ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enerzair Breezhaler 114 microgrammi/46 microgrammi/136 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene 150 mcg di indacaterolo (come acetato), 63 mcg di glicopirronio bromuro equivalente a 50 mcg di glicopirronio e 160 mcg di mometasone furoato.

Ciascuna dose erogata (la dose rilasciata dal boccaglio dell'inalatore) contiene 114 mcg di indacaterolo (come acetato), 58 mcg di glicopirronio bromuro equivalente a 46 mcg di glicopirronio e 136 mcg di mometasone furoato.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ciascuna capsula contiene 25 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, capsula rigida (polvere per inalazione).

Capsule con testa trasparente verde e corpo trasparente incolore contenenti una polvere bianca, con il codice del prodotto "IGM150-50-160" stampato in nero sopra due bande nere sul corpo della capsula e il logo del prodotto stampato in nero e circondato da una banda nera sulla testa della capsula.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Enerzair Breezhaler è indicato come trattamento di mantenimento dell'asma in pazienti adulti non adeguatamente controllati da un'associazione di mantenimento di un beta$_2$-agonista a lunga durata d'azione e alte dosi di un corticosteroide per uso inalatorio, che hanno avuto una o più riacutizzazioni asmatiche nell'anno precedente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è una capsula per inalazione una volta al giorno.

La dose massima raccomandata è di 114 mcg/46 mcg/136 mcg una volta al giorno.

Il trattamento deve essere somministrato ogni giorno alla stessa ora. Può essere somministrato in qualsiasi momento del giorno. Se è stata dimenticata una dose, questa deve essere presa il più presto possibile. I pazienti devono essere istruiti a non assumere più di una dose al giorno.

Popolazioni speciali
Anziani
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (età pari o superiore a 65 anni) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Si deve procedere con cautela in pazienti con compromissione renale grave o malattia renale allo stadio terminale che richiede dialisi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Non sono disponibili dati sull'uso del medicinale in pazienti con compromissione epatica grave, pertanto il medicinale deve essere usato in questi pazienti solo se il beneficio atteso supera il rischio potenziale (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Enerzair Breezhaler nei pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Esclusivamente per uso inalatorio. Le capsule non devono essere ingerite.

Le capsule devono essere somministrate utilizzando esclusivamente l'inalatore fornito con ciascuna nuova prescrizione (vedere paragrafo 6.6).

I pazienti devono essere istruiti su come assumere correttamente il medicinale. Ai pazienti che non avvertono un miglioramento della respirazione si deve chiedere se stanno ingerendo il medicinale invece di inalarlo.

Le capsule devono essere estratte dal blister solo immediatamente prima dell'uso.

Dopo l'inalazione, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua, senza deglutirla (vedere paragrafi 4.4 e 6.6).

Per le istruzioni sull'uso del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Informazioni per i pazienti che utilizzano un sensore per Enerzair Breezhaler
La confezione può contenere un sensore elettronico, che deve essere attaccato alla base dell'inalatore.

Il sensore e la *App* non sono richiesti per la somministrazione del medicinale al paziente. Il sensore e la *App* non controllano né interferiscono con l'assunzione del medicinale tramite l'inalatore.

Il medico prescrittore può valutare con il paziente se è appropriato l'uso del sensore e della *App*.

Per istruzioni dettagliate sull'uso del sensore e della *App*, vedere le istruzioni per l'uso fornite nella confezione del sensore e nella *App*.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Peggioramento della malattia

Questo medicinale non deve essere usato per trattare i sintomi acuti dell'asma, compresi episodi acuti di broncospasmo, per i quali è richiesto un broncodilatatore a breve durata d'azione. L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per alleviare i sintomi indica un peggioramento del controllo e i pazienti devono essere rivalutati da un medico.

I pazienti non devono interrompere il trattamento senza la supervisione di un medico poiché i sintomi possono ripresentarsi, dopo l'interruzione.

Si raccomanda di non interrompere bruscamente il trattamento con questo medicinale. Se i pazienti trovano il trattamento inefficace devono proseguire il trattamento e consultare il medico. L'aumento dell'uso di broncodilatatori di soccorso indica un peggioramento della condizione sottostante e richiede una rivalutazione della terapia. Il peggioramento improvviso e progressivo dei sintomi dell'asma è potenzialmente pericoloso per la vita e il paziente deve essere urgentemente visitato da un medico.

Ipersensibilità

Dopo la somministrazione di questo medicinale sono state segnalate reazioni di ipersensibilità immediate. Se si verificano segni che suggeriscono reazioni allergiche, in particolare angioedema (inclusi difficoltà a respirare o deglutire, gonfiore della lingua, delle labbra e del viso), orticaria o eruzione cutanea, il trattamento deve essere sospeso immediatamente e deve essere istituita una terapia alternativa.

Broncospasmo paradosso

Come per altre terapie inalatorie, la somministrazione di questo medicinale può provocare broncospasmo paradosso, che può essere pericoloso per la vita. Se questo si verifica, il trattamento deve essere sospeso immediatamente e deve essere istituita una terapia alternativa.

Effetti cardiovascolari

Come altri medicinali contenenti agonisti beta$_2$-adrenergici, questo medicinale può produrre in alcuni pazienti un effetto cardiovascolare clinicamente significativo, rilevato da incrementi di frequenza cardiaca, pressione arteriosa e/o sintomi. Se questi effetti si verificano, può essere necessario interrompere il trattamento.

Questo medicinale deve essere utilizzato con cautela in pazienti con disturbi cardiovascolari (coronaropatia, infarto miocardico acuto, aritmie cardiache, ipertensione), disturbi convulsivi o tireotossicosi e in pazienti che rispondono in modo insolito agli agonisti beta$_2$-adrenergici.

Pazienti con cardiopatia ischemica instabile, storia d'infarto miocardico negli ultimi 12 mesi, insufficienza ventricolare sinistra di classe III/IV della *New York Heart Association* (NYHA), aritmia, ipertensione non controllata, malattie cerebrovascolari o storia di sindrome del QT lungo e pazienti trattati con medicinali che prolungano il QTc sono stati esclusi dagli studi del programma di sviluppo clinico di indacaterolo/glicopirronio/mometasone furoato. Pertanto, i dati di sicurezza in queste popolazioni sono considerati non noti.

Sebbene sia stato segnalato che gli agonisti beta$_2$-adrenergici inducono modifiche elettrocardiografiche, come appiattimento dell'onda T, prolungamento dell'intervallo QT e depressione del segmento ST, il significato clinico di queste osservazioni non è noto.

Gli agonisti beta$_2$-adrenergici a lunga durata d'azione (*long-acting beta$_2$-adrenergic agonists,* LABA) o i prodotti di associazione contenenti LABA come Enerzair Breezhaler devono pertanto essere utilizzati con cautela in pazienti con prolungamento dell'intervallo QT noto o sospetto o che sono in trattamento con medicinali con effetti sull'intervallo QT.

Ipokaliemia con beta agonisti

In alcuni pazienti, gli agonisti beta$_2$-adrenergici possono indurre una significativa ipokaliemia, che può potenzialmente provocare effetti cardiovascolari avversi. La diminuzione del potassio sierico è solitamente transitoria e non richiede integrazione. Nei pazienti con asma grave, l'ipokaliemia può essere potenziata da ipossia e da trattamenti concomitanti, che possono aumentare la suscettibilità alle aritmie cardiache (vedere paragrafo 4.5).

Durante gli studi clinici condotti con indacaterolo/glicopirronio/mometasone furoato alle dosi terapeutiche raccomandate, non è stata osservata ipokaliemia clinicamente rilevante.

Iperglicemia

L'inalazione di alte dosi di agonisti beta$_2$-adrenergici e corticosteroidi può provocare aumenti della glicemia. Nei pazienti diabetici, all'inizio del trattamento la glicemia deve essere controllata più attentamente.

Questo medicinale non è stato studiato in pazienti con diabete mellito di tipo I o con diabete mellito di tipo II non controllato.

Effetto anticolinergico correlato al glicopirronio

Come altri medicinali anticolinergici, questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o con ritenzione urinaria

I pazienti devono essere informati riguardo ai segni e ai sintomi del glaucoma acuto ad angolo chiuso e devono essere istruiti a interrompere il trattamento e rivolgersi immediatamente al medico se si manifesta uno qualsiasi di questi segni o sintomi.

Pazienti con compromissione renale grave

Nei pazienti con compromissione renale grave (velocità di filtrazione glomerulare stimata inferiore a 30 ml/min/1,73 m^2), compresi quelli con malattia renale allo stadio terminale che richiede dialisi, si deve procedere con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Prevenzione delle infezioni orofaringee

Al fine di ridurre il rischio di infezione da candida orofaringea, i pazienti devono essere avvertiti di sciacquare la bocca o effettuare gargarismi con acqua senza deglutirla o di lavarsi i denti dopo l'inalazione della dose prescritta.

Effetti sistemici dei corticosteroidi

Con i corticosteroidi per inalazione possono verificarsi effetti sistemici, soprattutto con alte dosi prescritte per periodi prolungati. La probabilità che questi effetti si verifichino è molto minore rispetto ai corticosteroidi per via orale e può variare nei singoli pazienti e tra le diverse preparazioni di corticosteroidi.

I possibili effetti sistemici possono includere sindrome di Cushing, aspetto cushingoide, soppressione surrenalica, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali tra cui iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (soprattutto nei bambini). È quindi importante che la dose di corticosteroide per inalazione sia titolata alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dell'asma.

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici (compreso l'uso intranasale, inalatorio e intraoculare) possono essere segnalati disturbi visivi. Per i pazienti che presentano sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, si deve considerare il rinvio ad un medico oculista per la valutazione delle possibili cause dei disturbi visivi, che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (*central serous chorioretinopathy*, CSCR), che sono stati segnalati dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Questo medicinale deve essere somministrato con cautela in pazienti con tubercolosi polmonare o in pazienti con infezioni croniche o non trattate.

Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi specifici di interazione con indacaterolo/glicopirronio/mometasone furoato. Le informazioni sulle potenziali interazioni si basano sul potenziale di ciascuno dei componenti in monoterapia.

Medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc

Come altri medicinali contenenti un agonista beta$_2$-adrenergico, questo medicinale deve essere somministrato con cautela nei pazienti in trattamento con inibitori delle monoammino ossidasi, antidepressivi triciclici o medicinali noti per prolungare l'intervallo QT, poiché il loro effetto sull'intervallo QT può essere potenziato. I medicinali noti per prolungare l'intervallo QT possono aumentare il rischio di aritmia ventricolare (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Trattamento ipokaliemico

Il trattamento ipokaliemico concomitante con derivati delle metilxantine, steroidi o diuretici non risparmiatori di potassio può potenziare il possibile effetto ipokaliemico degli agonisti beta$_2$-adrenergici (vedere paragrafo 4.4).

Bloccanti beta-adrenergici

I bloccanti beta-adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto degli agonisti beta$_2$-adrenergici. Questo medicinale non deve quindi essere somministrato insieme a bloccanti beta-adrenergici a meno che il loro uso non sia strettamente necessario. Laddove richiesto, devono essere preferiti bloccanti beta-adrenergici cardioselettivi, sebbene debbano essere somministrati con cautela.

Interazioni con gli inibitori del CYP3A4 e della glicoproteina-P

L'inibizione del CYP3A4 e della glicoproteina-P (P-gp) non ha effetto sulla sicurezza di Enerzair Breezhaler alle dosi terapeutiche.

L'inibizione dei principali responsabili della clearance dell'indacaterolo (CYP3A4 e P-gp) o del mometasone furoato (CYP3A4), aumenta l'esposizione sistemica di indacaterolo o di mometasone furoato fino a due volte.

Alla luce di concentrazioni plasmatiche molto basse raggiunte dopo l'inalazione della dose, interazioni clinicamente significative di altri medicinali con il mometasone furoato sono improbabili. Tuttavia, l'esposizione sistemica del mometasone furoato può potenzialmente aumentare quando sono somministrati contemporaneamente forti inibitori del CYP3A4 (per es. ketoconazolo, itraconazolo, nelfinavir, ritonavir, cobicistat).

Cimetidina o altri inibitori del trasporto di cationi organici

In uno studio clinico in volontari sani, la cimetidina, un inibitore del trasporto di cationi organici che si ritiene contribuisca all'escrezione renale del glicopirronio, ha aumentato del 22% l'esposizione totale (AUC) al glicopirronio e diminuito del 23% la clearance renale. In base alla grandezza di queste modifiche, non si prevede un'interazione clinicamente rilevante quando il glicopirronio è somministrato insieme a cimetidina o altri inibitori del trasporto di cationi organici.

Altri antimuscarinici a lunga durata d'azione e agonisti beta$_2$-adrenergici a lunga durata d'azione

La somministrazione concomitante di questo medicinale con altri medicinali contenenti antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione o agonisti beta$_2$-adrenergici a lunga durata d'azione non è stata studiata e non è raccomandata poiché può potenziare le reazioni avverse (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso di Enerzair Breezhaler o dei suoi componenti individuali (indacaterolo, glicopirronio e mometasone furoato) in donne in gravidanza per stabilire se esiste un rischio.

Indacaterolo e glicopirronio non sono risultati teratogenici nei ratti e nei conigli dopo somministrazione rispettivamente sottocutanea o inalatoria (vedere paragrafo 5.3). Negli studi di riproduzione animale in topi, ratti e conigli in gravidanza, il mometasone furoato ha causato un aumento di malformazioni fetali e una diminuzione di sopravvivenza e crescita fetale.

Come altri medicinali contenenti agonisti beta$_2$-adrenergici, indacaterolo può inibire il travaglio a causa dell'effetto rilassante sulla muscolatura liscia uterina.

Durante la gravidanza questo medicinale deve essere usato solo se il beneficio atteso per la paziente giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non sono disponibili informazioni sulla presenza di indacaterolo, glicopirronio o mometasone furoato nel latte umano, sugli effetti sui neonati allattati al seno o sugli effetti sulla produzione di latte materno. Altri corticosteroidi per inalazione simili al mometasone furoato sono escreti nel latte materno. Indacaterolo, glicopirronio e mometasone furoato sono stati rilevati nel latte delle ratte in allattamento. Il glicopirronio ha raggiunto concentrazioni fino a 10 volte superiori nel latte delle ratte in allattamento rispetto alla concentrazione plasmatica nella madre dopo somministrazione endovenosa

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Studi sulla riproduzione e altri dati sugli animali non indicano preoccupazioni per la fertilità sia maschile sia femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Questo medicinale non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni nel corso di 52 settimane sono state asma (riacutizzazione) (41,8%), nasofaringite (10,9%), infezione del tratto respiratorio superiore (5,6%) e cefalea (4,2%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA (Tabella 1). La frequenza delle reazioni avverse si basa sullo studio IRIDIUM. All'interno di ciascuna classe di sistemi e organi, le reazioni avverse sono state classificate in base alla frequenza, e le reazioni più frequenti sono state elencate per prime. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente. Inoltre, per ciascuna reazione avversa, la corrispondente categoria di frequenza si basa sulla seguente convenzione (CIOMS III): molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, <1/10); non comune (≥ 1/1 000, <1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000); molto raro (< 1/10 000).

Tabella 1 Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni e infestazioni	Nasofaringite	Molto comune
	Infezione del tratto delle vie respiratorie superiori	Comune
	Candidiasi*[1]	Comune
	Infezioni delle vie urinarie*[2]	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità*[3]	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemiaa*[4]	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea*[5]	Comune
Patologie dell'occhio	Cataratta	Non comune
Patologie cardiache	Tachicardia*[6]	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Asma (esacerbazione)	Molto comune
	Dolore orofaringeo*[7]	Comune
	Tosse	Comune
	Disfonia	Comune
Patologie gastrointestinali	Gastroenterite*[8]	Comune
	Bocca secca*[9]	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea*[10]	Non comune
	Prurito*[11]	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico*[12]	Comune
	Spasmi muscolari	Comune
Patologie renali e urinarie	Disuria	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune

* Indica il raggruppamento dei termini preferiti (PT):
1 Candidiasi orale, candidosi orofaringea.
2 Batteriuria asintomatica, batteriuria, cistite, uretrite, infezione delle vie urinarie, infezione virale delle vie urinarie.
3 Eruzione da farmaci, ipersensibilità a farmaci, ipersensibilità, eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa, orticaria.
4 Glucosio ematico aumentato, iperglicemia.
5 Cefalea, cefalea muscolo tensiva.
6 Tachicardia sinusale, tachicardia sopraventricolare, tachicardia.
7 Odinofagia, fastidio orofaringeo, dolore orofaringeo, irritazione della gola.
8 Gastrite cronica, enterite, gastrite, gastroenterite, infiammazione gastrointestinale.
9 Bocca secca, gola secca.
10 Eruzione da farmaci, eruzione cutanea, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa.
11 Prurito oculare, prurito, prurito genitale.
12 Dolore dorsale, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore al collo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sospetto sovradosaggio si devono istituire misure di supporto generali e si deve iniziare un trattamento sintomatico.

Un sovradosaggio potrà presumibilmente produrre segni, sintomi o effetti avversi associati alle azioni farmacologiche dei singoli componenti (per es. tachicardia, tremore, palpitazioni, cefalea, nausea, vomito, sonnolenza, aritmie ventricolari, acidosi metabolica, ipokaliemia, iperglicemia, pressione intraoculare aumentata che provoca dolore, disturbi della vista o arrossamento dell'occhio, costipazione o difficoltà a evacuare, soppressione della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene).

Per il trattamento degli effetti beta$_2$-adrenergici si può considerare l'uso di beta bloccanti cardioselettivi, ma solo sotto il controllo di un medico e con estrema cautela, poiché l'uso di bloccanti beta adrenergici può provocare broncospasmo. Nei casi gravi, il paziente deve essere ricoverato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, adrenergici in associazione con anticolinergici, comprese le triplici associazioni con corticosteroidi, codice ATC: R03AL12

Meccanismo d'azione

Questo medicinale è un'associazione di indacaterolo, un agonista beta$_2$-adrenergico a lunga durata d'azione (LABA), glicopirronio, un antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) e mometasone furoato, un corticosteroide sintetico per inalazione (*inhaled synthetic corticosteroid*, ICS).

Indacaterolo
Gli effetti farmacologici degli agonisti dei beta$_2$-adrenocettori, compreso indacaterolo, sono almeno in parte attribuibili all'aumento dei livelli di 3', 5'-adenosin monofosfato ciclico (AMP ciclico), che causa il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale.

Quando inalato, indacaterolo agisce localmente nei polmoni come broncodilatatore. Indacaterolo è un agonista parziale del recettore beta$_2$-adrenergico umano, con una potenza nanomolare. Nel bronco umano isolato, indacaterolo ha una rapida insorgenza d'azione e una lunga durata.

Sebbene nell'uomo i recettori beta$_2$-adrenergici siano i recettori adrenergici predominanti nella muscolatura liscia bronchiale e i recettori beta$_1$ siano i recettori predominanti a livello cardiaco, nell'uomo ci sono anche recettori beta$_2$ adrenergici a livello cardiaco, e costituiscono dal 10% al 50% del totale dei recettori adrenergici.

Glicopirronio
Il glicopirronio agisce bloccando l'azione broncocostrittrice dell'acetilcolina sulle cellule muscolari lisce delle vie aeree, dilatando in questo modo le vie aeree. Il glicopirronio bromuro è un antagonista ad alta affinità del recettore muscarinico. Negli studi di legame con radioligandi ha dimostrato una selettività 4-5 volte maggiore per i recettori umani M3 e M1 rispetto ai recettori umani M2. Ha una rapida insorgenza d'azione, come dimostrato dai parametri cinetici di associazione/dissociazione e dalla rapida insorgenza di azione dopo inalazione osservati negli studi clinici. La lunga durata d'azione può essere parzialmente attribuita alle prolungate concentrazioni di sostanza attiva nei polmoni, come risulta dalla prolungata emivita di eliminazione del glicopirronio dopo inalazione con l'inalatore, a differenza dell'emivita dopo somministrazione endovenosa (vedere paragrafo 5.2).

Mometasone furoato
Il mometasone furoato è un corticosteroide sintetico con elevata affinità per i recettori dei glucocorticoidi e con proprietà antinfiammatorie locali. *In vitro* il mometasone furoato inibisce il rilascio dei leucotrieni dai leucociti dei pazienti allergici. Nelle colture cellulari, il mometasone furoato ha dimostrato una elevata potenza nell'inibire la sintesi e il rilascio delle IL-1, IL-5, IL-6 e del TNF-alfa. È inoltre un potente inibitore della produzione di leucotrieni e delle citochine Th2 IL-4 e IL-5 prodotte dalle cellule T CD4+ umane.

Effetti farmacodinamici

Il profilo di risposta farmacodinamico di questo medicinale è caratterizzato da una rapida insorgenza d'azione, entro 5 minuti dalla somministrazione e un effetto mantenuto durante l'intero intervallo di 24 ore tra le dosi.

Il profilo di risposta farmacodinamico è ulteriormente caratterizzato dall'aumento di picco medio del volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV_1) di 172 ml a seguito della somministrazione di indacaterolo/glicopirronio/mometasone furoato 114 mcg/46 mcg/136 mcg una volta al giorno rispetto a salmeterolo/fluticasone 50 mcg/500 mcg due volte al giorno.

Non è stata osservata tachifilassi per i benefici sulla funzionalità polmonare di Enerzair Breezhaler nel tempo.

Intervallo QTc
Gli effetti di questo medicinale sull'intervallo QTc non sono stati valutati in uno studio approfondito sul QT (TQT). Per mometasone furoato, non sono note proprietà di prolungamento del QTc.

Efficacia e sicurezza clinica

Confronto tra Enerzair Breezhaler e associazioni fisse LABA/ICS
La sicurezza e l'efficacia di Enerzair Breezhaler in pazienti adulti con asma persistente sono state valutate in uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco (IRIDIUM). Lo studio IRIDIUM è stato uno studio di 52 settimane disegnato per valutare Enerzair Breezhaler 114 mcg/46 mcg/68 mcg una volta al giorno (N=620) e 114 mcg/46 mcg/136 mcg una volta al giorno (N=619) in confronto a indacaterolo/mometasone furoato 125 mcg/127,5 mcg una volta al giorno (N=617) e 125 mcg/260 mcg una volta al giorno (N=618), rispettivamente. In un terzo braccio di controllo attivo sono stati inclusi soggetti trattati con salmeterolo/fluticasone propionato 50 mcg/500 mcg due volte al giorno (N=618). Tutti i soggetti dovevano avere sintomatologia asmatica (punteggio ACQ-7 ≥1,5) ed essere in terapia di mantenimento per l'asma utilizzando una dose media o alta di corticosteroide sintetico per inalazione (ICS) e una terapia di associazione con un LABA per almeno 3 mesi prima dell'ingresso nello studio. L'età media è stata di 52,2 anni. Al momento della valutazione iniziale, il 99,9% dei pazienti aveva avuto una storia di riacutizzazione nell'anno precedente. All'ingresso dello studio, i medicinali più comunemente riportati sono stati dosi medie di ICS in associazione con un LABA (62,6%) e dosi alte di ICS in associazione con un LABA (36,7%).

L'obiettivo primario dello studio era dimostrare la superiorità sia di Enerzair Breezhaler 114 mcg/46 mcg/68 mcg una volta al giorno rispetto a indacaterolo/mometasone furoato 125 mcg/127,5 mcg una volta al giorno sia di Enerzair Breezhaler 114 mcg/46 mcg/136 mcg una volta al giorno rispetto a indacaterolo/mometasone furoato 125 mcg/260 mcg una volta al giorno in termini di *trough* FEV_1 alla settimana 26.

Enerzair Breezhaler 114 mcg/46 mcg/136 mcg una volta al giorno ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi del *trough* FEV_1 alla settimana 26 rispetto a indacaterolo/mometasone furoato alla dose corrispondente. Sono inoltre stati osservati miglioramenti clinicamente significativi della funzionalità polmonare (cambiamenti rispetto al basale del *trough* FEV_1 alla settimana 26, picco del flusso espiratorio mattutino e serale) rispetto a salmeterolo/fluticasone propionato 50 mcg/500 mcg due volte al giorno. I risultati alla settimana 52 sono risultati consistenti con quelli alla settimana 26 (vedere Tabella 2).

Alla settimana 26, tutti i gruppi di trattamento hanno mostrato miglioramenti clinicamente rilevanti dell'ACQ-7 rispetto al basale, tuttavia tra i gruppi non sono state osservate differenze statisticamente significative. La variazione media dell'ACQ-7 rispetto al basale alla settimana 26 (obiettivo secondario) e alla settimana 52 è stata circa -1 per tutti i gruppi di trattamento. I tassi di risposta all'ACQ-7 (definiti come una variazione di riduzione del punteggio ≥0,5) a diversi intervalli sono descritti in Tabella 2.

Le riacutizzazioni erano un obiettivo secondario (non incluso nella strategia di test confirmatori). Enerzair Breezhaler 114 mcg/46 mcg/136 mcg una volta al giorno ha dimostrato una riduzione del tasso annuale di riacutizzazioni rispetto a salmeterolo/fluticasone propionato 50 mcg/500 mcg due volte al giorno e indacaterolo/mometasone furoato 125 mcg/260 una volta al giorno (vedere Tabella 2).

I risultati degli obiettivi clinicamente più rilevanti sono riportati in Tabella 2.

Tabella 2 Risultati degli obiettivi primari e secondari dello studio IRIDIUM alle settimane 26 e 52

Obiettivo	Tempo/ Durata	Enerzair Breezhaler[1] vs IND/MF[2]	Enerzair Breezhaler[1] vs SAL/FP[3]
Funzionalità polmonare			
Trough FEV_1[4]			
Differenza tra i trattamenti Valore p (I.C. 95%)	Settimana 26 (obiettivo primario)	65 ml <0,001 (31; 99)	119 ml <0,001 (85; 154)
	Settimana 52	86 ml <0,001 (51; 120)	145 ml <0.001 (111; 180)
Picco di flusso espiratorio (PEF)medio mattutino			
Differenza tra i trattamenti (I.C. 95%)	Settimana 52*	18,7 l/min (13,4; 24,1)	34,8 l/min (29,5; 40,1)
Picco di flusso espiratorio (PEF)medio serale			
Differenza tra i trattamenti (I.C. 95%)	Settimana 52*	17,5 l/min (12,3; 22,8)	29,5 l/min (24,2; 34,7)
Sintomi			
ACQ responder (percentuale di pazienti che raggiungono una differenza minima clinicamente importante (MCID) rispetto al basale con ACQ ≥0,5)			
Percentuale	Settimana 4	66% vs 63%	66% vs 53%
Rapporto di probabilità (I.C. 95%)		1,21 (0,94; 1,54)	1,72 (1,35; 2,20)
Percentuale	Settimana 12	68% vs 67%	68% vs 61%
Rapporto di probabilità (I.C. 95%)		1,11 (0,86; 1,42)	1,35 (1,05; 1,73)
Percentuale	Settimana 26	71% vs 74%	71% vs 67%
Rapporto di probabilità (I.C. 95%)		0,92 (0,70; 1,20)	1,21 (0,93; 1,57)
Percentuale	Settimana 52	79% vs 78%	79% vs 73%
Rapporto di probabilità (I.C. 95%)		1,10 (0,83; 1,47)	1,41 (1,06; 1,86)

Tasso annuale di riacutizzazioni asmatiche			
Riacutizzazioni moderate o gravi			
TA	Settimana 52	0,46 vs 0,54	0,46 vs 0,72
TR** (I.C. 95%)	Settimana 52	0,85 (0,68; 1,04)	0,64 (0,52; 0,78)
Riacutizzazioni gravi			
TA	Settimana 52	0,26 vs 0,33	0,26 vs 0,45
TR** (I.C. 95%)	Settimana 52	0,78 (0,61;1,00)	0,58 (0,45; 0,73)

* Valore medio per la durata del trattamento.
** TR <1,00 è favorevole per indacaterolo/glicopirronio/mometasone furoato.
[1] Enerzair Breezhaler: 114 mcg/46 mcg/136 mcg qd.
[2] IND/MF: indacaterolo/mometasone furoato: 125 mcg/260 mcg qd.
136 mcg di mometasone furoato in Enerzair Breezhaler sono paragonabili a 260 mcg di mometasone furoato in indacaterolo/mometasone furoato.
[3] SAL/FP: dose alta di salmeterolo/fluticasone propionato: 50 mcg/500 mcg bid (contenuto della dose).
[4] *Trough* FEV_1: la media di due valori di FEV_1 misurati a 23 ore e 15 min e a 23 ore e 45 min dopo la dose serale.
L'obiettivo primario (*trough* FEV_1 alla settimana 26) e l'obiettivo secondario chiave (punteggio ACQ-7 alla settimana 26) erano inclusi nella strategia di test confirmatori e quindi controllati per molteplicità. Tutti gli altri obiettivi non erano parte della strategia di test confirmatori.
TR = tasso di rischio, TA = tasso annuale
qd = una volta al giorno, bid = due volte al giorno

Confronto tra Enerzair Breezhaler e la somministrazione contemporanea in aperto di salmeterolo/fluticasone + tiotropio
È stato condotto uno studio di non inferiorità (ARGON) randomizzato, parzialmente in cieco, con controllo attivo che ha confrontato Enerzair Breezhaler 114 mcg/46 mcg/136 mcg una volta al giorno (N=476) e 114 mcg/46 mcg/68 mcg una volta la giorno (N=474) con la somministrazione contemporanea di salmeterolo/fluticasone propionato 50 mcg/500 mcg due volte al giorno + tiotropio 5 mcg una volta al giorno (N=475) nel corso di 24 settimane di trattamento.

Enerzair Breezhaler ha dimostrato non inferiorità verso salmeterolo/fluticasone + tiotropio per l'obiettivo primario (variazione rispetto al basale del Questionario sulla Qualità della Vita nell'Asma [AQLQ-S]), in pazienti precedentemente sintomatici in terapia con ICS e LABA, con una differenza di 0,073 (limite di confidenza unilaterale inferiore al 97,5% [CL]: -0,027).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con indacaterolo/glicopirronio/mometasone furoato in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'asma (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo l'inalazione di Enerzair Breezhaler, il tempo mediano per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di indacaterolo, glicopirronio e mometasone furoato è stato rispettivamente di circa 15 minuti, 5 minuti e 1 ora.

In base ai dati ottenuti *in vitro*, si ritiene che la dose di ciascuno dei componenti in monoterapia distribuita nel polmone sia simile per l'associazione indacaterolo/glicopirronio/mometasone furoato e i prodotti in monoterapia. L'esposizione a indacaterolo, glicopirronio e mometasone furoato allo stato stazionario dopo inalazione dell'associazione è risultata simile all'esposizione sistemica dopo inalazione di indacaterolo maleato, glicopirronio o mometasone furoato in monoterapia.

Dopo l'inalazione dell'associazione, la biodisponibilità assoluta è stata calcolata essere circa 45% per indacaterolo, 40% per glicopirronio e meno di 10% per mometasone furoato.

Indacaterolo
Le concentrazioni di indacaterolo sono aumentate con la somministrazione monogiornaliera ripetuta. Lo stato stazionario è stato raggiunto entro 12-14 giorni. Il tasso di accumulo medio di indacaterolo, cioè l'AUC nell'intervallo di 24 ore tra le dosi al giorno 14 rispetto al giorno 1, è risultato essere compreso tra 2,9 e 3,8 con l'inalazione una volta al giorno di dosi tra 60 e 480 mcg (dose erogata). L'esposizione sistemica è il risultato dell'assorbimento composito polmonare e gastrointestinale; il 75% circa dell'esposizione sistemica deriva dall'assorbimento polmonare e il 25% circa dall'assorbimento gastrointestinale.

Glicopirronio
Dopo l'inalazione, circa il 90% dell'esposizione sistemica è dovuto all'assorbimento polmonare e il 10% all'assorbimento gastrointestinale.La biodisponibilità assoluta di glicopirronio somministrato per via orale è stata calcolata essere circa 5%.

Mometasone furoato
Le concentrazioni di mometasone furoato sono aumentate con la somministrazione monogiornaliera ripetuta attraverso l'inalatore Breezhaler. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 12 giorni. Il tasso di accumulo medio di mometasone furoato, cioè l'AUC nell'intervallo di 24 ore tra le dosi al giorno 14 rispetto al giorno 1, è risultato essere compreso tra 1,28 e 1,40 dopo inalazione una volta al giorno di dosi tra 68 e 136 mcg come parte dell'associazione indacaterolo/glicopirronio/mometasone furoato.

Dopo la somministrazione orale di mometasone furoato, la biodisponibilità sistemica assoluta del mometasone furoato è risultata essere molto bassa (<2%).

Distribuzione

Indacaterolo
Dopo infusione endovenosa, il volume di distribuzione (V_d) di indacaterolo è risultato compreso tra 2 361 e 2 557 litri, indice di un'estesa distribuzione. *In vitro*, il legame al siero umano e alle proteine plasmatiche è risultato compreso tra 94,1% e 95,3% e tra 95,1% e 96,2%, rispettivamente.

Glicopirronio
Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) di glicopirronio è stato di 83 litri e il volume di distribuzione nella fase terminale (V_z) di 376 litri. Dopo inalazione, il volume apparente di distribuzione nella fase terminale ($V_{z/F}$) è stato di 7 310 litri, il che riflette la più lenta eliminazione dopo inalazione. *In vitro*, il legame di glicopirronio alle proteine plasmatiche è stato dal 38% al 41%, a concentrazioni da 1 a10 ng/ml. Queste concentrazioni sono risultate almeno 6 volte superiori ai livelli medi di picco allo stato stazionario raggiunti nel plasma con un regime di dosaggio di 44 mcg una volta al giorno.

Mometasone furoato
Dopo somministrazione endovenosa di bolo, il V_d è 332 litri. *In vitro*, il legame alle proteine è alto per mometasone furoato: dal 98% al 99% per un intervallo di concentrazione tra 5 e 500 ng/ml.

Biotrasformazione

Indacaterolo
Dopo somministrazione orale di indacaterolo marcato in uno studio ADME (assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione) nell'uomo, il principale componente nel siero è risultato essere indacaterolo immodificato, pari a circa un terzo dell'AUC totale del farmaco nelle 24 ore. Nel siero il principale metabolita è risultato essere un derivato idrossilato. Ulteriori metaboliti di rilievo sono risultati gli O-glucuronidi fenolici di indacaterolo e indacaterolo idrossilato. Sono stati inoltre identificati come metaboliti un diastereoisomero del derivato idrossilato, un N-glucuronide di indacaterolo e prodotti C- e N-dealchilati.

Analisi *in vitro* hanno indicato che l'UGT1A1 è l'unica isoforma dell'UGT che metabolizza indacaterolo a O-glucuronide fenolico. I metaboliti ossidativi sono stati trovati dopo incubazione con CYP1A1, CYP2D6 e CYP3A4 ricombinanti. Si è concluso che il CYP3A4 è il principale isoenzima responsabile dell'idrossilazione di indacaterolo. Ulteriori analisi *in vitro* hanno indicato che indacaterolo è un substrato a bassa affinità per la pompa di efflusso P-gp.

In vitro l'isoforma UGT1A1 è il maggiore responsabile della clearance metabolica di indacaterolo. Tuttavia, come mostrato in uno studio clinico in popolazioni con diversi genotipi di UGT1A1, l'esposizione sistemica a indacaterolo non è significativamente influenzata dal genotipo UGT1A1.

Glicopirronio
Studi *in vitro* sul metabolismo hanno mostrato per glicopirronio bromuro un percorso metabolico coerente tra gli animali e l'uomo Non sono stati rilevati metaboliti umani specifici. Sono state osservate idrossilazione, con formazione di diversi metaboliti mono- e bi-idrossilati e idrolisi diretta, che conduce alla formazione di un derivato dell'acido carbossilico (M9).

Ricerche *in vitro* hanno dimostrato che isoenzimi CYP multipli contribuiscono alla biotrasformazione ossidativa di glicopirronio. L'idrolisi a M9 è probabilmente catalizzata da membri della famiglia delle colinesterasi.

Dopo inalazione, l'esposizione sistemica a M9 è stata in media dello stesso ordine di grandezza dell'esposizione al farmaco immodificato. Poiché gli studi *in vitro* non hanno mostrato metabolismo polmonare e M9 è di minore importanza nella circolazione (circa il 4% di C_{max} e AUC del farmaco immodificato) dopo somministrazione endovenosa, si ritiene che M9 si formi dalla frazione ingerita della dose di glicopirronio bromuro inalata per via orale mediante idrolisi presistemica e/o metabolismo di primo passaggio. Dopo inalazione, come dopo somministrazione endovenosa, solo quantità minime di M9 sono state trovate nelle urine (≤0,5% della dose). Dopo ripetute inalazioni, sono stati ritrovati nell'urina umana coniugati glucuronidi e/o solfati del glicopirronio pari a circa il 3% della dose.

Studi *in vitro* di inibizione hanno dimostrato che il glicopirronio bromuro non è in grado di inibire CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5, i trasportatori di efflusso MDR1, MRP2 o MXR e i trasportatori di *uptake* OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 o OCT2. Studi i*n vitro* d'induzione enzimatica non hanno evidenziato un'induzione clinicamente rilevante da parte di glicopirronio bromuro per gli isoenzimi del citocromo P450, o per l'UGT1A1 e i trasportatori MDR1 e MRP2.

Mometasone furoato
La porzione della dose inalata di mometasone furoato che è deglutita e assorbita nel tratto gastrointestinale subisce un'estesa metabolizzazione a metaboliti multipli. Nel plasma non sono rilevabili metaboliti principali. Nei microsomi del fegato dell'uomo, mometasone furoato è metabolizzato dal CYP3A4.

Eliminazione

Indacaterolo
Negli studi clinici che prevedevano la raccolta delle urine, la quantità di indacaterolo escreto immodificato attraverso le urine è stata generalmente inferiore al 2% della dose. La clearance renale di indacaterolo è stata in media compresa tra 0,46 e 1,20 litri/ora. Nel confronto con la clearance sierica compresa tra 18,8 e 23,3 litri/ora è evidente che la clearance renale svolge un ruolo minore (dal 2% al 6% circa della clearance sistemica) nell'eliminazione di indacaterolo disponibile a livello sistemico.

In uno studio di ADME nell'uomo, nel quale indacaterolo è stato somministrato oralmente, l'eliminazione fecale è risultata preponderante rispetto all'eliminazione urinaria. Indacaterolo è stato eliminato nelle feci principalmente come sostanza immodificata (54% della dose) e, in misura minore, come metabolita idrossilato (23% della dose). Il bilanciamento di massa si è completato con ≥90% della dose rilevato negli escreti.

Le concentrazioni sieriche di indacaterolo decrescono in modo multifasico, con un'emivita terminale media che varia da 45,5 a 126 ore. L'emivita effettiva, calcolata in base all'accumulo di indacaterolo dopo dosi ripetute, è risultata essere compresa tra 40 e 52 ore ed è congruente con il tempo osservato per il raggiungimento dello stato stazionario, di circa 12-14 giorni.

Glicopirronio
Dopo somministrazione endovenosa nell'uomo di glicopirronio [^{3}H]-marcato, l'eliminazione media urinaria di radioattività nelle 48 ore è risultata circa l'85% della dose. Un ulteriore 5% della dose è stato trovato nella bile. Il bilancio di massa è quindi risultato quasi completo.

L'eliminazione renale di farmaco immodificato è pari a circa il 60-70% della clearance totale del glicopirronio sistemico disponibile, mentre i processi di clearance non renale ammontano a circa il 30-40%. La clearance biliare contribuisce alla clearance non renale, ma la maggior parte della clearance non-renale si pensa sia dovuta al metabolismo.

La clearance renale media di glicopirronio oscillava tra 17,4 e 24,4 litri/ora. L'eliminazione tubulare attiva contribuisce all'eliminazione renale del glicopirronio. Fino al 20% della dose è stata ritrovata nelle urine come farmaco immodificato.

La concentrazione plasmatica di glicopirronio diminuisce in modo multifasico. L'emivita di eliminazione terminale media è stata molto più lunga dopo inalazione (da 33 a 57 ore) rispetto alla somministrazione endovenosa (6,2 ore) e orale (2,8 ore). Il modello di eliminazione suggerisce un assorbimento polmonare prolungato e/o il trasferimento di glicopirronio nella circolazione sistemica anche oltre 24 ore dopo l'inalazione.

Mometasone furoato
Dopo somministrazione endovenosa di bolo, mometasone furoato ha un'emivita di eliminazione terminale ($T_{½}$) di circa 4,5 ore. Una dose marcata inalata oralmente è escreta principalmente nelle feci (74%) e in misura inferiore nelle urine (8%).

Interazioni

La somministrazione concomitante di indacaterolo, glicopirronio e mometasone furoato per inalazione orale alle condizioni di stato stazionario non ha influenzato la farmacocinetica di alcuna delle sostanze attive.

Popolazioni speciali

Un'analisi farmacocinetica della popolazione di pazienti con asma dopo inalazione di Enerzair Breezhaler non ha indicato alcun effetto significativo dell'età, del genere, del peso, dell'esposizione al fumo, della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) valutata al basale e del FEV_1 al basale sull'esposizione sistemica a indacaterolo, glicopirronio o mometasone furoato.

Pazienti con compromissione renale
Gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di indacaterolo, glicopirronio e mometasone furoato non sono stati valutati in studi dedicati con Enerzair Breezhaler. In un'analisi farmacocinetica di popolazione, la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) non è stata una covariata statisticamente significativa per l'esposizione sistemica di indacaterolo, glicopirronio e mometasone furoato a seguito della somministrazione di Enerzair Breezhaler in pazienti con asma.

A seguito dello scarso contributo dell'eliminazione renale al processo complessivo di eliminazione di indacaterolo e mometasone furoato, gli effetti della compromissione renale sulla loro esposizione sistemica non sono stati studiati (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Il danno renale ha conseguenze sull'esposizione sistemica a glicopirronio somministrato in monoterapia. É stato osservato un moderato aumento medio dell'esposizione sistemica totale (AUC_{last}) fino a 1,4 volte nei soggetti con compromissione renale lieve e moderata e un aumento fino a 2,2 volte nei soggetti con grave compromissione renale e malattia renale allo stadio terminale Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione sul glicopirronio in pazienti asmatici dopo somministrazione di Enerzair Breezhaler, AUC_{0-24h} è rispettivamente aumentata del 27% o diminuita del 19% in pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (GFR) assoluta di 58 o 143 ml/min, rispetto a pazienti con GFR assoluta di 93 ml/min. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione sul glicopirronio in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva e compromissione renale lieve e moderata (eGFR $\geq$30 ml/min/1,73 m^2), glicopirronio può essere usato alle dosi raccomandate.

Pazienti con compromissione epatica
Gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di indacaterolo, glicopirronio e mometasone furoato dopo somministrazione di Enerzair Breezhaler non sono stati valutati in soggetti con compromissione epatica. Sono stati tuttavia condotti studi con i componenti indacaterolo e mometasone furoato in monoterapia (vedere paragrafo 4.2).

Indacaterolo
I pazienti con compromissione epatica lieve e moderata non hanno mostrato modifiche di rilievo nella C_{max} o nell'AUC di indacaterolo e il legame alle proteine non è risultato diverso tra i soggetti con compromissione epatica lieve e moderata e i soggetti sani di controllo. Non sono stati condotti studi in soggetti con compromissione epatica grave.

Glicopirronio
Non sono stati condotti studi clinici in pazienti con compromissione epatica. La clearance di glicopirronio avviene prevalentemente attraverso la circolazione sistemica mediante escrezione renale. Non si ritiene che la compromissione del metabolismo epatico di glicopirronio comporti un aumento clinicamente rilavante dell'esposizione sistemica.

Mometasone furoato
In uno studio per valutare la somministrazione di una dose singola di 400 mcg di mometasone furoato per inalazione mediante un inalatore per polvere secca a soggetti con compromissione epatica lieve (n=4), moderata (n=4), e grave (n=4) è risultato che solo 1 o 2 soggetti in ciascun gruppo hanno avuto concentrazioni plasmatiche di picco rilevabili di mometasone furoato (da 50 a 105 pcg/ml). Le concentrazioni plasmatiche di picco osservate sembrano aumentare con la gravità della compromissione epatica; tuttavia, il numero dei livelli rilevabili è stato basso (il limite inferiore di quantificazione del saggio era 50 pcg/ml).

Altre popolazioni speciali
Per indacaterolo, glicopirronio e mometasone furoato, non sono state osservate differenze importanti nell'esposizione sistemica totale (AUC) tra soggetti giapponesi e caucasici. Per altri gruppi etnici o popolazioni non sono disponibili dati farmacocinetici sufficienti. L'esposizione totale sistemica (AUC) di glicopirronio può essere fino a 1,8 volte superiore nei pazienti asmatici con basso peso corporeo (35 kg) e fino a 2,5 volte superiore nei pazienti asmatici con basso peso corporeo (35 kg) e bassa velocità di filtrazione glomerulare (GFR) assoluta (45 ml/min).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi su animali con l'associazione indacaterolo, glicopirronio e mometasone furoato. Le valutazioni non-cliniche di ciascuna monoterapia e delle associazioni indacaterolo/mometasone e indacaterolo/glicopirronio sono illustrate di seguito.

Indacaterolo

Gli effetti sul sistema cardiovascolare attribuibili alle proprietà $beta_2$-agoniste di indacaterolo comprendono tachicardia, aritmie e lesioni miocardiche nei cani. Nei roditori è stata osservata una lieve irritazione della cavità nasale e della laringe.

Gli studi di genotossicità non hanno rivelato alcun potenziale mutageno o clastogenico.

La carcinogenicità è stata valutata in uno studio a due anni nel ratto e in uno studio a sei mesi nel topo transgenico. Le aumentate incidenze di leiomioma ovarico benigno e di iperplasia focale della muscolatura liscia dell'ovaio dei ratti femmina sono coerenti con risultati simili riportati per altri agonisti $beta_2$-adrenergici. Non è stata evidenziata carcinogenicità nei topi.

Tutti questi effetti sono occorsi a esposizioni sufficientemente superiori a quelle previste nell'uomo.

A seguito della somministrazione sottocutanea in uno studio sul coniglio, gli effetti avversi dell'indacaterolo rispetto alla gravidanza e allo sviluppo embrio/fetale si sono potuti dimostrare solo a dosi oltre 500 volte superiori a quelle raggiunte a seguito dell'inalazione giornaliera di 150 mcg nell'uomo (sulla base della $AUC_{0\text{-}24\ h}$).

Sebbene in uno studio di fertilità nel ratto l'indacaterolo non abbia influenzato la performance riproduttiva generale, in uno studio peri- e post-sviluppo nel ratto si è osservata una diminuzione delle gravidanze nei cuccioli F_1 ad una esposizione 14 volte superiore rispetto all'uomo trattato con indacaterolo. L'indacaterolo non è risultato embriotossico o teratogeno nei ratti o nei conigli.

Glicopirronio

Gli effetti attribuibili alle proprietà di antagonista del recettore muscarinico di glicopirronio comprendono aumenti da lievi a moderati della frequenza cardiaca nei cani, opacità lenticolari nei ratti e modifiche reversibili associate a ridotta secrezione ghiandolare nei ratti e nei cani. Nei ratti sono stati osservati una lieve irritazione o cambiamenti adattativi del tratto respiratorio. Tutti questi effetti si sono verificati a esposizioni sufficientemente al di sopra di quelle previste nell'uomo.

Gli studi di genotossicità non hanno rivelato alcun potenziale mutageno o clastogenico per glicopirronio. Studi di carcinogenicità condotti in topi transgenici utilizzando la somministrazione orale e nei ratti utilizzando la somministrazione per inalazione non hanno mostrato evidenza di carcinogenicità.

Dopo somministrazione per inalazione, glicopirronio non è risultato teratogeno nei ratti o nei conigli. Glicopirronio e i suoi metaboliti non attraversano in modo significativo la barriera placentare di topi, conigli e cani in gravidanza. I dati pubblicati per glicopirronio negli animali non indicano problemi di tossicità riproduttiva. La fertilità e lo sviluppo pre- e post-natale nei ratti non sono stati influenzati.

Mometasone furoato

Tutti gli effetti osservati sono tipici della classe dei composti glucocorticoidi e sono correlati a effetti farmacologici esagerati dei glucocorticoidi.

Mometasone furoato non ha mostrato attività genotossica in una batteria standard di prove *in vitro* e *in vivo*.

Negli studi di carcinogenicità nei topi e nei ratti, mometasone furoato per inalazione non ha dimostrato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di tumori.

Come altri glucocorticoidi, mometasone furoato è teratogeno nei roditori e nei conigli. Gli effetti osservati sono stati ernia ombelicale nei ratti, palatoschisi nei topi e agenesia della cistifellea, ernia ombelicale e zampe frontali flesse nei conigli. Sono inoltre state osservate diminuzioni nell'aumento del peso corporeo materno, effetti sulla crescita del feto (peso del feto più basso e/o ritardo dell'ossificazione) in ratti, conigli e topi, e una riduzione del tempo di sopravvivenza dei cuccioli nei topi. Negli studi sulla funzione riproduttiva, mometasone furoato sottocutaneo a 15 mcg/kg ha prolungato la gestazione e reso difficoltoso il travaglio, con riduzione della sopravvivenza e del peso corporeo dei cuccioli.

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che il mometasone può rappresentare un rischio per le acque di superficie (vedere paragrafo 6.6).

Associazione di indacaterolo e glicopirronio

I risultati ottenuti durante gli studi preclinici di sicurezza su indacaterolo/glicopirronio sono stati coerenti con gli effetti farmacologici noti di indacaterolo o glicopirronio in monoterapia.

Gli effetti di indacaterolo/glicopirronio sulla frequenza cardiaca sono aumentati in entità e durata se confrontati con le modifiche osservate individualmente per ciascun componente in monoterapia.

Sono stati evidenziati anche accorciamenti di intervalli dell'elettrocardiogramma e riduzioni di pressione arteriosa sistolica e diastolica. Indacaterolo somministrato nei cani in monoterapia o in associazione con glicopirronio è stato associato a un'incidenza simile di lesioni miocardiche.

Associazione di indacaterolo e mometasone furoato

Durante gli studi di tossicità per inalazione a 13 settimane i risultati sono stati principalmente attribuibili al componente mometasone furoato e sono stati gli effetti farmacologici tipici dei glucocorticoidi. Gli aumenti di frequenza cardiaca associati a indacaterolo sono stati evidenti nei cani dopo la somministrazione di indacaterolo/mometasone furoato o di indacaterolo da solo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

Involucro della capsula

Ipromellosa
Inchiostro da stampa

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il corpo e il cappuccio dell'inalatore sono costituiti da acrilonitrile-butadiene-stirene, i pulsanti sono costituiti da metil metacrilato-acrilonitrile-butadiene-stirene. Gli aghi e le molle sono di acciaio inossidabile.

Blister perforato per dosi unitarie di PA/Alu/PVC - Alu. Ciascun blister contiene10 capsule rigide.

Confezione singola contenente 10 x 1, 30 x 1 o 90 x 1 capsule rigide e 1 inalatore.
Confezione contenente 30 x 1 capsule rigide, unitamente a 1 inalatore e 1 sensore.
Confezione multipla contenente 150 (15 astucci da 10 x 1) capsule rigide e 15 inalatori.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Deve essere utilizzato l'inalatore fornito con ogni nuova prescrizione. L'inalatore contenuto in ciascuna confezione deve essere eliminato dopo l'utilizzo di tutte le capsule della confezione.

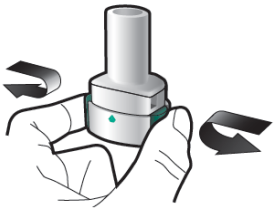
Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

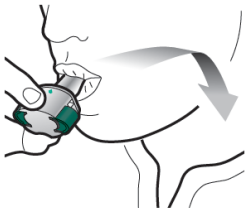
Istruzioni per la manipolazione e l'uso

Leggere completamente le **istruzioni per l'uso** prima di utilizzare Enerzair Breezhaler.

Inserire



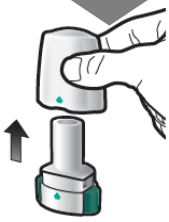
Forare e rilasciare



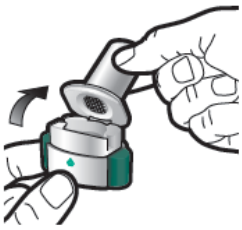
Inalare profondamente

Controllare che la capsula sia vuota

1

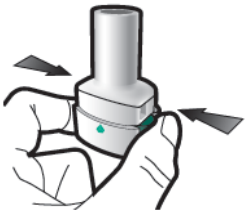


Fase 1a:
Togliere il cappuccio



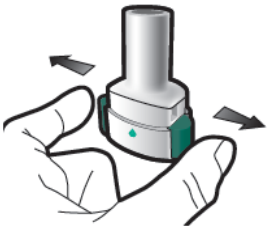
Fase 1b:
Aprire l'inalatore

2



Fase 2a:
Forare la capsula una volta
Tenere l'inalatore in posizione verticale. Forare la capsula premendo con decisione entrambi i pulsanti laterali contemporaneamente

Quando la capsula viene forata, si deve sentire un rumore.
Forare la capsula una sola volta.



Fase 2b:
Rilasciare i pulsanti laterali

3

Fase 3a:
Espirare completamente
Non soffiare nel boccaglio.

Fase 3b:
Inalare profondamente il medicinale
Tenere l'inalatore come mostrato nella figura. Portare il boccaglio alla bocca e chiudere fermamente le labbra attorno al boccaglio.
Non premere i pulsanti laterali.

Verifica

Verificare che la capsula sia vuota
Aprire l'inalatore per vedere se è rimasta polvere nella capsula.

Se è rimasta polvere nella capsula:
- chiudere l'inalatore.
- ripetere le fasi da 3a a 3d.

Con polvere **Vuota**

Fase 1c:
Estrarre la capsula
Separare uno degli alveoli dal resto del blister. Togliere la pellicola protettiva dall'alveolo ed estrarre la capsula.
Non spingere la capsula attraverso la pellicola.
Non ingerire la capsula.

Inspirare il più rapidamente e profondamente possibile. Durante l'inalazione si sentirà un ronzio. Quando si inala si può percepire il sapore del medicinale.

Fase 3c:
Trattenere il respiro
Trattenere il respiro fino a 5 secondi.

Fase 3d:
Sciacquare la bocca
Dopo ogni dose, sciacquare la bocca con acqua e sputare.

Estrarre la capsula vuota
Gettare la capsula vuota nei rifiuti domestici. Chiudere l'inalatore e rimettere il cappuccio.

Fase 1d:
Inserire la capsula
Non inserire mai la capsula direttamente nel boccaglio.

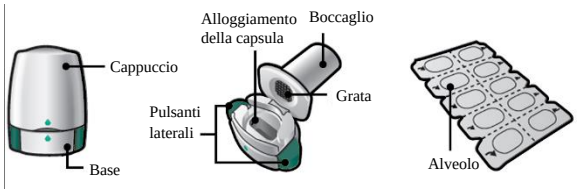
Fase 1e:
Chiudere l'inalatore

Informazioni importanti

- Le capsule di Enerzair Breezhaler devono essere sempre conservate nel blister ed essere estratte solo immediatamente prima dell'uso.
- Non spingere la capsula attraverso la pellicola per rimuoverla dal blister.
- Non ingerire la capsula.
- Non usare le capsule di Enerzair Breezhaler con alcun altro inalatore.
- Non usare l'inalatore Enerzair Breezhaler per prendere capsule di qualsiasi altro medicinale.
- Non mettere mai la capsula in bocca o nel boccaglio dell'inalatore.
- Non premere i pulsanti laterali più di una volta.
- Non soffiare nel boccaglio.
- Non premere i pulsanti laterali mentre si inala attraverso il boccaglio.
- Non maneggiare le capsule con le mani bagnate.
- Non lavare mai l'inalatore con acqua.

La confezione di Enerzair Breezhaler contiene:

- un inalatore Enerzair Breezhaler;
- uno o più blister, ciascuno contenente 10 capsule di Enerzair Breezhaler da usare con l'inalatore.



Inalatore **Base dell'inalatore** **Blister**

Domande frequenti

Perchè l'inalatore non ha fatto rumore quando ho inalato?
La capsula può incastrarsi nell'alloggiamento. Se questo succede, smuovere delicatamente la capsula picchiettando la base dell'inalatore. Inalare nuovamente il medicinale ripetendo le fasi da 3a a 3d.

Cosa devo fare se è rimasta polvere nella capsula?
Non ha preso una dose sufficiente di medicinale. Chiuda l'inalatore e ripeta le fasi da 3a a 3d.

Dopo l'inalazione ho tossito - cosa significa?
Può succedere. Fintantoché la capsula è vuota, ha preso una dose sufficiente di medicinale.

Ho sentito piccoli pezzi di capsula sulla lingua - cosa significa?
Può succedere. Non è dannoso. Le possibilità che la capsula si frantumi in piccoli pezzi aumentano se la capsula viene forata più di una volta.

Come pulire l'inalatore
Strofinare l'esterno e l'interno del boccaglio con un panno pulito, asciutto e senza pelucchi, per rimuovere qualsiasi residuo di polvere. Mantenere asciutto l'inalatore. Non lavare mai l'inalatore con acqua.

Smaltimento dell'inalatore dopo l'uso
Dopo avere utilizzato tutte le capsule, l'inalatore deve essere eliminato. Chieda al farmacista come smaltire i medicinali e gli inalatori che non utilizza più.

Per istruzioni dettagliate sull'uso del sensore e della *App*, vedere le istruzioni per l'uso fornite nella confezione del sensore e nella *App*.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1438/001-005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

03 luglio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO DELLA CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enerzair Breezhaler 114 microgrammi/46 microgrammi/136 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide
indacaterolo/glicopirronio/mometasone furoato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna dose erogata contiene 114 microgrammi di indacaterolo(come acetato), 46 microgrammi di glicopirronio (equivalenti a 58 microgrammi di glicopirronio bromuro) e 136 microgrammi di mometasone furoato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio e magnesio stearato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, capsula rigida

10 x 1 capsule + 1 inalatore
30 x 1 capsule + 1 inalatore
90 x 1 capsule + 1 inalatore

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Utilizzare solo con l'inalatore fornito con la confezione.
Non ingerire le capsule.
Uso inalatorio
Per 90 giorni di trattamento.

'Codice QR da includere'
Scansionare per ulteriori informazioni o visitare il sito: www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
L'inalatore contenuto in ciascuna confezione deve essere eliminato dopo l'utilizzo di tutte le capsule della confezione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1438/001	10 x 1 capsule + 1 inalatore
EU/1/20/1438/002	30 x 1 capsule + 1 inalatore
EU/1/20/1438/004	90 x 1 capsule + 1 inalatore

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enerzair Breezhaler

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO DELLA CONFEZIONE SINGOLA CONTENENTE IL SENSORE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enerzair Breezhaler 114 microgrammi/46 microgrammi/136 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide
indacaterolo/glicopirronio/mometasone furoato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna dose erogata contiene 114 microgrammi di indacaterolo (come acetato), 46 microgrammi di glicopirronio (equivalenti a 58 microgrammi di glicopirronio bromuro) e 136 microgrammi di mometasone furoato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio e magnesio stearato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, capsula rigida

30 x 1 capsule + 1 inalatore + 1 sensore

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Utilizzare solo con l'inalatore fornito con la confezione.
Non ingerire le capsule.
Uso inalatorio

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
L'inalatore contenuto in ciascuna confezione deve essere eliminato dopo l'utilizzo di tutte le capsule della confezione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1438/003 30 x 1 capsules + 1 inhaler + 1 sensor

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enerzair Breezhaler

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO INTERMEDIO DELLA CONFEZIONE SINGOLA CONTENENTE IL SENSORE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enerzair Breezhaler 114 microgrammi/46 microgrammi/136 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide
indacaterolo/glicopirronio/mometasone furoato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna dose erogata contiene 114 microgrammi di indacaterolo (come acetato), 46 microgrammi di glicopirronio (equivalenti a 58 microgrammi di glicopirronio bromuro) e 136 microgrammi di mometasone furoato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio e magnesio stearato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, capsula rigida

30 x 1 capsule + 1 inalatore

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Utilizzare solo con l'inalatore fornito con la confezione.
Non ingerire le capsule.
Uso inalatorio

'Codice QR da includere'
Scansionare per ulteriori informazioni o visitare il sito: www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
L'inalatore contenuto in ciascuna confezione deve essere eliminato dopo l'utilizzo di tutte le capsule della confezione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1438/003 30 x 1 capsule + 1 inalatore + 1 sensore

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enerzair Breezhaler

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enerzair Breezhaler 114 microgrammi/46 microgrammi/136 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide
indacaterolo/glicopirronio/mometasone furoato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna dose erogata contiene 114 microgrammi di indacaterolo (come acetato), 46 microgrammi di glicopirronio (equivalenti a 58 microgrammi di glicopirronio bromuro) e 136 microgrammi di mometasone furoato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio e magnesio stearato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, capsula rigida

Confezione multipla: 150 (15 astucci da 10 x 1) capsule + 15 inalatori

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Utilizzare solo con l'inalatore fornito con la confezione.
Non ingerire le capsule.
Uso inalatorio

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
L'inalatore contenuto in ciascuna confezione deve essere eliminato dopo l'utilizzo di tutte le capsule della confezione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1438/005 150 (15 astucci da 10 x 1) capsule + 15 inalatori

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enerzair Breezhaler

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO INTERMEDIO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enerzair Breezhaler 114 microgrammi/46 microgrammo/136 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide
indacaterolo/glicopirronio/mometasone furoato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna dose erogata contiene 114 microgrammi di indacaterolo (come acetato), 46 microgrammi di glicopirronio (equivalenti a 58 microgrammi di glicopirronio bromuro) e 136 microgrammi di mometasone furoato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio e magnesio stearato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, capsula rigida

10 x 1 capsule + 1 inalatore. Componente di una confezione multipla. Non vendibile singolarmente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Utilizzare solo con l'inalatore fornito con la confezione.
Non ingerire le capsule.
Uso inalatorio

'Codice QR da includere'
Scansionare per ulteriori informazioni o visitare il sito: www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
L'inalatore contenuto in ciascuna confezione deve essere eliminato dopo l'utilizzo di tutte le capsule della confezione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1438/005 150 (15 astucci da 10 x 1) capsule + 15 inalatori

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Enerzair Breezhaler

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

FACCIATA INTERNA DI

- **ASTUCCIO ESTERNO DELLA CONFEZIONE SINGOLA**
- **ASTUCCIO INTERMEDIO DELLA CONFEZIONE SINGOLA CONTENENTE IL SENSORE E**
- **ASTUCCIO INTERMEDIO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA**

1. ALTRO

1	Inserire
2	Forare e rilasciare
3	Inalare profondamente
Verifica	Controllare che la capsula sia vuota

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

FACCIATA INTERNA DELL'ASTUCCIO ESTERNO DELLA CONFEZIONE SINGOLA CONTENENTE IL SENSORE

1. ALTRO

Leggere il foglio illustrativo presente nella confezione di Enerzair Breezhaler e le istruzioni per l'uso fornite nella confezione del sensore

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enerzair Breezhaler 114 mcg/46 mcg/136 mcg polvere per inalazione
indacaterolo/glicopirronio/mometasone furoato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Solo per uso inalatorio

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Enerzair Breezhaler 114 microgrammi/46 microgrammi/136 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide
indacaterolo/glicopirronio/mometasone furoato

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Enerzair Breezhaler e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Enerzair Breezhaler
3. Come usare Enerzair Breezhaler
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Enerzair Breezhaler
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
Istruzioni per l'uso dell'inalatore Enerzair Breezhaler

1. Cos'è Enerzair Breezhaler e a cosa serve

Cos'è Enerzair Breezhaler e come funziona
Enerzair Breezhaler contiene tre principi attivi:
- indacaterolo
- glicopirronio
- mometasone furoato.

Indacaterolo e glicopirronio appartengono a un gruppo di medicinali chiamati broncodilatatori. Essi agiscono con modalità diverse per rilassare i muscoli delle piccole vie di passaggio dell'aria nei polmoni. Questo favorisce l'apertura delle vie aeree, rendendo più facile respirare. Se presi regolarmente, aiutano le piccole vie di passaggio dell'aria nei polmoni a rimanere aperte.

Il mometasone furoato appartiene a un gruppo di medicinali chiamati corticosteroidi (o steroidi). I corticosteroidi riducono il gonfiore e l'irritazione (infiammazione) delle piccole vie di passaggio dell'aria nei polmoni e in questo modo alleviano gradualmente i problemi di respirazione. I corticosteroidi aiutano anche a prevenire gli attacchi di asma.

A cosa serve Enerzair Breezhaler
Enerzair Breezhaler è usato regolarmente come trattamento dell'asma negli adulti.

L'asma è una malattia dei polmoni grave e persistente, nella quale i muscoli che circondano le piccole vie di passaggio dell'aria nei polmoni si restringono (broncocostrizione) e si infiammano. I sintomi vanno e vengono e includono respiro corto, respiro sibilante, senso di costrizione al petto e tosse.

Deve usare Enerzair Breezhaler ogni giorno e non solo quando ha problemi a respirare o altri sintomi dell'asma. Questo permetterà un adeguato controllo dell'asma. Non deve usare questo medicinale per alleviare un attacco impovviso di mancanza di respiro o di respiro sibilante.

Per qualsiasi domanda su come funziona Enerzair Breezhaler o sul perché questo medicinale le è stato prescritto, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di usare Enerzair Breezhaler

Segua attentamente tutte le istruzioni del medico.

Non usi Enerzair Breezhaler
- se è allergico a indacaterolo, al glicopirronio, al mometasone furoato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa di essere allergico, si rivolga al medico.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere **prima** di usare Enerzair Breezhaler se uno qualsiasi dei seguenti casi la riguarda:
- se ha problemi al cuore, compreso battito irregolare o veloce;
- se ha problemi alla ghiandola tiroide
- se le è stato detto che ha il diabete o livelli alti di zucchero nel sangue;
- se soffre di crisi epilettiche o convulsioni;
- se soffre di gravi problemi ai reni;
- se soffre di gravi problemi al fegato;
- se ha bassi livelli di potassio nel sangue;
- se ha una malattia degli occhi chiamata glaucoma ad angolo chiuso;
- se ha difficoltà a urinare;
- se ha la tubercolosi (TBC) polmonare, o una qualsiasi infezione in corso da tempo o non trattata.

Durante il trattamento con Enerzair Breezhaler
Smetta di usare il medicinale e richieda immediatamente assistenza medica se si manifesta uno qualsiasi dei casi seguenti:
- costrizione al torace, tosse, respiro sibilante o mancanza di respiro subito dopo l'uso di Enerzair Breezhaler (segni che il medicinale sta inaspettatamente restringendo le vie aeree, noti come broncospasmo paradosso);
- difficoltà a respirare o a deglutire, gonfiore della lingua, delle labbra o del viso, eruzione cutanea, prurito e orticaria (segni di una reazione allergica);
- dolore o fastidio agli occhi, offuscamento temporaneo della vista, aloni visivi (visione di cerchi luminosi attorno alle luci) o forme colorate accompagnati da occhi arrossati (segno di un attacco di glaucoma ad angolo chiuso).

Bambini e adolescenti
Questo medicinale non deve essere dato a bambini o adolescenti (età inferiore a 18 anni) perché non è stato studiato in questo gruppo di età.

Altri medicinali ed Enerzair Breezhaler
Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale. In particolare, informi il medico o il farmacista se sta usando:
- medicinali che diminuiscono il livello di potassio nel sangue. Questi medicinali comprendono i diuretici (che aumentano la produzione di urina e possono essere utilizzati per trattare la pressione alta, per esempio l'idroclorotiazide), altri broncodilatatori come le metilxantine usate per problemi respiratori (per esempio la teofillina) o i corticosteroidi (per esempio il prednisolone);
- antidepressivi triciclici o inibitori delle monoammino ossidasi (medicinali usati nel trattamento della depressione);
- qualsiasi medicinale che può essere simile ad Enerzair Breezhaler (contenente principi attivi simili); utilizzarli insieme può aumentare il rischio di possibili effetti indesiderati;
- medicinali chiamati beta bloccanti, utilizzati per trattare la pressione alta o altri problemi al cuore (per esempio il propranololo) o per trattare il glaucoma (per esempio il timololo);
- ketoconazolo o itraconazolo (medicinali usati per trattare infezioni da funghi);
- ritonavir, nelfinavir o cobicistat (medicinali usati per trattare infezioni da HIV).

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Il medico le dirà se può usare Enerzair Breezhaler.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È improbabile che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

Enerzair Breezhaler contiene lattosio
Questo medicinale contiene circa 25 mg di lattosio per capsula. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo consulti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Enerzair Breezhaler

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto Enerzair Breezhaler inalare
La dose abituale è l'inalazione del contenuto di una capsula ogni giorno. È sufficiente una sola inalazione al giorno. Non usi più medicinale di quanto le è stato consigliato dal medico.

Deve usare Enerzair Breezhaler ogni giorno, anche quando l'asma non le causa problemi.

Quando inalare Enerzair Breezhaler
Usi Enerzair Breezhaler ogni giorno sempre alla stessa ora. Questo l'aiuterà a controllare i sintomi durante il giorno e la notte. La aiuterà anche a ricordarsi di usarlo.

Come inalare Enerzair Breezhaler

- Enerzair Breezhaler è solo per uso inalatorio.
- In questa confezione troverà un inalatore e le capsule che contengono il medicinale. L'inalatore le consente di inalare il medicinale contenuto nella capsula. Usi le capsule solo con l'inalatore fornito in questa confezione. Le capsule devono rimanere nel blister fino al momento in cui le utilizza.
- Per aprire il blister rimuova la pellicola protettiva sollevandola, **non spinga la capsula attraverso la pellicola**.
- Quando inizia una nuova confezione, utilizzi il nuovo inalatore contenuto nella nuova confezione.
- Elimini l'inalatore contenuto in ciascuna confezione dopo l'utilizzo di tutte le capsule della confezione.
- Non ingerisca le capsule.
- **Legga le istruzioni sull'altro lato di questo foglio illustrativo per ulteriori informazioni su come utilizzare l'inalatore**.

Se la confezione contiene un sensore per Enerzair Breezhaler

- Il sensore e la *App* non sono indispensabili per prendere il medicinale. Non è necessario che il sensore sia connesso alla *App* quando prende il medicinale.
- Il medico deciderà se per lei è appropriato l'uso del sensore e della *App*.
- Il sensore elettronico per Enerzair Breezhaler, deve essere attaccato alla base dell'inalatore Enerzair Breezhaler.
- Il sensore conferma che lei ha utilizzato l'inalatore Enerzair Breezhaler registrando e controllando le attuazioni dell'inalatore e il sibilo della capsula che ruota durante l'inalazione, ma non controlla l'assunzione della dose di medicinale.
- Il sensore deve essere usato con la *App* Propeller, scaricata sullo smart phone o su un altro dispositivo idoneo. Il sensore si collega alla *App* Propeller tramite Bluetooth.
- Per ulteriori informazioni su come utilizzare il sensore di Enerzair Breezhaler e la *App*, legga le istruzioni per l'uso fornite nella confezione del sensore e nella *App*.
- Quando tutte capsule di una confezione di Enerzair Breezhaler sono state usate, trasferisca il sensore sul nuovo inalatore presente nella confezione successiva di Enerzair Breezhaler.

Se i sintomi non migliorano

Se l'asma non migliora o peggiora dopo avere iniziato a usare Enerzair Breezhaler, si rivolga al medico.

Se usa più Enerzair Breezhaler di quanto deve

Se accidentalmente ha inalato troppo medicinale, contatti immediatamente il medico o l'ospedale più vicino. Possono essere necessarie cure mediche.

Se dimentica di usare Enerzair Breezhaler

Se ha dimenticato di inalare una dose al solito orario, ne inali una il prima possibile in quello stesso giorno. Poi inali la dose successiva il giorno seguente al solito orario. Non inali due dosi nello stesso giorno.

Se smette di usare Enerzair Breezhaler

Non smetta di usare Enerzair Breezhaler senza avere consultato il medico. I sintomi dell'asma possono tornare, se smette di usarlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi
Smetta di usare Enerzair Breezhaler e richieda immediatamente assistenza medica se ha uno qualsiasi dei seguenti effetti:

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- difficoltà a respirare o a deglutire, gonfiore della lingua, delle labbra o del viso, eruzione cutanea, prurito e orticaria (segni di reazione allergica).

Altri effetti indesiderati
Altri effetti indesiderati sono compresi nell'elenco che segue. Se questi effetti indesiderati diventano gravi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- mal di gola
- naso che cola
- improvvisa difficoltà a respirare e sensazione di costrizione al petto con respiro sibilante o tosse

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- mughetto orale (segno di candidiasi). Dopo che ha terminato di prendere il medicinale, sciacqui la bocca con acqua o un colluttorio e sputi. Questo aiuterà a prevenire il mughetto.
- urgenza frequente di urinare e dolore o bruciore quando si urina (segni di infezione del tratto urinario)
- mal di testa
- battito veloce del cuore
- tosse
- alterazione della voce (raucedine)
- diarrea, crampi addominali, nausea e vomito (gastroenterite)
- dolore a muscoli, ossa o articolazioni (segni di dolore muscoloscheletrico)
- spasmo muscolare
- febbre

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100.
- bocca secca
- eruzione cutanea
- livelli elevati di zucchero nel sangue
- prurito della pelle
- difficoltà e dolore quando si urina (segno di disuria)
- offuscamento del cristallino degli occhi (segno di cataratta)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Enerzair Breezhaler

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sul blister dopo "Scad"/"EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.
- Conservi le capsule nel blister originale per proteggerle dalla luce e dall'umidità e le estragga solo al momento dell'uso.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.
- Se la confezione contiene un sensore elettronico per Enerzair Breezhaler, legga le istruzioni per l'uso fornite nella confezione del sensore per informazioni dettagliate su come conservare e smaltire il sensore.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Enerzair Breezhaler

- I principi attivi sono indacaterolo (come acetato), glicopirronio (come bromuro) e mometasone furoato. Ciascuna capsula contiene 150 microgrammi di indacaterolo (come acetato), 63 microgrammi di glicopirronio bromuro (equivalenti a 50 microgrammi di glicopirronio) e 160 microgrammi di mometasone furoato. Ciascuna dose erogata (la dose rilasciata dal boccaglio dell'inalatore) contiene 114 microgrammi di indacaterolo (come acetato), 58 microgrammi di glicopirronio bromuro (equivalenti a 46 microgrammi di glicopirronio) e 136 microgrammi di mometasone furoato.
- Gli altri ingredienti sono lattosio monoidrato e magnesio stearato (vedere "Enerzair Breezhaler contiene lattosio" al paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di Enerzair Breezhaler e contenuto della confezione

In questa confezione troverà un inalatore e capsule in blister. Alcune confezioni contengono anche un sensore. Le capsule sono trasparenti e contengono una polvere bianca. Le capsule hanno il codice del prodotto "IGM150-50-160" stampato in nero sopra due bande nere sul corpo della capula e un logo stampato in nero e circondato da una banda nera sulla testa della capsula.

Sono disponibili le seguenti confezioni:
confezione singola contenente 10 x 1, 30 x 1 or 90 x 1 capsule rigide e 1 inalatore.
confezione contenente 30 x 1 capsule rigide, 1 inalatore e 1 sensore.
confezione multipla costituita da 15 astucci, ciascuno contenente 10 x 1c apsule rigide e 1 inalatore.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Símí: +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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

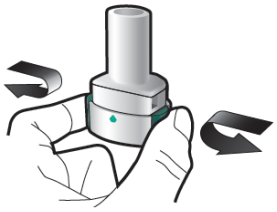
Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu

Istruzioni per l'uso di Enerzair Breezhaler

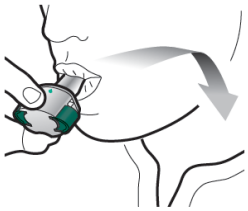
Prima di utilizzare l'inalatore Enerzair Breezhaler legga completamente le istruzioni per l'uso. Queste istruzioni sono disponibili anche scansionando il codice QR o visitando il sito: www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

"QR code da includere"

Inserire



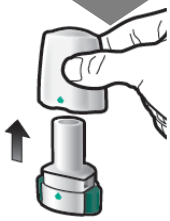
Forare e rilasciare



Inalare profondamente

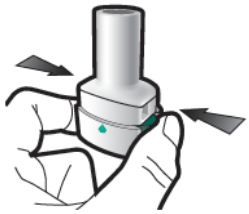
Controllare che la capsula sia vuota

1



Fase 1a:
Togliere il cappuccio

2



Fase 2a:
Forare la capsula una volta
Tenere l'inalatore in posizione verticale. Forare la capsula premendo con decisione entrambi i pulsanti laterali contemporaneamente

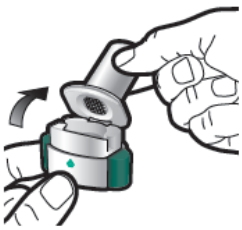
3

Fase 3a:
Espirare completamente
Non soffiare nel boccaglio.

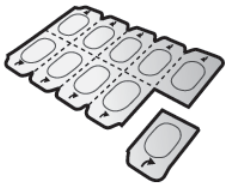
Verifica

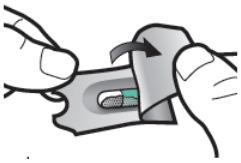
Verificare che la capsula sia vuota
Aprire l'inalatore per vedere se è rimasta polvere nella capsula.

Se è rimasta polvere nella capsula:
- chiudere l'inalatore.
- ripetere le fasi da 3a a 3d.



Fase 1b:
Aprire l'inalatore





Fase 1c:
Estrarre la capsula
Separare uno degli alveoli dal resto del blister.
Togliere la pellicola protettiva dall'alveolo ed estrarre la capsula.
Non spingere la capsula attraverso la pellicola.
Non ingerire la capsula**.**

Quando la capsula viene forata, si deve sentire un rumore.
Forare la capsula una sola volta.

Fase 2b:
Rilasciare i pulsanti laterali

Fase 3b:
Inalare profondamente il medicinale
Tenere l'inalatore come mostrato nella figura.
Portare il boccaglio alla bocca e chiudere fermamente le labbra attorno al boccaglio.
Non premere i pulsanti laterali.
Inspirare il più rapidamente e profondamente possibile.
Durante l'inalazione si sentirà un ronzio.
Quando si inala si può percepire il sapore del medicinale.

Fase 3c:
Trattenere il respiro
Trattenere il respiro fino a 5 secondi.

Fase 3d:
Sciacquare la bocca
Dopo ogni dose, sciacquare la bocca con acqua e sputare.

Con polvere **Vuota**

Estrarre la capsula vuota
Gettare la capsula vuota nei rifiuti domestici.
Chiudere l'inalatore e rimettere il cappuccio.

Fase 1d:
Inserire la capsula
Non inserire mai la capsula direttamente nel boccaglio.

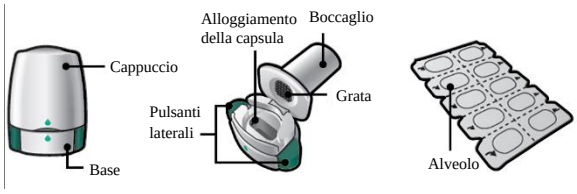
Fase 1e:
Chiudere l'inalatore

Informazioni importanti

- Le capsule di Enerzair Breezhaler devono essere sempre conservate nel blister ed essere estratte solo immediatamente prima dell'uso.
- Non spingere la capsula attraverso la pellicola per rimuoverla dal blister.
- Non ingerire la capsula.
- Non usare le capsule di Enerzair Breezhaler con alcun altro inalatore.
- Non usare l'inalatore Enerzair Breezhaler per prendere capsule di qualsiasi altro medicinale.
- Non mettere mai la capsula in bocca o nel boccaglio dell'inalatore.
- Non premere i pulsanti laterali più di una volta.
- Non soffiare nel boccaglio.
- Non premere i pulsanti laterali mentre si inala attraverso il boccaglio.
- Non maneggiare le capsule con le mani bagnate.
- Non lavare mai l'inalatore con acqua.

La confezione di Enerzair Breezhaler contiene:

- un inalatore Enerzair Breezhaler;
- uno o più blister, ciascuno contenente 10 capsule di Enerzair Breezhaler da usare con l'inalatore.



Inalatore **Base dell'inalatore** **Blister**

Domande frequenti

Perchè l'inalatore non ha fatto rumore quando ho inalato?
La capsula può incastrarsi nell'alloggiamento. Se questo succede, smuovere delicatamente la capsula picchiettando la base dell'inalatore. Inalare nuovamente il medicinale ripetendo le fasi da 3a a 3d.

Cosa devo fare se è rimasta polvere nella capsula?
Non ha preso una dose sufficiente di medicinale. Chiuda l'inalatore e ripeta le fasi da 3a a 3d.

Dopo l'inalazione ho tossito - cosa significa?
Può succedere. Fintantoché la capsula è vuota, ha preso una dose sufficiente di medicinale.

Ho sentito piccoli pezzi di capsula sulla lingua - cosa significa?
Può succedere. Non è dannoso. Le possibilità che la capsula si frantumi in piccoli pezzi aumentano se la capsula viene forata più di una volta.

Come pulire l'inalatore
Strofinare l'esterno e l'interno del boccaglio con un panno pulito, asciutto e senza pelucchi, per rimuovere qualsiasi residuo di polvere. Mantenere asciutto l'inalatore. Non lavare mai l'inalatore con acqua.

Smaltimento dell'inalatore dopo l'uso
Dopo avere utilizzato tutte le capsule, l'inalatore deve essere eliminato.Chieda al farmacista come smaltire i medicinali e gli inalatori che non utilizza più.