irritációját észlelték. Mindezek a hatások az embereknél várt értékeket jóval meghaladó expozíciók esetén voltak észlelhetőek.

Jóllehet, egy patkányokkal végzett fertilitási vizsgálatban az indakaterol nem befolyásolta az általános reprodukív teljesítményt, a Hirobriz Breezhaler-rel kezelt embereknél kialakuló expozíciónál 14-szer magasabb expozíció mellett patkányoknál a növekedési időszak körül és a növekedési időszak után végzett vizsgálatokban a vemhes F₁ utódok számának csökkenését észlelték. Az indakaterol patkányoknál vagy nyulaknál nem volt sem embryotoxicus, sem teratogén.

Genotoxicitási vizsgálatok nem jeleztek semmilyen mutagén vagy klasztogén potenciált. A karcinogenitást egy patkányokon végzett, két évig tartó, és egy transzgenikus egereken végzett, hat hónapig tartó vizsgálatban értékelték. A benignus ovarium leiomyoma és az ovarium simaizomzat focalis hyperplasiájának patkányoknál észlelt emelkedett incidenciája egybevágott a más béta₂-adrenerg agonisták esetén jelentett hasonló eltérésekkel. Egereknél nem észleltek karcinogenitásra utaló bizonyítékot. Ezekben a vizsgálatokban az azokhoz a szintekhez tartozó szisztémás expozíció (AUC), amely mellett nemkívánatos hatás még nem volt észlelhető, patkányoknál legalább 7-szer és egereknél legalább 49-szer magasabb volt, mint ami a napi 300 mikrogramm Hirobriz Breezhaler-rel kezelt embereknél kialakult.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalom

Laktóz-monohidrát

Kapszula héj

Zselatin

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a buboréksomagolásban tárolandó, és csak közvetlenül az alkalmazás előtt szabad abból eltávolítani.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Hirobriz Breezhaler egy egyadagos inhalációs eszköz. Az inhalátor teste és kupakja akrilonitril butadién sztirénből készült, a nyomógombok metil metakrilát akrilonitril butadién sztirénből készültek. A tűk és a rugók rozsdamentes acélból készültek.

A PA/Alu/PVC – Alu buboréksomagolások 10 kemény kapszulát tartalmaznak.

A kartondoboz 10 kapszulát és egy Hirobriz Breezhaler inhalátort tartalmaz.

A kartondoboz 30 kapszulát és egy Hirobriz Breezhaler inhalátort tartalmaz.

A gyűjtőcsomagolás 2 csomagból áll (mindegyik 30 kapszulát és 1 inhalátort tartalmaz).

A gyűjtőcsomagolás 3 csomagból áll (mindegyik 30 kapszulát és 1 inhalátort tartalmaz).

A gyűjtőcsomagolás 30 csomagból áll (mindegyik 10 kapszulát és 1 inhalátort tartalmaz).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Minden inhalátort ki kell dobni, miután a vele egy csomagolásban található összes kapszulát felhasználták!

Kezelési és használati útmutató

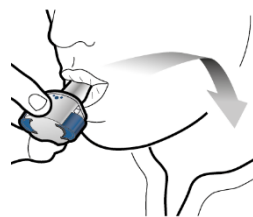
Kérjük, olvassa végig a **használati utasítást**, mielőtt elkezdi alkalmazni a Hirobriz Breezhaler-t.



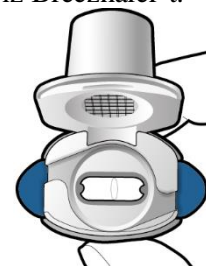
Helyezze be a kapszulát



Szűrje át, és engedje el



Lélegezze be mélyen



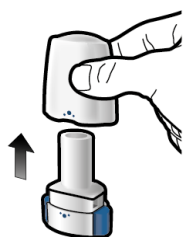
Ellenőrizze, hogy üres-e a kapszula

1

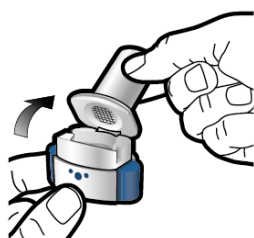
2

3

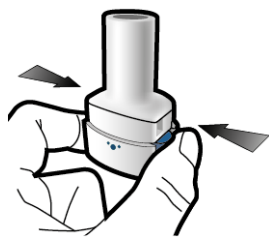
Ellenőrzés



1a. lépés:
Húzza le a kupakot.



1b. lépés:
Nyissa fel az inhalátort.



2a. lépés:
Szűrje át a kapszulát.
Tartsa az inhalátort függőleges helyzetben. Mindkét oldalsó gomb egyidőben történő, határozott benyomásával lyukassza ki a kapszulát. A kapszula átszűrésakor egy hangot kell hallania. A kapszulát csak egyszer szűrje át.



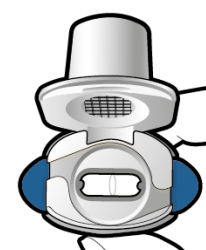
2b. lépés:
Engedje el az oldalsó gombokat.



3a. lépés:
Fújja ki teljesen a levegőt.
Ne fújjon bele az inhalátorba!



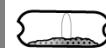
3b. lépés:
Lélegezze be mélyen a gyógyszert.
Tartsa az inhalátort a képen látható módon. Vegye a szájába a szájrészt, és szorosan zárja körül az ajkaival. Ne nyomja be az oldalsó gombokat!



Ellenőrizze, hogy üres-e a kapszula.
Nyissa ki az inhalátort, hogy lássa, maradt-e por a kapszulában.

Ha por maradt a kapszulában:

- Zárja be az inhalátort.
- Ismétlje meg a 3a-3c. lépéseket.



Por maradvány



Üres



1c. lépés:

Vegye ki a kapszulát

Vegyen ki egy kapszulát a buborékcsomagolásból.

Ne nyelje le a kapszulát!

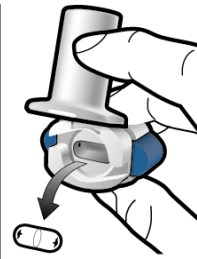
Gyorsan és olyan mélyen lélegezzen be, amilyen mélyen csak tud. A belélegzés során búgó hangot fog hallani. Előfordulhat, hogy belélegzés közben érzi a gyógyszer ízét.



3c. lépés:

Tartsa vissza a lélegzetét.

Tartsa vissza a lélegzetét legfeljebb 5 másodpercig.



Vegye ki az üres kapszulát.

Az üres kapszulát dobja a háztartási hulladékba.

Csukja be az inhalátort, és tegye vissza a kupakját.



1d. lépés:

Helyezze be a kapszulát.

Soha ne tegyen kapszulát közvetlenül a szájrészebe!



1e. lépés:

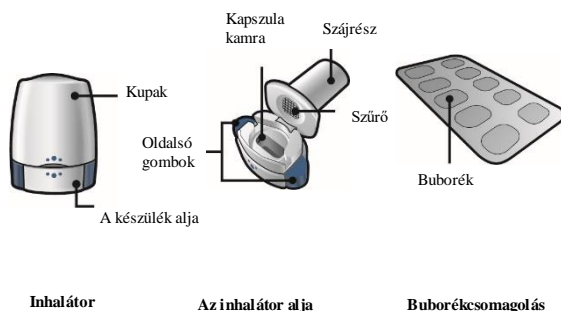
Zárja be az inhalátort.

Fontos információk:

- A Hirobriz Breezhaler kapszulákat mindig a buborékcsomagolásban kell tárolni, és csak közvetlenül az alkalmazás előtt szabad abból kivenni.
- Ne nyelje le a kapszulát!
- Ne használja a Hirobriz Breezhaler kapszulát más inhalátorral!
- Ne használja a Hirobriz Breezhaler inhalátort más kapszula belélegzésére!
- Soha ne tegyen kapszulát a szájába vagy az inhalátor szájrészebe!
- Ne nyomja be az oldalsó gombokat egynél többször!
- Ne fújjon bele a szájrészebe!
- Ne nyomja be az oldalsó gombokat, miközben a szájrészen át belélegzi a gyógyszert!
- Ne érjen a kapszulákhoz nedves kézzel!
- Soha ne mossa el vízzel az inhalátort!

A Hirobriz Breezhaler csomagolás a következőket tartalmazza:

- Egy Hirobriz Breezhaler inhalátor.
- Egy vagy több buborékcsoomagolás, melyek mindegyike 6 vagy 10 darab, az inhalátorban történő alkalmazásra való Hirobriz Breezhaler kapszulát tartalmaz.



Gyakori kérdések:

Miért nem ad ki hangot az inhalátor a gyógyszer belélegzése során?

A kapszula beszorulhat a kapszulakamrába. Ha ez bekövetkezik, az inhalátor aljának megütögetésével óvatosan szabadítsa ki a kapszulát. A 3a-3c. lépések megismétlésével lélegezze be újra a gyógyszert.

Mit tegyek, ha por maradt a kapszula belsejében?

Nem kapott elegendő mennyiséget a gyógyszeréből. Zárja be az inhalátort, és ismétlje meg a 3a-3c. lépéseket.

Köhögtem a gyógyszer belélegzése után – gondot jelent ez?

Ez előfordulhat. Ha a kapszula üres, elegendő mennyiséget kapott a gyógyszeréből.

Apró kapszuladarabokat érzek a nyelvemen – gondot jelent ez?

Ez előfordulhat. Nem ártalmas. A kapszula apró darabokra törésének esélye megnő, ha a kapszulát egynél többször lyukasztja ki.

Az inhalátor tisztítása:

Egy tiszta, száraz, nem bolyhosodó ruhával töröljön le minden port a szájrésztől, belül és kívül is. Tartsa az inhalátort szárazon! Soha ne mossa el vízzel az inhalátort!

Az inhalátor megsemmisítése használat után:

Minden inhalátort ki kell dobni, miután a vele egy csomagolásban található összes kapszulát felhasználták. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelessé vált gyógyszereit és inhalátorait miként semmisítse meg.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/594/001-005

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. november 30.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. szeptember 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hirobriz Breezhaler 300 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mikrogramm indakaterolnak megfelelő indakaterol-maleátot tartalmaz kapszulánként.

Az inhalátor szájrészen át távozó indakaterol-maleát adag 240 mikrogramm indakaterolnak felel meg.

Ismert hatású segédanyagok

24,6 mg laktózt tartalmaz kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Inhalációs por kemény kapszulában

Fehér port tartalmazó, átlátszó (színtelen) kapszula, kékkel nyomtatott „IDL 300” egy kék vonal felett és kékkel nyomtatott cég embléma (℞) a kék vonal alatt.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Hirobriz Breezhaler a krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő felnőtt betegek légúti obstrukciójának fenntartó hörgőtágító kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott adag egy 150 mikrogrammos kapszula tartalmának napi egyszeri belégzése a Hirobriz Breezhaler inhalátor segítségével. Az adagot csak orvosi tanácsra szabad emelni.

Kimutatták, hogy a 300 mikrogrammos kapszula tartalmának napi egyszeri belégzése a Hirobriz Breezhaler inhalátor segítségével további kedvező klinikai hatást gyakorol a légszomjra, különösen a súlyos COPD-ben szenvedő betegek esetén. A maximális adag naponta egyszer 300 mikrogramm.

A Hirobriz Breezhaler-t minden nap ugyanabban az időpontban kell alkalmazni.

Ha egy adag kimaradt, akkor a következő adagot másnap a szokott időben kell alkalmazni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A maximális plazmakoncentráció és a teljes szisztémás expozíció az életkorral növekszik, de idősek betegeknél nem szükséges a dózis módosítása.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása. A Hirobriz Breezhaler súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazását illetően nem állnak rendelkezésre adatok.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása.

Gyermekek és serdülők

A Hirobriz Breezhaler-nek gyermekek és serdülők esetén (18 év alatt) nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Kizárólag inhalációra. A Hirobriz Breezhaler kapszulákat tilos lenyelni.

A kapszulákat csak közvetlenül a felhasználás előtt szabad a buborékcsoomagolásból kivenni.

A Hirobriz Breezhaler kapszulákat kizárólag a Hirobriz Breezhaler inhalátorral szabad alkalmazni (lásd 6.6 pont). Minden egyes új recepthoz a hozzá felírt új Hirobriz Breezhaler inhalátort kell használni.

A betegeket meg kell tanítani a gyógyszer helyes alkalmazására. Azoktól a betegektől, akik nem tapasztalják a légzés javulását, meg kell kérdezni, hogy esetleg nem nyelték-e le a gyógyszert, ahelyett hogy belélegezték volna.

A gyógyszer alkalmazás előtti felhasználásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Asthma

A Hirobriz Breezhaler egy hosszú hatású béta₂-adrenerg agonista, ami kizárólag COPD-ben javallott, és nem szabad asthmában alkalmazni, a Hirobriz Breezhaler-rel végzett hosszú távú kezelés eredményeire vonatkozó adatok hiánya miatt.

A hosszú hatású béta₂-adrenerg agonisták, ha az asthma kezelésére alkalmazzák, növelhetik az asthmával összefüggő, súlyos nemkívánatos események kockázatát, beleértve az asthmával összefüggő halálozást is.

Túlérzékenység

A Hirobriz Breezhaler alkalmazása után azonnali típusú túlérzékenységi reakciókról számoltak be. Ha allergiás reakcióra utaló tünetek (különösen, ha nehézlégzés vagy nehezített nyelés, a nyelv, az ajkak és az arc feldagadása, urticaria, bőrkiütés) jelentkeznek, akkor a Hirobriz Breezhaler alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és más kezelést kell elkezdeni.

Paradox bronchospasmus

Más inhalációs kezelésekhez hasonlóan a Hirobriz Breezhaler adása paradox bronchospasmust eredményezhet, ami életveszélyes is lehet. Ha paradox bronchospasmus alakul ki, akkor a Hirobriz Breezhaler alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és alternatív kezeléssel kell helyettesíteni.

A betegség romlása

A Hirobriz Breezhaler nem javallt akut bronchospasmus kezelésére, azaz sürgősségi (rescue) kezelésre. A COPD Hirobriz Breezhaler-kezelés alatt bekövetkező romlása esetén a beteg és a COPD terápiás gyógyszerek újbóli vizsgálata, illetve kiértékelése szükséges. A Hirobriz Breezhaler napi adagja nem emelhető a maximális, napi 300 mikrogramm fölé.

Szisztémás hatások

Noha a Hirobriz Breezhaler ajánlott adagokban történő alkalmazása után rendszerint nem észlelhető a cardiovascularis rendszerre gyakorolt, klinikailag jelentős hatás, más béta₂-adrenerg agonistákhoz hasonlóan az indakaterolt a cardiovascularis betegségekben (koszorúér-betegség, acut myocardialis infarctus, szívritmuszavarok, hypertonia), convulsióval járó betegségekben vagy thyreotoxicosisban szenvedő betegeknél, valamint olyan betegeknél, akik a béta₂-adrenerg agonistákra kifejezetten érzékenyen reagálnak, óvatosan kell alkalmazni.

Cardiovascularis hatások

Más béta₂-adrenerg agonistákhoz hasonlóan az indakaterol a betegek egy részénél klinikailag jelentős cardiovascularis hatással bírhat, ami a pulzusszám emelkedésében, a vérnyomás növekedésében és/vagy a tünetek fokozódásában mérhető. Ilyen hatások jelentkezése esetén lehet, hogy a kezelést le kell állítani. Ezen felül arról számoltak be, hogy a béta-adrenerg agonisták electrocardiogram (EKG) elváltozásokat idéznek elő, például a T-hullám ellapulását, a QT-intervallum megnyúlását és az ST-szakasz depresszióját, bár ezeknek a megfigyeléseknek a klinikai jelentősége nem ismert. Ezért a hosszú hatású béta₂-adrenerg agonistákat (LABA) vagy LABA-kat tartalmazó készítményeket, például a Hirobriz Breezhaler-t, óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknél, akiknél a QT-intervallum ismerten vagy feltételezetten megnyúlt, vagy akiket a QT-intervallumot befolyásoló gyógyszerekkel kezelnek.

Hypokalaemia

A béta₂-adrenerg agonisták a betegek egy részénél jelentős hypokalaemiát idézhetnek elő, ami potenciálisan cardiovascularis mellékhatásokat okozhat. A szérumban lévő káliumszint csökkenése rendszerint átmeneti, és nem igényel káliumpótlást. Súlyos COPD-ben szenvedő betegeknél hypokalaemiát válthat ki a hypoxia és az egyidejű kezelés (lásd 4.5 pont), ami növelheti a szívritmuszavarok iránti hajlamot.

Hyperglykaemia

A béta₂-adrenerg agonisták nagy adagjainak inhalációja növelheti a plazma glükózszintet. A Hirobriz Breezhaler-kezelés kezdetén a plazma glükózszintet szorosabban kell ellenőrizni a diabeteses betegeknél.

A klinikai vizsgálatok alatt a vércukorszintben bekövetkező, klinikailag jelentős változások 1-2%-kal gyakoribbak voltak a Hirobriz Breezhaler ajánlott adagjai mellett, mint a placebo esetén. A Hirobriz Breezhaler-t nem jól beállított diabetes mellitusos betegeknél nem vizsgálták.

Segédanyagok

A kapszula laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem alkalmazható.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Sympathomimeticus gyógyszerek

Más sympathomimeticus gyógyszerek egyidejű adása (önmagukban vagy kombinált kezelés részeként) potencírozhatja a Hirobriz Breezhaler mellékhatásait.

A Hirobriz Breezhaler nem alkalmazható más, hosszú hatású béta₂-adrenerg agonistákkal vagy olyan gyógyszerekkel egyidejűleg, amelyek hosszú hatású béta₂-adrenerg agonistákat tartalmaznak.

Hypokalaemiát okozó kezelés

Egyidejű hypokalaemiát okozó kezelés metilxantin-származékokkal, szteroidokkal vagy káliumot nem megtakarító diureticumokkal potencírozhatja a béta₂-adrenerg agonisták esetleges hypokalaemiát kiváltó hatását, ezért elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Béta-adrenerg blokkolók

Együttadás esetén a béta-adrenerg blokkolók és béta₂-adrenerg agonisták gyengíthetik vagy antagonizálhatják egymás hatását. Ezért az indakaterol nem szabad béta-adrenerg blokkolókkal együtt adni (beleértve a szemcseppeket is), hacsak nincs kényszerítő körülmény azok alkalmazására. Amikor arra szükség van, a cardioselectiv béta-adrenerg blokkolókat kell preferálni, bár azokat is óvatosan kell alkalmazni.

Metabolikus és transzporter-függő interakciók

Az indakaterol-clearance legfontosabb résztvevőinek, a CYP3A4-nek és a P-glikoproteinnak (P-gp) a gátlása akár kétszeresére is megemeli az indakaterol szisztémás expozícióját. A Hirobriz Breezhaler-rel akár egy évig tartó, és az ajánlott maximális terápiás dózis legfeljebb kétszeresével végzett klinikai vizsgálatok során szerzett biztonságossági tapasztalatok alapján az expozíció interakciók miatti emelkedésének nagysága nem okoz semmilyen biztonságossági problémát.

Nem mutatták ki, hogy az indakaterol kölcsönhatásba lépne az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel. *In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy az indakaterol a klinikai gyakorlat során elért szisztémás expozíciós szinten más gyógyszerekkel szemben csak elhanyagolható mértékű metabolikus interakciót okozó potenciállal rendelkezik.

4.6 Termékenység, telesség és szoptatás

Terhesség

Az indakaterol terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében klinikailag releváns expozíció mellett (lásd 5.3 pont). Más béta₂-adrenerg agonistákhoz hasonlóan az indakaterol a méh simaizomzatára gyakorolt relaxáns hatása következtében akadályozhatja a vajúást. A Hirobriz Breezhaler csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha a várható előny felülmúlja a lehetséges kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az indakaterol/indakaterol metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai/toxikológiai adatok az indakaterol/indakaterol metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Hirobriz Breezhaler alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől - figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Patkányoknál a vemhesség arányának csökkenését figyelték meg. Ugyanakkor nem tartják valószínűnek, hogy az indakaterol a maximális ajánlott adag inhalációját követően embereknél befolyásolja a reprodukzív vagy a fertilitási teljesítményt (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Hirobriz Breezhaler nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ajánlott adagok mellett a leggyakoribb mellékhatások a nasopharyngitis (14,3%), a felső légúti fertőzés (14,2%), a köhögés (8,2%), a fejfájás (3,7%) és az izomspasmus (3,5%) voltak. Ezek döntő többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, és a kezelés folytatásával ritkábbá váltak.

Az ajánlott adagok mellett a Hirobriz Breezhaler mellékhatás profilja COPD-s betegeknél klinikailag jelentéktelen szisztémás béta₂-adrenerg stimuláló hatást mutatott. A pulzusszám átlagos változása kevesebb volt, mint 1 ütés per perc, és a tachycardia ritka volt, amiről a placebo-kezelés alatt is hasonló arányban számoltak be. A QT_cF placebohoz viszonyított lényeges megnyúlása nem volt kimutatható. A jelentős QT_cF-intervallumok [azaz >450 ms (férfiaknál) és >470 ms (nőknél)], valamint a hypokalaemiáról szóló jelentések gyakorisága a placeboéhoz hasonló volt. A vércukorszintben bekövetkező maximális változások átlaga a Hirobriz Breezhaler és a placebo esetén hasonló volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A Hirobriz Breezhaler fázis III klinikai fejlesztési programba olyan betegeket válogattak be, akik klinikai diagnózisa közepesen súlyos – súlyos COPD volt. 4764 beteg kapott indakaterolt legfeljebb egy évig, legfeljebb a maximális ajánlott adag kétszerese dózisban. Közülük 2611 beteg kapott napi egyszeri 150 mikrogrammos és 1157 beteg napi egyszeri 300 mikrogrammos kezelést. A betegek kb. 41%-ának volt súlyos COPD-je. A betegek átlag életkora 64 év volt, és a betegek 48%-a volt 65 éves vagy idősebb, és a többségük (80%) fehér volt.

A COPD biztonságossági adatbázisban szereplő mellékhatások MedDRA szervrendszerek szerinti felsorolását az 1. táblázat tartalmazza. Az egyes szervrendszerek szerinti csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint és a következő megállapodásnak megfelelően kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat Mellékhatások

Mellékhatások	Gyakorisági kategória
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nasopharyngitis	Nagyon gyakori
Felső légúti fertőzés	Nagyon gyakori
Sinusitis	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Túlérzékenység ¹	Nem gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Diabetes mellitus és hyperglykaemia	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Fejfájás	Gyakori
Szédülés	Gyakori
Paraesthesia	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Ischaemiás szívbetegség	Gyakori
Palpitáció	Gyakori
Pitvarfibrilláció	Nem gyakori
Tachycardia	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Köhögés	Gyakori
Oropharyngolaryngealis fájdalom, beleértve a torok irritációt is	Gyakori
Rhinorrhoea	Gyakori
Paradox bronchospasmus	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Viszketés/bőrkiütés	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Izomspasmus	Gyakori
Musculoskeletalis fájdalom	Gyakori
Myalgia	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Mellkasi fájdalom	Gyakori
Perifériás oedema	Gyakori

¹ Túlérzékenységről szóló beszámolók érkeztek a Hirobriz Breezhaler engedélyezése utáni forgalomba hozatalát követő alkalmazásával összefüggésben. Ezeket egy bizonytalan méretű populációból önkéntesen jelentették, ezért gyakoriságukat nem mindig lehet megbízhatóan megbecsülni, vagy a gyógyszer-expozícióval való oki összefüggést megállapítani. A gyakoriságot ezért a klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalatok alapján számították ki.

A naponta egyszer adott 600 mikrogramm Hirobriz Breezhaler biztonságossági profilja összességében az ajánlott adagokéhoz hasonló volt. Egy további mellékhatás volt még a tremor (gyakori).

Válogatott mellékhatások leírása

A fázis III klinikai vizsgálatokban a klinikai kontrollvizsgálatok során az orvosok átlagosan a betegek 17-20%-ánál tapasztaltak sporadikus köhögést, ami rendszerint az inhalációt követő 15 másodpercen belül bekövetkezett, és típusosan 5 másodpercig tartott (az aktuálisan dohányzóknál kb. 10 másodpercig). Nagyobb gyakorisággal figyelték ezt meg nőknél, mint férfi betegeknél, valamint az aktuálisan dohányzóknál, mint a korábban dohányzóknál. Ez, az inhalációt követően észlelt köhögés az ajánlott adagok mellett egyetlen betegnél sem vezetett a vizsgálat megszakításához (a köhögés a COPD egyik tünete, és csak a betegek 8,2%-a számolt be a köhögésről, mint nemkívánatos eseményről). Nincs arra bizonyíték, hogy az inhalációt követően észlelt köhögés bronchospasmussal, exacerbációkkal, a betegség romlásával vagy a hatásosság csökkenésével járt volna.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A COPD-s betegeknél az ajánlott maximális adag 10-szeresének egyetlen adagja a pulzusszám, a szisztolés vérnyomás és a QT_c-intervallum közepes fokú növekedésével járt.

Az indakaterol túladagolás valószínűleg a béta₂-adrenerg stimulánsokra jellemző túlzott hatásokhoz, azaz tachycardiához, tremorhoz, palpitációkhoz, fejfájáshoz, hányingerhez, hányáshoz, álmosághoz, kamrai arrythmiákhoz, metabolikus acidosiszhoz, hypokalaemiához és hyperglykaemiához vezet.

Szupportív és tüneti kezelés javallt. Súlyos esetekben a betegeket hospitalizálni kell. Cardioselectív béta-blokkolók alkalmazását lehet mérlegelni, de csak orvosi felügyelet mellett, és csak rendkívül körültekintően, mivel a béta-adrenerg blokkolók alkalmazása bronchospasmust provokálhat.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Az obstructív légúti betegségek gyógyszerei, szelektív béta₂-adrenerg agonisták, ATC kód: R03AC18

Hatásmechanizmus

A béta₂-adrenoceptor agonisták farmakológiai hatása legalább részben az intracellularis adenil-cikláz stimulációjának tulajdonítható. Ez az az enzim, ami az adenosin-trifoszfátnak (ATP) ciklikus-3', 5'-adenozin monofoszfáttá (ciklikus monofoszfát) történő átalakulását katalizálja. A ciklikus AMP-szint emelkedése a bronchialis simaizmok relaxációját okozza. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az indakaterol, ami egy hosszú hatású béta₂-adrenerg agonista, több mint 24-szer nagyobb agonista aktivitással rendelkezik a béta₂-receptorokon, mint a béta₁-receptorokon, és 20-szor nagyobb agonista aktivitással rendelkezik, mint a béta₃-receptorokon.

Inhaláláskor az indakaterol lokálisan hat bronchodilatátorként a tüdőben. Az indakaterol a humán béta₂-adrenerg receptoron egy nanomoláris potenciállal rendelkező parciális agonista. Az izolált humán bronchusban az indakaterol gyorsan kialakuló hatással bír, és hosszú a hatástartama.

Noha a béta₂-receptorok a túlsúlyban lévő adrenerg receptorok a bronchiális simaizomban, és a béta₁-receptorok a túlsúlyban lévő receptorok az emberi szívben, vannak béta₂-receptorok is az emberi szívben, melyek az összes adrenerg receptor 10-50%-át teszik ki. A szívben lévő béta₂-adrenerg receptorok pontos működése nem ismert, de jelenlétük növeli annak lehetőségét, hogy még a szuperszelektív béta₂-adrenerg agonistáknak is lehetnek cardialis hatásaik.

Farmakodinámiás hatások

A Hirobriz Breezhaler számos klinikai farmakodinámiás és hatásossági vizsgálatban naponta egyszer, 150 és 300 mikrogrammos dózisokban adva 24 órán keresztül következetesen és klinikailag jelentősen javítja a légzésfunkciót (az egy másodperc alatt erőltetve kilégzett volumennel, a FEV₁-gyel mérve). A hatás gyorsan, az inhalációt követően 5 percen belül kialakult, a FEV₁-nek a kiindulási értékhez viszonyított 110–160 ml-es emelkedésével, ami a gyors hatású béta₂-agonista 200 mikrogramm szalbutamol hatásához hasonló, és statisztikailag szignifikánsan gyorsabb, mint az 50/500 mikrogramm szalmeterol/flutikazon. A FEV₁-nek a kiindulási értékhez viszonyított átlagos, legmagasabb javulása dinamikus egyensúlyi állapotban 250–330 ml volt.

A hörgőtágító hatás nem függött össze az adagolás reggeli vagy esti időpontjával.

Kimutatták, hogy a Hirobriz Breezhaler csökkenti a tüdő hyperinflációját, ami a placebohoz viszonyítva terhelés alatt és nyugalomban is a belégzési kapacitás növekedését eredményezte.

A szív elektrofiziológiájára gyakorolt hatások

Egy 404 egészséges önkéntesen, 2 hétig végzett kettős-vak, placebo- és aktív- (moxifloxacin) kontrollos vizsgálat a 150 mikrogramm, 300 mikrogramm és 600 mikrogramm többszöri adását követően a QTc-intervallum sorrendben 2,66 (0,55; 4,77), 2,98 (1,02; 4,93) és 3,34 (0,86; 5,82) millisecundumos átlagos maximális megnyúlását igazolta (90%-os konfidencia intervallum). A vizsgált dózistartományban nem volt bizonyíték a koncentráció-delta QTc összefüggésre.

Amint azt egy 605, COPD-s betegen végzett, 26-hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos, fázis-III vizsgálatban igazolták, az ajánlott adagokban Hirobriz Breezhaler-kezelést, valamint a placebót vagy tiotropium-kezelést kapó betegek között a vizsgálat megkezdésekor és még legfeljebb 3 alkalommal ellenőrizve a 26-hetes kezelési időszak alatt, nem volt klinikailag lényeges különbség a 24 órán át monitorozott arrhythmias események kialakulásában.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A klinikai fejlesztési program egy 12-hetes, két hathónapos (melyek közül az egyiket a biztonságosság és a tolerabilitás értékelése érdekében egy évre terjesztettek ki), valamint egy egyéves randomizált, kontrollos vizsgálatból állt, melyeket olyan betegeken végeztek, akiknél a COPD klinikai diagnózisát állították fel. Ezeknek a vizsgálatoknak részét képezte a légzésfunkció mérése, valamint az egészségi állapot, nevezetesen a dyspnoe, az exacerbatiók és az egészséggel összefüggő életminőség változásainak felmérése.

Légzésfunkció

A Hirobriz Breezhaler napi egyszeri, 150 mikrogrammos és 300 mikrogrammos adagokban történő adása mellett a légzésfunkció klinikailag jelentős javulást mutatott. A 12-hetes elsődleges végponton (24-órás átlagos FEV₁) a 150 mikrogrammos adag a placebohoz képest 130-180 ml-es emelkedést (p < 0,001) és a napi kétszeri 50 mikrogramm szalmeterolhoz képest 60 ml-es emelkedést eredményezett (p < 0,001). A 300 mikrogrammos adag a placebohoz képest 170-180 ml-es emelkedést (p < 0,001) és a napi kétszeri 12 mikrogramm formoterolhoz képest 100 ml-es emelkedést eredményezett (p < 0,001). A napi egyszeri 18 mikrogramm tiotropiummal végzett nyílt vizsgálatban mindkét dózis 40-50 ml-es emelkedést eredményezett (150 mikrogramm, p = 0,004; 300 mikrogramm, p = 0,01). A Hirobriz Breezhaler 24-órás bronchodilatátor hatása az első dózistól kezdve az egyéves kezelési perióduson keresztül mindvégig fennmaradt, és nem volt a hatásosság csökkenésére (tachyphylaxia) utaló bizonyíték.

A tünetekre gyakorolt kedvező hatás

Mindkét dózis a placebohoz képest statisztikailag szignifikáns módon enyhítette a dyspnoét és javította az egészségi állapotot (sorrendben a TDI-vel – Transition Dyspnoe Index - és a St. George lézési kérdőívvel [St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ] mérve). A válasz nagysága általában az aktív komparátorok esetén észlelhetőnél nagyobb volt (2. táblázat). Ezen felül a Hirobriz Breezhaler-rel kezelt betegeknek lényegesen kevesebb sürgősségi (rescue) gyógyszerre volt szükségük, a placebohoz képest több nap nem igényeltek sürgősségi gyógyszereket, és jelentősen nőtt azoknak a napoknak a százalékaránya, amikor napközben tünetmentesek voltak.

Egy 6 hónapon keresztül tartó kezelés összesített hatásossági analízise kimutatta, hogy a COPD exacerbatiók aránya statisztikailag szignifikánsan kisebb volt, mint a placebo esetén. A kezelések összehasonlításának placebóval történő összevetésekor a 150 mikrogramm esetén az arányszámok hányadosa 0,68 (95%-os CI [0,47, 0,98]; p-érték 0,036), míg a 300 mikrogramm esetén 0,74 (95%-os CI [0,56, 0,96]; p-érték 0,026) volt.

Az afrikai származású egyének esetén korlátozott terápiás tapasztalat áll rendelkezésre.

2. táblázat A tünetek enyhülése 6 hónap kezelés alatt

Terápiás adag (mikrogramm)	Indakaterol 150 naponta egyszer	Indakaterol 300 naponta egyszer	Tiotropium 18 naponta egyszer	Szalmeterol 50 naponta kétszer	Formoterol 12 naponta kétszer	Placebo
Az MCID TDI [†] -t elérő betegek százalékaránya	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Az MCID SGRQ [†] -t elérő betegek százalékaránya	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
A vizsgálat megkezdéséhez képest a puffok/kiegészítő gyógyszerek alkalmazásának csökkenése	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Azoknak a napoknak a százalékaránya, amikor nincs szükség kiegészítő gyógyszerek alkalmazására	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/e	42 ^a 42 ^b

A vizsgálat tervezete ^a: 150 mikrogramm indakaterol, szalmeterol és placebo; ^b: 150 és 300 mikrogramm indakaterol, tiotropium és placebo; ^c: 300 mikrogramm indakaterol, formoterol és placebo

[†] MCID = minimális, klinikailag fontos különbség (≥ 1 pontos változás a TDI-ben, ≥ 4 pontos változás az SGRQ-ban)

n/e (not evaluated) = a hatodik hónapban nem került értékelésre

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Hirobriz Breezhaler vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az indakaterol egy R-konfigurációjú királis molekula.

A farmakokinetikai adatokat egészséges önkénteseken és COPD-s betegeken végzett számos klinikai vizsgálatból nyerték.

Felszívódás

Az indakaterol szérumszükséglet eléréséhez szükséges medián idő egyetlen vagy ismételt dózisok inhalációja után megközelítőleg 15 perc volt. Az indakaterol szisztémás expozíciója a dózis növekedésével (150 mikrogrammtól 600 mikrogrammig) a dózissal arányos módon növekedett. Az indakaterol abszolút biohasznosulása egy inhalált dózis után átlagosan 43-45% volt. A szisztémás expozíciót összességében a pulmonalis és gastrointestinalis abszorpció eredményezi; a szisztémás expozíció kb. 75%-a pulmonalis és 25%-a gastrointestinalis abszorpcióból származott.

Az indakaterol szérumszükséglet a napi ismételt adagolással növekednek. A dinamikus egyensúlyi állapot 12-14 nap alatt alakult ki. Az indakaterol átlagos akkumulációs aránya, azaz a 24-órás adagolási intervallum alatti AUC a 14. napon az 1. napéhoz hasonló, és 150 mikrogrammtól 600 mikrogrammig terjedő dózisok között napi egyszeri inhaláció esetén 2,9-3,5 közé esett.

Eloszlás

Intravénás infúziót követően az indakaterol megoszlási térfogata a terminális eliminációs fázis alatt 2557 liter volt, ami extenzív megoszlásra utal. Az *in vitro* humán szérumszükséglet és plazmafehérjéhez történő kötődés sorrendben 94,1-95,3% és 95,1-96,2% volt.

Biotranszformáció

Izotóppal jelzett indakaterol per os adását követően egy humán ADME (absorption, distribution, metabolism, excretion – felszívódás, megoszlás, metabolizmus, kiválasztás) vizsgálatban a szérumban a változatlan indakaterol volt a fő komponens, ami a teljes, gyógyszerrel összefüggő, 24 óra alatti AUC mintegy egyharmadért volt felelős. Egy hidroxilált származék volt a szérumban a legnagyobb mennyiségben előforduló metabolit. Az indakaterol fenolos O-glükuronidjai és a hidroxilált indakaterol voltak további lényeges metabolitok. További metabolitként azonosították a hidroxilált származék diasztereomerjét, az indakaterol egy N-glükuronidját, valamint C- és N-dealkilált termékeket.

In vitro vizsgálatok azt jelzik, hogy az UGT1A1 az egyetlen UGT izoenzim, ami az indakaterolt fenolos O-glükuroniddá metabolizálja. Az oxidatív metabolitokat a rekombináns CYP1A1, CYP2D6 és CYP3A4 enzimekkel találták inkubációban. Arra a következtetésre jutottak, hogy a CYP3A4 az indakaterol hidroxilációjáért elsősorban felelős izoenzim. *In vitro* vizsgálatok azt is jelzik továbbá, hogy az indakaterol a P-gp efflux pumpa alacsony affinitású szubsztrátja.

Elimináció

Azokban a klinikai vizsgálatokban, amelyekben vizeletgyűjtést végeztek, a vizelet útján változatlan formában kiválasztódó indakaterol mennyisége általában kevesebb volt, mint az adag 2%-a. Az indakaterol átlagos renális clearance-e 0,46 és 1,20 liter/óra között volt. Az indakaterol 23,3 liter/óra-szérumszükségletével összehasonlítva nyilvánvalóvá válik, hogy a renális clearance csekély szerepet játszik a szisztémásan hozzáférhető indakaterol eliminációjában (a szisztémás clearance kb. 2-5%-a).

Egy humán ADME-vizsgálatban, ahol az indakaterolt szájon át adták, a széklettel történő excretio dominált a vizelettel történő kiválasztás felett. Az indakaterol az emberi székletben elsősorban változatlan anyavegyület formájában (a dózis 54%-a) és kisebb mértékben hidroxilált indakaterol metabolitok (a dózis 23%-a) formájában választódott ki. A tömeg-egyensúly a dózisnak az excretumokból visszanyert $\geq 90\%$ -ával teljes volt.

Az indakaterol szérumkoncentrációk multifázisos módon csökkentek, 45,5-126 óra közé eső átlagos terminális felezési idővel. Az indakaterol ismételt adagolását követő akkumulációjából számított effektív felezési idő 40-52 óra közé esett, ami összeegyeztethető a dinamikus egyensúlyi állapot kialakulásáig szükséges kb. 12-14 nappal.

Különleges betegcsoportok

Egy populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy az életkornak (felnőttek, 88 éves korig), a nemnek, a testtömegnek (32-168 kg) vagy a rassznak nincs klinikailag lényeges hatása az indakaterol farmakokinetikájára. Ez arra utalt, hogy ebben a populációban az etnikai alcsoportok között nincs semmilyen különbség.

Az enyhe és a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem észlelték az indakaterol C_{max} -ban vagy AUC-ben bekövetkező lényeges változását, és a fehérjekötődés sem különbözött az enyhe és a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek és azok egészséges kontrolljai között. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkkel nem végeztek vizsgálatokat.

Tekintettel arra, hogy a szervezetből történő eliminációban a vizelettel történő kiválasztás csak nagyon kis mértékű, ezért a vesekárosodásban szenvedő betegekkkel nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A szív- és érrendszerre gyakorolt hatások az indakaterol béta₂-agonista tulajdonságainak tulajdoníthatók, ezek közé tartozik a tachycardia, az arrhythmia és kutyáknál a myocardialis laesiók. Rágcsálóknál az orrüreg és a gége közepes fokú irritációját észlelték. Mindezek a hatások az embereknél várt értékeket jóval meghaladó expozíciók esetén voltak észlelhetőek.

Jóllehet, egy patkányokkal végzett fertilitási vizsgálatban az indakaterol nem befolyásolta az általános reprodukív teljesítményt, a Hirobriz Breezhaler-rel kezelt embereknél kialakuló expozíciónál 14-szer magasabb expozíció mellett patkányoknál a növekedési időszak körül és a növekedési időszak után végzett vizsgálatokban a vemhes F₁ utódok számának csökkenését észlelték. Az indakaterol patkányoknál vagy nyulaknál nem volt sem embryotoxicus, sem teratogén.

Genotoxicitási vizsgálatok nem jeleztek semmilyen mutagén vagy klasztogén potenciált. A karcinogenitást egy patkányokon végzett, két évig tartó, és egy transzgenikus egereken végzett, hat hónapig tartó vizsgálatban értékelték. A benignus ovarium leiomyoma és az ovarium simaizomzat focalis hyperplasiájának patkányoknál észlelt emelkedett incidenciája egybevágott a más béta₂-adrenerg agonisták esetén jelentett hasonló eltérésekkel. Egereknél nem észleltek karcinogenitásra utaló bizonyítékot. Ezekben a vizsgálatokban az azokhoz a szintekhez tartozó szisztémás expozíció (AUC), amely mellett nemkívánatos hatás még nem volt észlelhető, patkányoknál legalább 7-szer és egereknél legalább 49-szer magasabb volt, mint ami a napi 300 mikrogramm Hirobriz Breezhaler-rel kezelt embereknél kialakult.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalom

Laktóz-monohidrát

Kapszula héj

Zselatin

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a buboréksomagolásban tárolandó, és csak közvetlenül az alkalmazás előtt szabad abból eltávolítani.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Hirobriz Breezhaler egy egyadagos inhalációs eszköz. Az inhalátor teste és kupakja akrilonitril butadién sztirénből készült, a nyomógombok metil metakrilát akrilonitril butadién sztirénből készültek. A tűk és a rugók rozsdamentes acélból készültek.

A PA/Alu/PVC – Alu buboréksomagolások 10 kemény kapszulát tartalmaznak.

A kartondoboz 10 kapszulát és egy Hirobriz Breezhaler inhalátort tartalmaz.

A kartondoboz 30 kapszulát és egy Hirobriz Breezhaler inhalátort tartalmaz.

A gyűjtőcsomagolás 2 csomagból áll (mindegyik 30 kapszulát és 1 inhalátort tartalmaz).

A gyűjtőcsomagolás 3 csomagból áll (mindegyik 30 kapszulát és 1 inhalátort tartalmaz).

A gyűjtőcsomagolás 30 csomagból áll (mindegyik 10 kapszulát és 1 inhalátort tartalmaz).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Minden inhalátort ki kell dobni, miután a vele egy csomagolásban található összes kapszulát felhasználták!

Kezelési és használati útmutató

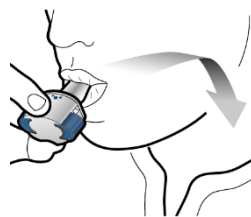
Kérjük, olvassa végig a **használati utasítást**, mielőtt elkezdi alkalmazni a Hirobriz Breezhaler-t.



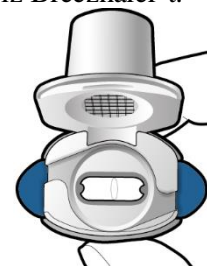
Helyezze be a kapszulát



Szűrje át, és engedje el



Lélegezze be mélyen



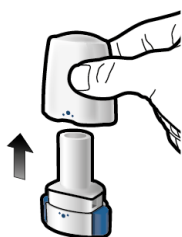
Ellenőrizze, hogy üres-e a kapszula

1

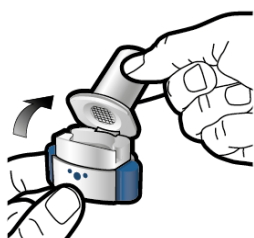
2

3

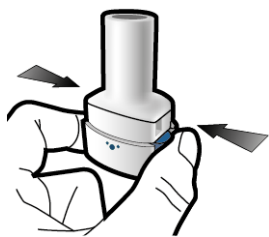
Ellenőrzés



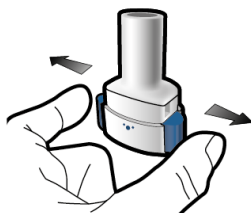
1a. lépés:
Húzza le a kupakot.



1b. lépés:
Nyissa fel az inhalátort.



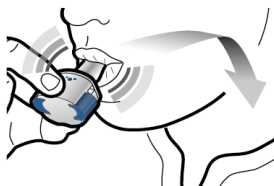
2a. lépés:
Szűrje át a kapszulát. Tartsa az inhalátort függőleges helyzetben. Mindkét oldalsó gomb egyidőben történő, határozott benyomásával lyukassza ki a kapszulát. A kapszula átszűrésakor egy hangot kell hallania. A kapszulát csak egyszer szűrje át.



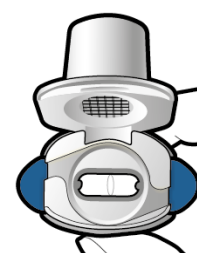
2b. lépés:
Engedje el az oldalsó gombokat.



3a. lépés:
Fújja ki teljesen a levegőt. Ne fújjon bele az inhalátorba!



3b. lépés:
Lélegezze be mélyen a gyógyszert. Tartsa az inhalátort a képen látható módon. Vegye a szájába a szájrészt, és szorosan zárja körül az ajkai val. Ne nyomja be az oldalsó gombokat!



Ellenőrizze, hogy üres-e a kapszula. Nyissa ki az inhalátort, hogy lássa, maradt-e por a kapszulában.

Ha por maradt a kapszulában:

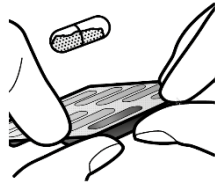
- Zárja be az inhalátort.
- Ismétlje meg a 3a-3c. lépéseket.



Por maradvány



Üres



1c. lépés:

Vegye ki a kapszulát

Vegyen ki egy kapszulát a buboréksomagolásból.

Ne nyelje le a kapszulát!

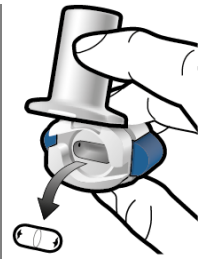
Gyorsan és olyan mélyen lélegezzen be, amilyen mélyen csak tud. A belélegzés során búgó hangot fog hallani. Előfordulhat, hogy belélegzés közben érzi a gyógyszer ízét.



3c. lépés:

Tartsa vissza a lélegzetét.

Tartsa vissza a lélegzetét legfeljebb 5 másodpercig.



Vegye ki az üres kapszulát.

Az üres kapszulát dobja a háztartási hulladékba.

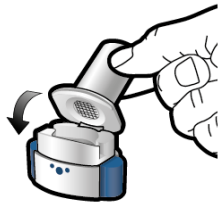
Csukja be az inhalátort, és tegye vissza a kupakját.



1d. lépés:

Helyezze be a kapszulát.

Soha ne tegyen kapszulát közvetlenül a szájrészebe!



1e. lépés:

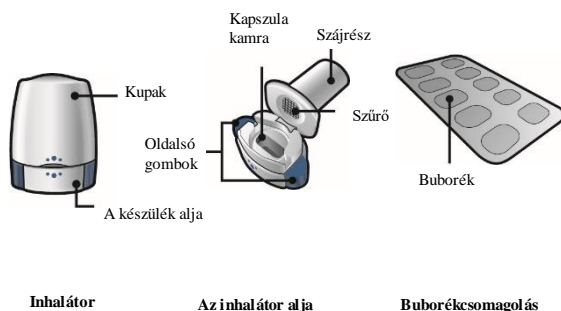
Zárja be az inhalátort.

Fontos információk:

- A Hirobriz Breezhaler kapszulákat mindig a buboréksomagolásban kell tárolni, és csak közvetlenül az alkalmazás előtt szabad abból kivenni.
- Ne nyelje le a kapszulát!
- Ne használja a Hirobriz Breezhaler kapszulát más inhalátorral!
- Ne használja a Hirobriz Breezhaler inhalátort más kapszula belélegzésére!
- Soha ne tegyen kapszulát a szájába vagy az inhalátor szájrészebe!
- Ne nyomja be az oldalsó gombokat egynél többször!
- Ne fújjon bele a szájrészebe!
- Ne nyomja be az oldalsó gombokat, miközben a szájrészen át belélegzi a gyógyszert!
- Ne érjen a kapszulákhoz nedves kézzel!
- Soha ne mossa el vízzel az inhalátort!

A Hirobriz Breezhaler csomagolás a következőket tartalmazza:

- Egy Hirobriz Breezhaler inhalátor.
- Egy vagy több buborékcsoomagolás, melyek mindegyike 6 vagy 10 darab, az inhalátorban történő alkalmazásra való Hirobriz Breezhaler kapszulát tartalmaz.



Gyakori kérdések:

Miért nem ad ki hangot az inhalátor a gyógyszer belélegzése során?

A kapszula beszorulhat a kapszulakamrába. Ha ez bekövetkezik, az inhalátor aljának megütögetésével óvatosan szabadítsa ki a kapszulát. A 3a-3c. lépések megismétlésével lélegezze be újra a gyógyszert.

Mit tegyek, ha por maradt a kapszula belsejében?

Nem kapott elegendő mennyiséget a gyógyszeréből. Zárja be az inhalátort, és ismétlje meg a 3a-3c. lépéseket.

Köhögtem a gyógyszer belélegzése után – gondot jelent ez?

Ez előfordulhat. Ha a kapszula üres, elegendő mennyiséget kapott a gyógyszeréből.

Apró kapszuladarabokat érzek a nyelvemen – gondot jelent ez?

Ez előfordulhat. Nem ártalmas. A kapszula apró darabokra törésének esélye megnő, ha a kapszulát egynél többször lyukasztja ki.

Az inhalátor tisztítása:

Egy tiszta, száraz, nem bolyhosodó ruhával töröljön le minden port a szájrésztől, belül és kívül is. Tartsa az inhalátort szárazon! Soha ne mossa el vízzel az inhalátort!

Az inhalátor megsemmisítése használat után:

Minden inhalátort ki kell dobni, miután a vele egy csomagolásban található összes kapszulát felhasználták. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelessé vált gyógyszereit és inhalátorait miként semmisítse meg.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/594/006-010

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. november 30.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. szeptember 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanyolország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hirobriz Breezhaler 150 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában
indakaterol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mikrogramm indakaterolnak megfelelő indakaterol-maleátot tartalmaz kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és zselatint tartalmaz (további információkért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Inhalációs por kemény kapszulában

10 kapszula + 1 inhalátor
30 kapszula + 1 inhalátor

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne nyelje le a kapszulákat!
Kizárólag a csomagolásban található inhalátorral történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Inhalációs alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a buboréksomagolásban tárolandó, amit csak közvetlenül az alkalmazás előtt távolítson el!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/594/001

10 kapszula + 1 inhalátor

EU/1/09/594/002

30 kapszula + 1 inhalátor

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Hirobriz Breezhaler 150

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA (BELEÉRTVE A BLUE BOX-OT IS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hirobriz Breezhaler 150 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában
indakaterol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mikrogramm indakaterolnak megfelelő indakaterol-maleátot tartalmaz kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és zselatint tartalmaz (további információkért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Inhalációs por kemény kapszulában

Gyűjtőcsomagolás: 60 (2 csomag, melyek 30 kapszulát és 1 inhalátort tartalmaznak).

Gyűjtőcsomagolás: 90 (3 csomag, melyek 30 kapszulát és 1 inhalátort tartalmaznak).

Gyűjtőcsomagolás: 300 (30 csomag, melyek 10 kapszulát és 1 inhalátort tartalmaznak).

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne nyelje le a kapszulákat!

Kizárólag a csomagolásban található inhalátorral történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Inhalációs alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a buboréksomagolásban tárolandó, amit csak közvetlenül az alkalmazás előtt távolítson el!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/594/003	60 kapszula + 2 inhalátor
EU/1/09/594/004	90 kapszula + 3 inhalátor
EU/1/09/594/005	300 kapszula + 30 inhalátor

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Hirobriz Breezhaler 150

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZVETLEN KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hirobriz Breezhaler 150 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában
indakaterol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mikrogramm indakaterolnak megfelelő indakaterol-maleátot tartalmaz kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és zselatint tartalmaz (további információkért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Inhalációs por kemény kapszulában

10 kapszula és 1 inhalátor. A gyűjtőcsomagolás része, külön nem árusítható.
30 kapszula és 1 inhalátor. A gyűjtőcsomagolás része, külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne nyelje le a kapszulákat!
Kizárólag a csomagolásban található inhalátorral történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Inhalációs alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a buboréksomagolásban tárolandó, amit csak közvetlenül az alkalmazás előtt távolítson el!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/594/003	60 kapszula + 2 inhalátor
EU/1/09/594/004	90 kapszula + 3 inhalátor
EU/1/09/594/005	300 kapszula + 30 inhalátor

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Hirobriz Breezhaler 150

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS ÉS A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZVETLEN
KARTONDOBOZA KÜLSŐ DOBOZÁNAK BELSŐ FEDELE**

1. EGYÉB INFORMÁCIÓK

- 1 Helyezze be a kapszulát.
 - 2 Szűrje át, és engedje el.
 - 3 Lélegezze be mélyen.
- Ellenőrzés Ellenőrizze, hogy üres-e a kapszula.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hirobriz Breezhaler 150 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában
indakaterol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag inhalációra. Ne nyelje le!

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hirobriz Breezhaler 300 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában
indakaterol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mikrogramm indakaterolnak megfelelő indakaterol-maleátot tartalmaz kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és zselatint tartalmaz (további információkért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Inhalációs por kemény kapszulában

10 kapszula + 1 inhalátor
30 kapszula + 1 inhalátor

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne nyelje le a kapszulákat!

Kizárólag a csomagolásban található inhalátorral történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Inhalációs alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a buboréksomagolásban tárolandó, amit csak közvetlenül az alkalmazás előtt távolítson el!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/594/006

10 kapszula + 1 inhalátor

EU/1/09/594/007

30 kapszula + 1 inhalátor

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Hirobriz Breezhaler 300

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA (BELEÉRTVE A BLUE BOX-OT IS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hirobriz Breezhaler 300 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában
indakaterol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mikrogramm indakaterolnak megfelelő indakaterol-maleátot tartalmaz kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és zselatint tartalmaz (további információkért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Inhalációs por kemény kapszulában

Gyűjtőcsomagolás: 60 (2 csomag, melyek 30 kapszulát és 1 inhalátort tartalmaznak).

Gyűjtőcsomagolás: 90 (3 csomag, melyek 30 kapszulát és 1 inhalátort tartalmaznak).

Gyűjtőcsomagolás: 300 (30 csomag, melyek 10 kapszulát és 1 inhalátort tartalmaznak).

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne nyelje le a kapszulákat!

Kizárólag a csomagolásban található inhalátorral történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Inhalációs alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a buboréksomagolásban tárolandó, amit csak közvetlenül az alkalmazás előtt távolítson el!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/594/008	60 kapszula + 2 inhalátor
EU/1/09/594/009	90 kapszula + 3 inhalátor
EU/1/09/594/010	300 kapszula + 30 inhalátor

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Hirobriz Breezhaler 300

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZVETLEN KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hirobriz Breezhaler 300 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában
indakaterol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mikrogramm indakaterolnak megfelelő indakaterol-maleátot tartalmaz kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és zselatint tartalmaz (további információkért lásd a betegtájékoztatót).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Inhalációs por kemény kapszulában

10 kapszula és 1 inhalátor. A gyűjtőcsomagolás része, külön nem árusítható.
30 kapszula és 1 inhalátor. A gyűjtőcsomagolás része, külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne nyelje le a kapszulákat!
Kizárólag a csomagolásban található inhalátorral történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Inhalációs alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a buboréksomagolásban tárolandó, amit csak közvetlenül az alkalmazás előtt távolítson el!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/594/008	60 kapszula + 2 inhalátor
EU/1/09/594/009	90 kapszula + 3 inhalátor
EU/1/09/594/010	300 kapszula + 30 inhalátor

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Hirobriz Breezhaler 300

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS ÉS A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZVETLEN KARTONDOBOZA KÜLSŐ DOBOZÁNAK BELSŐ FEDELE

1. EGYÉB INFORMÁCIÓK

- 1 Helyezze be a kapszulát.
 - 2 Szűrje át, és engedje el.
 - 3 Lélegezze be mélyen.
- Ellenőrzés Ellenőrizze, hogy üres-e a kapszula.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hirobriz Breezhaler 300 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában
indakaterol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag inhalációra. Ne nyelje le!

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Hirobriz Breezhaler 150 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában Hirobriz Breezhaler 300 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában indakaterol

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Hirobriz Breezhaler és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Hirobriz Breezhaler alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Hirobriz Breezhaler-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Hirobriz Breezhaler-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Hirobriz Breezhaler és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Hirobriz Breezhaler?

A Hirobriz Breezhaler indakaterol nevű hatóanyagot tartalmaz, ami a hörgőtágító (bronhodilatátor) gyógyszerek csoportjába tartozik. Amikor belélegzi, akkor ellazítja a tüdőben lévő kis légutak falában található izmokat. Ez segít kitágítani a légutakat, és könnyebbé teszi a be- és a kilégzést.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Hirobriz Breezhaler?

A Hirobriz Breezhaler a légzés megkönnyítésére szolgál olyan felnőtt betegeknek, akiknek tüdőbetegség miatt krónikus obstruktív tüdőbetegségnek (COPD) nevezett légzési nehézségük van. COPD-ben a légutak körüli izmok megfeszülnek. Ez nehezzé teszi a légzést. Ez a gyógyszer ellazítja a tüdő izmait, ezzel megkönnyíti a levegő beáramlását és kiáramlását a tüdőbe.

2. Tudnivalók a Hirobriz Breezhaler alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Hirobriz Breezhaler-t

- ha allergiás az indakaterolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Hirobriz Breezhaler alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

- ha asztmája van (ebben az esetben nem szabad Hirobriz Breezhaler-t alkalmaznia).
- ha szívbetegsége van.
- ha epilepsziája van.
- ha pajzsmirigybetegsége van (ún. tireotoxikózis).
- ha cukorbeteg.

A Hirobriz Breezhaler-kezelés ideje alatt

- **Hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha közvetlenül a gyógyszer alkalmazása után mellkasi szorító érzés, köhögés, sípoló légzés vagy nehézlégzés alakul ki Önnél. Ezek a hörgőgörcsnek (bronhospazmusnak) nevezett állapot tünetei lehetnek.
- **Azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha a COPD-s tünetei (nehézlégzés, sípoló légzés, köhögés) nem javulnak vagy romlanak.

Gyermekek és serdülők

A Hirobriz Breezhaler-t **nem szabad 18 év alatti gyermekeknek vagy serdülőknek** adni.

Egyéb gyógyszerek és a Hirobriz Breezhaler

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Kérjük, feltétlenül mondja el kezelőorvosának, ha az alábbiakat alkalmazza:

- a Hirobriz Breezhaler-hez hasonló, légzési problémákra alkalmazott gyógyszerek (olyan gyógyszerek mint pl. szalmeterol, formoterol). Önnél nagyobb valószínűséggel alakulhatnak ki mellékhatások.
- a magas vérnyomás vagy egyéb szívproblémák kezelésére alkalmazott, béta-blokkolóknak nevezett gyógyszerek (például a propranolol) vagy a zöldhályognak (glaukóma) nevezett szembetegségben alkalmazott egyes gyógyszerek (például a timolol).
- a vér káliumszintjét csökkentő gyógyszerek. Ezek közé tartoznak:
 - szteroidok (pl. prednizolon),
 - diuretikumok (vízhajtó tabletták), amelyeket a magas vérnyomás kezelésére alkalmaznak, mint például a hidroklorotiazid,
 - légzési problémákra adott gyógyszerek, mint például a teofillin.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Nem alkalmazhatja a Hirobriz Breezhaler-t csak akkor, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Hirobriz Breezhaler befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Hirobriz Breezhaler laktózt tartalmaz

Ez a gyógyszer laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell alkalmazni a Hirobriz Breezhaler-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Hirobriz Breezhaler-t alkalmazzon?

- A szokásos adag egy kapszula tartalmának napi egyszeri belélegzése. Kezelőorvosa az Ön állapotától és attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, mondhatja, hogy alkalmazzon 150 mikrogrammos kapszulát vagy 300 mikrogrammos kapszulát. Ne alkalmazzon többet annál, mint amit kezelőorvosa mondott.
- Minden nap ugyanabban az időpontban használja az inhalátort, a hatás 24 órán keresztül tart. Ez biztosítja, hogy mindig elegendő mennyiségű gyógyszer legyen a szervezetében ahhoz, hogy nappal és éjjel is könnyebben lélegezzen. Ez abban is segít, hogy ne feledkezzen el az alkalmazásról.

Hogyan alkalmazza a Hirobriz Breezhaler-t?

- Ebben a csomagban talál egy inhalátort, és a gyógyszert inhalációs por formájában tartalmazó kapszulákat (buborékcsoomagolásban). A Hirobriz Breezhaler inhalátor lehetővé teszi, hogy belélegezze a kapszulákban lévő gyógyszert.
- A kapszulákat csak az ebben a csomagolásban található inhalátorral használja (Hirobriz Breezhaler inhalátor)! A kapszuláknak mindaddig a buborékcsoomagolásban kell maradniuk, amíg nem kell felhasználnia azokat.
- Amikor új csomagot kezd, használja az abban a csomagolásban lévő új Hirobriz Breezhaler-t.
- A csomagolásban lévő inhalátort ki kell dobni, miután a vele egy csomagolásban található összes kapszulát felhasználták!
- Ne nyelje le a kapszulákat!
- **Kérjük, olvassa el a betegtájékoztató végén lévő használati utasítást, ami további információkat tartalmaz az inhalátor alkalmazásával kapcsolatban.**

Ha az előírtnál több Hirobriz Breezhaler-t alkalmazott

Ha túl sok Hirobriz Breezhaler-t lélegzett be, vagy valaki más használta a kapszuláit, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy menjen a legközelebbi sürgősségi osztályra. Mutassa meg a Hirobriz Breezhaler csomagolását. Orvosi kezelésre lehet szükség. Azt tapasztalhatja, hogy szíve a szokásosnál gyorsabban ver, vagy fáj a feje, álmosnak érzi magát, hányingere van, vagy hánynia kell.

Ha elfelejtette alkalmazni a Hirobriz Breezhaler-t

Ha elfelejtett belélegezni egy adagot, akkor a következő nap a szokásos időben lélegezzen be egy adagot. Ne lélegezzen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Meddig kell folytatassa a Hirobriz Breezhaler-kezelést?

- Addig folytassa a Hirobriz Breezhaler-kezelést, amíg kezelőorvosa mondja.
- A COPD hosszantartó betegség, és a Hirobriz Breezhaler-t **minden nap** alkalmaznia kell, nem csak akkor, amikor légzési problémái vagy más, COPD-s tünetei vannak.

Ha kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig folytassa a Hirobriz Breezhaler-kezelést, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet. Szóljon azonnal kezelőorvosának,

- ha szorító jellegű mellkasi fájdalom alakul ki (gyakori).
- ha magas lesz a vércukorszintje (cukorbetegség). Fáradtnak, nagyon szomjasnak és éhesnek fogja magát érezni (anélkül, hogy hízna), és a szokottnál több vizet fog üríteni (gyakori).
- ha szívritmuszavara alakul ki (nem gyakori).
- ha allergiás reakcióra utaló tünetei vannak, mint például a bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, nehézlégzés vagy nehezített nyelés, szédülés (nem gyakori).
- ha sípoló légzéssel vagy köhögéssel járó nehézlégzése van (nem gyakori).

További mellékhatások lehetnek:

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthetnek)

- megfázásszerű tünetek. A következők mindegyike vagy többsége jelentkezhet: torokfájás, orrfolyás, orrdugulás, tüsszögés, köhögés, fejfájás.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- feszüléserzés vagy fájdalom az arc vagy a homlok területén (melléküreg-gyulladás)
- orrfolyás
- köhögés
- torokfájás
- fejfájás
- szédülés
- szívdobogásérzés
- izomgörcs
- a kezek, bokák és lábak feldagadása (vizenyő)
- viszketés/bőrkiütés
- mellkasi fájdalom
- izom-, csont- vagy ízületi fájdalom

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- gyors szívverés
- bizsergés vagy zsibbadás
- izomfájdalom

Néhányan nem sokkal a gyógyszer belégzése után esetenként köhögnek. A köhögés gyakori tünet COPD-ben. Ne aggódjon, ha a gyógyszer belégzése után nem sokkal köhögni kezd. Ellenőrizze le az inhalátort, hogy lássa, a kapszula üres-e, és hogy megkapta-e a teljes gyógyszeradagot. Ha a kapszula üres, nem kell aggódnia. Ha a kapszula nem üres, akkor az utasításnak megfelelően inhaláljon újra.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Hirobriz Breezhaler-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó, amit csak közvetlenül a felhasználás előtt távolítson el!

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha a csomagolás sérülését vagy megbontás jeleit észleli.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Hirobriz Breezhaler?

- A Hirobriz Breezhaler 150 mikrogramm kapszula 150 mikrogramm indakaterolt tartalmaz, indakaterol-maleát formájában. Egyéb összetevők többek között a laktóz és a kapszula zselatinból van.
- A Hirobriz Breezhaler 300 mikrogramm kapszula 300 mikrogramm indakaterolt tartalmaz, indakaterol-maleát formájában. Egyéb összetevők többek között a laktóz és a kapszula zselatinból van.

Milyen a Hirobriz Breezhaler külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Ebben a csomagban talál majd egy inhalátort és buboréksomagolásban lévő kapszulákat. Átlátszó (színtelen) kapszulák, melyek fehér port tartalmaznak.

- A Hirobriz Breezhaler 150 mikrogramm kapszula átlátszó és színtelen. Egy **feketével** nyomtatott „IDL 150” termékkód van rajta egy **fekete** vonal felett, és egy **feketével** nyomtatott cég embléma (♯) a **fekete** vonal alatt.
- A Hirobriz Breezhaler 300 mikrogramm kapszula átlátszó és színtelen. Egy **kékkel** nyomtatott „IDL 300” termékkód van rajta egy **kék** vonal felett, és egy **kékkel** nyomtatott cég embléma (♯) a **kék** vonal alatt.

Az alábbi kiszerezések léteznek:

10 kapszulát és egy inhalátort tartalmazó kartondoboz.

30 kapszulát és egy inhalátort tartalmazó kartondoboz.

2 csomagból álló gyűjtőcsomagolás (mindegyik 30 kapszulát és 1 inhalátort tartalmaz).

3 csomagból álló gyűjtőcsomagolás (mindegyik 30 kapszulát és 1 inhalátort tartalmaz).

30 csomagból álló gyűjtőcsomagolás (mindegyik 10 kapszulát és 1 inhalátort tartalmaz).

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

A gyártó

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanyolország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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 Farmacéuticos ROVI, S.A.
Tel.: +34 91 375 62 30

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

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A HIROBRIZ BREEZHALER INHALÁTOR HASZNÁLATI UTASÍTÁSA

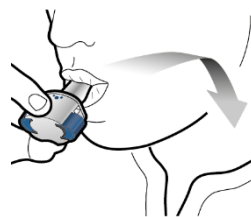
Kérjük, olvassa végig a **használati utasítást**, mielőtt elkezdi alkalmazni a Hirobriz Breezhaler-t.



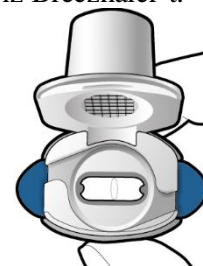
Helyezze be a kapszulát



Szűrje át, és engedje el

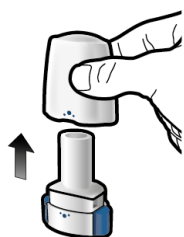


Lélegezze be mélyen

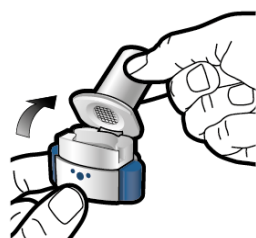


Ellenőrizze, hogy üres-e a kapszula

1

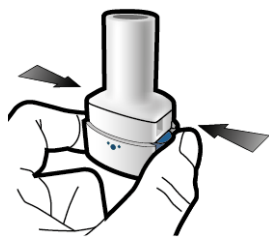


1a. lépés:
Húzza le a kupakot.



1b. lépés:
Nyissa fel az inhalátort.

2



2a. lépés:
Szűrje át a kapszulát.
Tartsa az inhalátort függőleges helyzetben. Mindkét oldalsó gomb egyidőben történő, határozott benyomásával lyukassza ki a kapszulát. A kapszula átszűrésakor egy hangot kell hallania. A kapszulát csak egyszer szűrje át.



2b. lépés:
Engedje el az oldalsó gombokat.

3

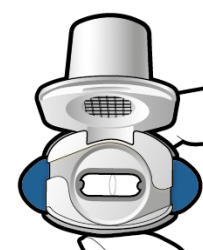


3a. lépés:
Fújja ki teljesen a levegőt.
Ne fújjon bele az inhalátorba!



3b. lépés:
Lélegezze be mélyen a gyógyszert.
Tartsa az inhalátort a képen látható módon. Vegye a szájába a szájrészt, és szorosan zárja körül az ajkaival. Ne nyomja be az oldalsó gombokat!

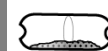
Ellenőrzés



Ellenőrizze, hogy üres-e a kapszula.
Nyissa ki az inhalátort, hogy lássa, maradt-e por a kapszulában.

Ha por maradt a kapszulában:

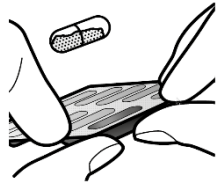
- Zárja be az inhalátort.
- Ismétlje meg a 3a-3c. lépéseket.



Por maradvány



Üres



1c. lépés:

Vegye ki a kapszulát

Vegyen ki egy kapszulát a buborékcsomagolásból.

Ne nyelje le a kapszulát!



1d. lépés:

Helyezze be a kapszulát.

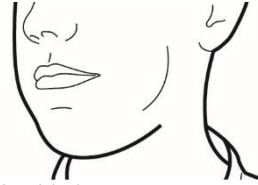
Soha ne tegyen kapszulát közvetlenül a szájrészebe!



1e. lépés:

Zárja be az inhalátort.

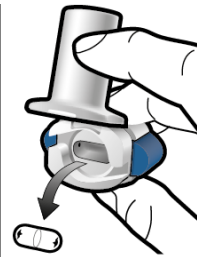
Gyorsan és olyan mélyen lélegezzen be, amilyen mélyen csak tud. A belélegzés során búgó hangot fog hallani. Előfordulhat, hogy belélegzés közben érzi a gyógyszer ízét.



3c. lépés:

Tartsa vissza a lélegzetét.

Tartsa vissza a lélegzetét legfeljebb 5 másodpercig.



Vegye ki az üres kapszulát.

Az üres kapszulát dobja a háztartási hulladékba.

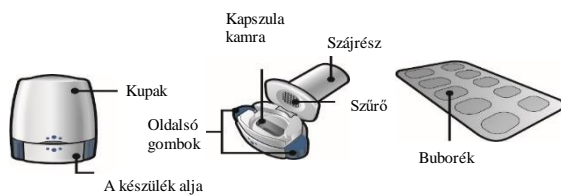
Csukja be az inhalátort, és tegye vissza a kupakját.

Fontos információk:

- A Hirobriz Breezhaler kapszulákat mindig a buborékcsomagolásban kell tárolni, és csak közvetlenül az alkalmazás előtt szabad abból kivenni.
- Ne nyelje le a kapszulát!
- Ne használja a Hirobriz Breezhaler kapszulát más inhalátorral!
- Ne használja a Hirobriz Breezhaler inhalátort más kapszula belélegzésére!
- Soha ne tegyen kapszulát a szájába vagy az inhalátor szájrészebe!
- Ne nyomja be az oldalsó gombokat egynél többször!
- Ne fújjon bele a szájrészebe!
- Ne nyomja be az oldalsó gombokat, miközben a szájrészen át belélegzi a gyógyszert!
- Ne érjen a kapszulákhoz nedves kézzel!
- Soha ne mossa el vízzel az inhalátort!

A Hirobriz Breezhaler csomagolás a következőket tartalmazza:

- Egy Hirobriz Breezhaler inhalátor.
- Egy vagy több buboréksomagolás, melyek mindegyike 6 vagy 10 darab, az inhalátorban történő alkalmazásra való Hirobriz Breezhaler kapszulát tartalmaz.



Inhalátor

Az inhalátor alja

Buboréksomagolás

Gyakori kérdések:

Miért nem ad ki hangot az inhalátor a gyógyszer belélegzése során?

A kapszula beszorulhat a kapszulakamrába. Ha ez bekövetkezik, az inhalátor aljának megütögetésével óvatosan szabadítsa ki a kapszulát. A 3a-3c. lépések megismétlésével lélegezze be újra a gyógyszert.

Mit tegyek, ha por maradt a kapszula belsejében?

Nem kapott elegendő mennyiséget a gyógyszeréből. Zárja be az inhalátort, és ismétlje meg a 3a-3c. lépéseket.

Köhögtem a gyógyszer belélegzése után – gondot jelent ez?

Ez előfordulhat. Ha a kapszula üres, elegendő mennyiséget kapott a gyógyszeréből.

Apró kapszuladarabokat érzek a nyelvemen – gondot jelent ez?

Ez előfordulhat. Nem ártalmas. A kapszula apró darabokra törésének esélye megnő, ha a kapszulát egynél többször lyukasztja ki.

Az inhalátor tisztítása:

Egy tiszta, száraz, nem bolyhosodó ruhával töröljön le minden port a szájrésztől, belül és kívül is. Tartsa az inhalátort szárazon! Soha ne mossa el vízzel az inhalátort!

Az inhalátor megsemmisítése használat után:

Minden inhalátort ki kell dobni, miután a vele egy csomagolásban található összes kapszulát felhasználták. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelessé vált gyógyszereit és inhalátorait miként semmisítse meg.