

ANNES I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramma/43 mikrogramma trab li jittiehed man-nifs, kapsuli iebsa

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha 143 mikrogramma ta' indacaterol maleate ekwivalenti għal 110 mikrogrammi ta' indacaterol u 63 mikrogramma ta' glycopyrronium bromide ekwivalenti għal 50 mikrogramma ta' glycopyrronium.

Kull doża meħuda (id-doża li thalli l-bokkin tal-*inhaler*) fiha 110 mikrogrammi ta' indacaterol maleate ekwivalenti għal 85 mikrogramma ta' indacaterol u 54 mikrogramma ta' glycopyrronium bromide ekwivalenti għal 43 mikrogramma ta' glycopyrronium.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull kapsula fiha 23.5 mg lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab li jittiehed man-nifs, kapsula iebsa (trab li jittiehed man-nifs).

Il-kapsuli għandhom tapp isfar trasparenti u qafas trasparenti natural u għandhom trab minn abjad għal kważi abjad u għandhom il-kodiċi tal-prodott "IGP11050" stampat bil-blu taħt żewġ strixxi blu fuq il-qafas u l-marka tal-kumpanija (*l*) stampata bl-iswed fuq it-tapp.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xoterna Breezhaler hu indikat bħala trattament bronkodilatatur ta' manutenzjoni biex iserrah lil pazjenti adulti b'mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD) mis-sintomi.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata hija ta' kapsula waħda kuljum, fejn il-kontenut jittiehed man-nifs billi jintuża l-*inhaler* Xoterna Breezhaler.

Hu rrakkomandat li Xoterna Breezhaler jittiehed kuljum, fl-istess hin tal-ġurnata. Jekk tinqabeż xi doża, għandha tittiehed kemm jista' jkun malajr dakinhar stess. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa biex ma jiħdux aktar minn doża waħda kuljum.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

Xoterna Breezhaler jista' jintuża skont id-doża rrakkomandata f'pazjenti anzjani (minn 75 sena 'l fuq).

Indeboliment tal-kliwi

Xoterna Breezhaler jista' jintuża skont id-doża rrakkomandata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi bejn hafif u moderat. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi gravi jew li jinsabu fl-aħħar stadju tal-marda

tagħhom tal-kliwi u li jenhtiegu dijaliżi, dan għandu jintuża biss jekk il-benefiċċji mistennija jegħlbu r-riskju li jista' jkun hemm (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Xoterna Breezhaler jista' jintuża skont id-dożi rrakkomandati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied bejn hafif u moderat. Ma teżisti l-ebda informazzjoni dwar l-użu ta' Xoterna Breezhaler f'pazjenti b'indeboliment epatiku gravi, għaldaqstant wiehed għandu joqgħod attent fil-każ ta' dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu relevanti ta' Xoterna Breezhaler fil-popolazzjoni pedjatrika (taht it-18-il sena) fl-indikazzjoni ta' COPD. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xoterna Breezhaler fit-tfal ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Biex jittiehed man-nifs biss. Il-kapsuli m'għandhomx jinbelgħu.

Il-kapsuli għandhom jittiehdu biss billi jintuża l-*inhaler* Xoterna Breezhaler (ara sezzjoni 6.6). Għandu jintuża l-*inhaler* ipprovdut ma' kull riċetta ġdida.

Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa tajjeb kif jużaw il-prodott mediċinali. Wiehed għandu jistaqsi lil dawk il-pazjenti li ma jkollhomx titjib fit-teħid tan-nifs jekk kenux qed jibilgħu l-prodott mediċinali minflok jehduha man-nifs.

Għal istruzzjonijiet fuq l-użu tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Xoterna Breezhaler m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li fihom agonisti beta-adrenerġiċi oħrajn b'azzjoni fit-tul jew antagonisti muskariniċi b'azzjoni fit-tul, il-gruppi farmakoterapewtiċi li jagħmlu parti minnhom il-komponenti ta' Xoterna Breezhaler (ara sezzjoni 4.5).

Ażma

Xoterna Breezhaler m'għandux jintuża għat-trattament tal-ażma minhabba n-nuqqas ta' informazzjoni dwar din l-indikazzjoni.

L-agonisti beta₂-adrenerġiċi jistgħu jżidu r-riskju ta' episodji avversi serji relatati mal-ażma, inkluż imwiet minhabba l-ażma, meta jintużaw għat-trattament tal-ażma.

Mhux biex jintuża f'każ gravi

Xoterna Breezhaler mhuwiex indikat sabiex jikkura episodji gravi ta' spażmi fil-bronki.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet immedjati ta' sensittività eċċessiva ġew irrappurtati wara l-ġoti ta' indacaterol jew glycopyrronium, li huma s-sustanzi attivi ta' Xoterna Breezhaler. Jekk isehħu sinjali li jissuġġerixxu reazzjonijiet allergiċi, b'mod partikolari angjoedima (diffikultajiet biex tieħu n-nifs jew biex tibra', nefha tal-ilsien, tax-xufftejn u tal-wieċ) urtikarja jew raxx, it-trattament għandu jitwaqqaf minnufih u għandha tinbeda terapija alternattiva.

Spazmi paradossali tal-bronki

L-ghoti ta' Xoterna Breezhaler, jista' jirrizulta f'spazmi paradossali li jistgħu jkunu ta' theddida għall-hajja. F'każ li jsehh dan, it-trattament għandu jitwaqqaf minnufih u jinbidel ma' terapija oħra stabbilita.

Effett antikolinergiku b'rabta ma' glycopyrronium

Glawkoma tal-angolu dejjaq

Ma teżistix dejta disponibbli dwar pazjenti bi glawkoma tal-angolu dejjaq, għaldaqstant Xoterna Breezhaler għandu jintuża b'kawtela ma' dawn il-pazjenti.

Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi ta' glawkoma b'angolu dejjaq u għandhom ikunu mgħarrfa sabiex jieqfu jieħdu Xoterna Breezhaler kemm-il darba jiżviluppa xi wiehed minn dawn is-sinjali jew sintomi.

Retenzjoni tal-awrina

Ma teżistix dejta disponibbli dwar pazjenti b'retenzjoni tal-awrina, għaldaqstant Xoterna Breezhaler għandu jintuża b'kawtela ma' dawn il-pazjenti.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Kien hemm żieda moderata fil-medja tal-espożizzjoni sistemika totali (AUC_{last}) għal glycopyrronium sa 1.4 drabi f'suġġetti b'indeboliment tal-kliwi hafif u moderat u sa 2.2 drabi f'suġġetti b'indeboliment tal-kliwi gravi u li jinsabu fl-aħħar stadju tal-mard tal-kliwi. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi gravi (rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata taħt it-30 ml/min/1.73 m²), inkluż dawk li jinsabu fl-aħħar stadju tal-marda tagħhom tal-kliwi u li jehtieġu dijalizi, Xoterna Breezhaler għandu jintuża biss jekk il-benefiċċji mistennija jegħlbu r-riskju li jista' jkun hemm (ara sezzjoni 5.2). Dawn il-pazjenti għandhom ikunu osservati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi li jista' jkun hemm.

Effetti kardjovaskulari

Xoterna Breezhaler għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'disturbi kardjovaskulari (mard tal-arterja koronarja, infart mijokardjaku akut, aritmija kardijaka, pressjoni għolja).

L-agonisti beta₂-adrenerġiċi jistgħu jwasslu għal effetti kardjovaskulari sinifikanti klinikament f'uħud mill-pazjenti billi jkun hemm żieda fir-rata tal-polz, fil-pressjoni tad-demem, u/jew f'sintomi oħra. F'każ li jkun hemm dawn l-effetti b'dan il-prodott mediċinali, jista' jkun hemm il-bżonn li titwaqqaf il-kura. Barra minn hekk, kien irrappurtat li l-agonisti beta-adrenerġiċi jipproduċu tibdiliet elettrokardjografici (ECG), bħalma huma l-iċċattjar tal-mewġa T, it-titwil tal-intervall QT u d-depressjoni tas-segment ST, minkejja li l-effett kliniku ta' dawn l-osservazzjonijiet mhuwiex magħruf. Għaldaqstant, l-agonisti beta₂-adrenerġiċi li jdumu attivi (LABA) jew prodotti kkombinati li fihom LABA bħal Xoterna Breezhaler għandhom jintużaw b'għaqal f'pazjenti b'titwil magħruf jew issuspettat tal-intervall QT jew ittrattati bi prodotti mediċinali li jaffettwaw l-intervall QT.

Pazjenti b'mard tal-qalb iskemiku instabbli, insuffiċjenza tal-ventrikolu tax-xellug, storja ta' infart mijokardjaku, aritmija (mhux inkluża fibrillazzjoni atrijsali kronika stabbli), storja ta' QT twil jew li l-QTc tagħhom (metodu ta' Fridericia) kien imtawwal (>450 ms) kienu esklużi mill-provi kliniċi, u għalhekk m'hemmx esperjenza f'dawn il-gruppi ta' pazjenti. Xoterna Breezhaler għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-gruppi ta' pazjenti.

Ipokalemija

L-agonisti beta₂-adrenerġiċi jistgħu jikkawżaw ipokalemija qawwija f'uħud mill-pazjenti, li kapaċi tikkawża effetti kardjovaskulari avversi. It-tnaqqis fil-potassju tas-serum normalment jgħaddi waħdu, u ma jehtieġx xi supplimenti. F'pazjenti b'COPD gravi, l-ipossija u l-ghoti ta' kura oħra fl-istess hin

jistgħu jwasslu għal ipokalmija u li tagħmilhom aktar suxxettibbli għal aritmija kardijaka (ara sezzjoni 4.5).

Fi studji kliniċi dwar Xoterna Breezhaler ma dehrux effetti rilevanti klinikament ta' ipokalmija meta mogħti skont id-doża terapewtika rrakkomandata (ara sezzjoni 5.1).

Iperglicemija

Meta jittieħdu man-nifs doži eċċessivi ta' agonisti beta₂-adrenergici, dan jista' jwassal biex jogħla l-glukosju tal-plażma. Malli tinbeda l-kura b'Xoterna Breezhaler wiehed għandu josserva aktar mill-qrib il-glukosju tal-plażma f'pazjenti dijabetiċi.

Waqt studji kliniċi fit-tul, aktar pazjenti mogħtija Xoterna Breezhaler kellhom tibdil notevoli klinikament fil-livell tal-glukosju (4.9%) fid-demem skont id-doża rrakkomandata milli meta ngħata l-placebo (2.7%). Xoterna Breezhaler ma ġiex mistharregħ f'pazjenti b'dijabete mellitus mhux ikkontrollata kif jixraq, għaldaqstant hu ssuġġerit li f'dawn il-pazjenti jintuza b'kawtela u jsir monitoraġġ xieraq.

Disturbi ġenerali

Xoterna Breezhaler għandu jintuza b'kawtela f'pazjenti b'disturbi konvulżivi jew tirotossikozi, u f'pazjenti li jirrispondu b'mod mhux tas-soltu għall-agonisti beta₂-adrenergici.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

L-użu flimkien ta' indacaterol u glycopyrronium meħuda mill-halq, biż-żewġ sustanzi attivi fi stat fiss, ma affettwax il-farmakokinetiċi ta' xi wiehed mis-sustanzi attivi.

Ma sarux studji speċifiċi interattivi b'Xoterna Breezhaler. It-tagħrif dwar il-potenzjal ta' interazzjonijiet jissejjes fuq il-potenzjal ta' kull wiehed miż-żewġ sustanzi attivi tiegħu.

Mhuwiex irrakkomandat l-użu flimkien

Imblukkaturi beta-adrenergici

L-imblukkaturi beta-adrenergici jistgħu jdgħajfu jew jantagonizzaw l-effett tal-agonisti beta₂-adrenergici. Għaldaqstant Xoterna Breezhaler m'għandux jingħata flimkien ma' imblukkaturi beta-adrenergici (inkluż qtar għall-ġhajnejn) sakemm m'hemmx raġunijiet konvinċenti għal dan. Meta jkun meħtieġ, għandha tingħata preferenza lill-imblukkaturi beta-adrenergici kardjoselettivi, avolja dawn għandhom jingħataw b'kawtela.

Antikolinerġici

L-ġhoti flimkien ta' Xoterna Breezhaler ma' prodotti mediċinali ohrajn li fihom antikolinerġici ma ġiex studjat u għalhekk mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Simpatomimetiċi

L-ġhoti flimkien ma' simpatomimetiċi ohrajn (wahedhom jew inkella bħala parti minn terapija kkombinata) jista' jżid fil-qawwa l-episodji avversi ta' indacaterol (ara sezzjoni 4.4.).

Attenzjoni meta jinghata flimkien ma' mediċini oħrajn

Kura għall-ipokalimja

Meta mal-kura għall-ipokalimja jinghataw derivattivi ta' methylxanthine, sterojdi, jew diuretiċi li ma jhallux il-potassju joħroġ fl-awrina jista' jwassal biex tiżdied il-qawwa tal-effett ipokalimiku tal-agonisti beta₂-adrenerġiċi, għaldaqstant użah b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

X'għandu jitqies meta jinghata flimkien ma' mediċini oħrajn

Interazzjonijiet metabolici u oħrajn dipendenti fuq it-trasportaturi

L-inibizzjoni tal-kontributori ewlenin fit-tnehhija tal-indacaterol, is-CYP3A4 u l-P-glikoproteina (P-gp) tgħolli sa darbtejn l-espożizzjoni sistemika tal-indacaterol. Iż-żidiet tal-espożizzjoni minhabba interazzjonijiet ma jqanqalx biża' ta' xi perikli skont l-esperjenza miksuba fejn tidhol is-sigurtà tal-kura mogħtija b'indacaterol waqt studji kliniċi li damu għaddejjin sa sena u li matulhom inghataw dożi sa darbtejn l-oġġla doża ta' indacaterol irrakkomandata.

Cimetidine jew inibituri oħrajn tat-trasport ta' cation organiku

Fi studju klinku fost voluntiera b'saħħithom, cimetidine, inibitur tat-trasport ta' cations organiċi li hu maħsub li għandhom sehem fl-eskrezzjoni ta' glycopyrronium mill-kliewi, zied l-espożizzjoni totali (AUC) għal glycopyrronium bi 22% u naqqas it-tnehhija tiegħu mill-kliewi bi 23%. Skont id-daqs ta' dawn it-tibdiliet, mhux mistenni li jkun hemm interazzjonijiet ma' mediċini oħrajn b'relevanza klinika meta glycopyrronium jinghata flimkien ma' cimetidine jew inibituri oħrajn ta' trasport ta' cations organiċi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed disponibbli dwar l-użu ta' Xoterna Breezhaler waqt it-tqala. Studji f'annimali ma wrewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva waqt espożizzjonijiet relevanti klinikament (ara sezzjoni 5.3).

Indacaterol jista' jwaqqaf il-ħlas minhabba li għandu effett rilassanti fuq il-muskolu lixx tal-utru. Għaldaqstant, Xoterna Breezhaler għandu jintuża biss waqt it-tqala kemm-il darba l-benefiċċji mistennija jisbqu r-riskji li jista' jkun hemm.

Treddigh

Mhux magħruf jekk indacaterol, glycopyrronium u l-metaboliti tagħhom jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakokinetika/tossikoloġika wriet l-eliminazzjoni ta' indacaterol, glycopyrronium u l-metaboliti tagħhom tal-ħalib ta' firien ireddgħu. L-użu ta' Xoterna Breezhaler minn nisa jreddgħu għandu jitqies biss jekk il-benefiċċju mistenni għall-mara hu akbar minn kull possibbiltà ta' riskju għat-tarbija (ara sezzjoni 5.3).

Fertilità

Studji dwar ir-riproduzzjoni u informazzjoni oħra fl-annimali ma jurux xi inkwiet dwar il-fertilità kemm fl-irġiel kif ukoll fin-nisa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Dan il-prodott mediċinali m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, l-okkorrenza ta' sturdament tista' tinfluwenza l-hila biex issuq u thaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Il-preżentazzjoni tal-profil ta' sigurtà tisseejes fuq l-esperjenza ta' Xoterna Breezhaler u s-sustanzi attivi individwali.

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-esperjenza dwar is-sigurtà ta' Xoterna Breezhaler kienet tinkludi l-espożizzjoni sa 15-il xahar għad-doża terapewtika rrakkomandata.

Xoterna Breezhaler wera reazzjonijiet avversi simili għall-komponenti individwali. Peress li fih indacaterol u glycopyrronium, bit-tahlita jistgħu jkunu mistennija it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' kull wiehed minn dawn il-komponenti.

Il-profil ta' sigurtà hu kkaratterizzat b'sintomi antikolinergici u beta-adrenergici tipiċi b'rabta mal-komponenti individwali tal-kombinazzjoni. Reazzjonijiet avversi oħrajn l-aktar komuni marbuta mal-prodott medikinali (mill-inqas 3% tal-pazjenti għal Xoterna Breezhaler u wkoll akbar minn tal-placebo) kienu s-sogħla, n-nażofaringite u l-uġiġħ ta' ras.

Sommarju ttabulat ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi osservati matul il-provi klinici u minn sorsi ta' wara t-tqegħid fis-suq qed jitniżżlu skont is-sistema ta' klassifika tal-organi fid-databa MedDRA (Tabella 1). F'kull sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi qed jidhru skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti jidhru l-ewwel. F'kull gabra ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Barra minn hekk, il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa tisseejes fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi	Kategorija tal-frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju	Komuni ħafna
Nażofaringite	Komuni
Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Komuni
Sinużite	Komuni
Rinite	Komuni
Disturbi fis-sistema immune	
Sensittività eċċessiva	Komuni
Anġjoedima ²	Mhux komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Iperglicemija u dijabete mellitus	Komuni
Disturbi psikjatriċi	
Nuqqas ta' rqad	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	
Sturdament	Komuni
Uġiġħ ta' ras	Komuni
Paraesteżija	Rari
Disturbi fl-ghajnejn	
Glawkoma ¹	Mhux komuni

Disturbi fil-qalb	
Mard iskemiku tal-qalb	Mhux komuni
Fibrillazzjoni atrijali	Mhux komuni
Takikardija	Mhux komuni
Palpitazzjonijiet	Mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Soghla	Komuni
Ugħigh orofaringeali li jinkludi irritazzjoni tal-griżmejn	Komuni
Spažmi paradossali fil-bronki	Mhux komuni
Disfonja ²	Mhux komuni
Epistassi	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali	
Dispepsja	Komuni
Thassir tas-snien	Komuni
Gastroenterite	Mhux komuni
Ħalq xott	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Ħakk/raxx	Mhux komuni
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Ugħigh muskuluskelettriku	Mhux komuni
Spažmi fil-muskoli	Mhux komuni
Mijaġġija	Mhux komuni
Ugħigh fl-estremijiet	Mhux komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria	
Ostruzzjoni tal-bużżeġa tal-awrina u retenzjoni tal-awrina	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Deni ¹	Komuni
Ugħigh fis-sider	Komuni
Edima periferali	Mhux komuni
Għeja	Mhux komuni

¹ Reazzjoni avversa li dehret b'Xoterna Breezhaler imma mhux bil-komponenti individwali.

² Rapporti riċevuti minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq; madankollu, il-frekwenzi huma ikkalkulati abażi ta' dejta minn provi kliniċi.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Is-soghla kienet komuni, imma normalment ħafifa bħala intensità.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar doża eċċessiva klinikament rilevanti b'Xoterna Breezhaler.

Doża eċċessiva tista' twassal sabiex l-effetti tipiċi tal-istimulanti beta₂-adrenerġiċi jkunu esagerati, jiġifieri takikardija, tregħid, palpitazzjonijiet, ugħigh ta' ras, dardir, rimettar, sturdament, aritmija ventrikulari, aċidożi metabolika, ipokaliemja u ipergliċemija jew tista' tinduċi effetti antikolinergici bħal zieda fil-pressjoni ta' ġewwa l-għajn (li tikkawża ugħigh, disturbi fil-vista jew ħmura fil-għajn), stitikezza jew diffikultajiet biex titbattal. Għandha tingħata kura supportiva u sintomatika. F'każijiet

gravi, il-pazjenti għandhom jiddaħħlu l-isptar. Jista' jkun ikkunsidrat l-użu ta' imblukkaturi beta kardjoselettivi għall-kura ta' effetti beta₂-adrenerġiċi, imma biss taħt is-superviżjoni ta' tabib u b'kawtela kbira minhabba li l-użu ta' imblukkaturi beta-adrenerġiċi jistgħu jwasslu għal spażmi fil-bronki.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini għal mard li jdejjaq il-passaġġi tal-arja, adrenerġiċi flimkien ma' antikolinerġiċi, Kodiċi ATC: R03AL04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Xoterna Breezhaler

Meta indacaterol u glycopyrronium jingħataw flimkien f'Xoterna Breezhaler, dawn jipprovdu effikaċja miżjuda minhabba l- mod differenti tagħhom ta' azzjoni mmirata lejn riċetturi u mogħdijiet differenti sabiex jinkiseb rilassament tal-muskoli lixxi. Minhabba d-differenza fid-densità ta' beta₂-adrenoċetturi u M3-riċetturi fil-passaġġi tal-arja ċentrali kontra daww periferali, il-beta₂-agonisti għandhom ikunu aktar effettivi biex jirrilassaw il-passaġġi tal-arja periferali, filwaqt li kompost antikolinerġiku jista' jkun aktar effettiv fil-passaġġi tal-arja ċentrali. Għaldaqstant għal dilatazzjoni tal-bronki fil-passaġġi tal-arja periferali u ċentrali tal-pulmun tal-bniedem tahlita ta' beta₂-adrenerġiċi u agonisti u antagonist muskariniku tista' tkun ta' benefiċċju.

Indacaterol

Indacaterol hu beta₂-adrenerġiku b'azzjoni fit-tul biex jingħata darba kuljum. L-effetti farmakoloġiċi tal-agonisti beta₂-adrenoriċetturi, inkluż ta' indacaterol, huma sa ċertu punt attribwiti lill-istimulazzjoni tal-adenyl cyclase intracellulari, l-enzima li tikkatalizza l-bidla tal-adenosina trifosfat (ATP) f'adenosina monofosfat-3', 5' ċikliku (AMP ċikliku). Żieda fil-livelli tal-AMP ċikliku tikkawża rilassament tal-muskolu lixx tal-bronki. Studji *in vitro* wrew li l-indacaterol għandu attività agonista għar-riċetturi-beta₂ ħafna drabi aktar meta mqabbla mar-riċetturi-beta₁ u beta₃.

Meta jittiehed man-nifs, indacaterol jaħdem lokalment fil-pulmun bħala bronkodilatatorju. Indacaterol huwa agonist parzjali għar-riċettur beta₂-adrenerġiku b'qawwa nanomolari.

Minkejja li r-riċetturi-beta₂-adrenerġiċi huma r-riċetturi adrenerġiċi predominanti fil-muskolu lixx tal-bronki u r-riċetturi-beta₁-adrenerġiċi huma r-riċetturi predominanti fil-qalb tal-bniedem, hemm ukoll riċetturi beta₂-adrenerġiċi fil-qalb tal-bniedem li jiffurmaw bejn 10 u 50% tar-riċetturi adrenerġiċi kollha. Il-preżenza tagħhom fil-qalb iżżid il-possibbiltà li anke agonisti beta₂-adrenerġiċi mill-aktar selettivi jaf ikollhom effetti fuq il-qalb.

Glycopyrronium

Glycopyrronium hu antagonist tar-riċettur muskariniku li jittiehed man-nifs u li jaħdem fit-tul (antikolinerġiku) għat-trattament bronkodilatatur ta' manutenzjoni ta' COPD li jintuża darba kuljum. In-nervi parasimpatetiċi huma l-mogħdija bronkokostruttiva newrali magħgura fil-passaġġi tal-arja, u t-ton kolinerġiku hu l-komponent ewlieni reversibbli li jimblokka l-influss tal-arja f'COPD. Glycopyrronium jaħdem billi jimblokka l-azzjoni bronkokostruttrici ta' acetylcholine fuq iċ-ċelloli tal-muskoli lixxi tal-passaġġ tal-arja, u għalhekk idejjaq il-passaġġi tal-arja.

Glycopyrronium bromide hu antagonist tar-riċettur muskariniku b'affinità għolja. Intweriet selettività ta' aktar minn 4 darbiet għar-riċetturi umani M3 fuq ir-riċettur uman M2 permezz ta' studji ta' rbit ma' radioligand.

Effetti farmakodinamici

Il-kombinazzjoni ta' indacaterol u glycopyrronium f' Xoterna Breezhaler uriet bidu qawwi u malajr tal-azzjoni fi żmien 5 minuti mill-ghoti tad-doża. L-effett baqa' kostanti matul l-24 siegħa shaħ wara li nghatat id-doża.

L-effett medju fuq il-bronkodilatatur minn sensiela ta' kejl tal-FEV₁ tul 24 siegħa kien ta' 320 ml wara 26 ġimgħa ta' trattament. L-effett kien haħna akbar għal Xoterna Breezhaler, meta mqabbel ma' indacaterol, glycopyrronium jew tiotropium waħedhom (differenza ta' 110 ml, għal kull tqabbila).

Ma kienx hemm evidenza ta' tachyphylaxis minħabba Xoterna Breezhaler matul iż-żmien imqabbel mal-placebo jew il-komponenti monoterapewtiċi tiegħu.

Effetti fuq ir-rata tal-qalb

L-effetti fuq ir-rata tal-qalb f'voluntiera b'saħħithom kienu investigati wara doża singola ta' 4 darbiet id-doża terapewtika rrakkomandata ta' Xoterna Breezhaler mogħti f' doża mqassma f' 4 stadji kull wieħed imbiegħed mill-ieħor b'siegħa u mqabbel mal-effetti tal-placebo, indacaterol, glycopyrronium u salmeterol.

L-akbar żieda skont il-hin tar-rata tal-qalb imqabbla mal-placebo kienet ta' +5.69 bpm (90% CI [2.71, 8.66]), l-akbar tnaqqis kien ta' -2.51 bpm (90% CI [-5.48, 0.47]). Kollox ma' kollox l-effett fuq ir-rata tal-qalb maż-żmien ma weriex effett farmakodinamiku konsistenti għal Xoterna Breezhaler.

Sar sħarriġ tar-rata tal-qalb f'pazjenti b'COPD b'livelli ta' doża sopraterapewtika. Ma kienx hemm effetti rilevanti ta' Xoterna Breezhaler fuq il-medja tar-rata tal-qalb fuq medda ta' 24 siegħa u r-rata tal-qalb evalwata wara 30 minuta, 4 sigħat u 24 siegħa.

L-intervall tal-QT

Studju mirqum tal-QT (TQT) f'voluntiera b'saħħithom b'doži għoljin ta' indacaterol meħud man-nifs (sa darbtejn id-doża terapewtika massima rrakkomandata) ma wrietx effett rilevanti klinikament fuq l-intervall tal-QT. Bl-istess mod, fil-każ ta' glycopyrronium ma kienx hemm titwil tal-QT fi studju tat-TQT wara li doża meħuda man-nifs 8 darbiet aktar id-doża terapewtika rrakkomandata.

L-effetti ta' Xoterna Breezhaler fuq l-intervall tal-QT_c kien mistħarregħ fost voluntiera b'saħħithom wara li haħdu man-nifs Xoterna Breezhaler sa 4 darbiet aktar id-doża terapewtika rrakkomandata mqassma f' 4 stadji kull wieħed imbiegħed mill-ieħor b'siegħa. L-akbar differenza fil-hin mqabbel mal-placebo kien ta' 4.62 ms (90% CI 0.40, 8.85 ms), l-akbar tnaqqis fil-hin imqabbel kien ta' -2.71 ms (90% CI -6.97, 1.54 ms), li juri li Xoterna Breezhaler ma kellu l-ebda impatt rilevanti fuq l-intervall tal-QT, kif kien mistenni minħabba l-proprietajiet tal-komponenti tiegħu.

Fost pazjenti b'COPD, doži supraterapewtiċi ta' bejn 116-il mikrogramma/86 mikrogramma u 464 mikrogramma/86 mikrogramma ta' Xoterna Breezhaler urew proporzjon oghla ta' pazjenti b'żidiet fil-QT_{cF} imqabbel mal-linja bażi ta' bejn 30 ms u 60 ms (fuq medda ta' bejn 16.0% u 21.6% kontra 1.9% għall-placebo), imma ma kienx hemm żidiet fil-QT_{cF} ta' >60 ms mil-linja bażi. L-oghla livell ta' doża ta' 464 mikrogramma/86 mikrogramma Xoterna Breezhaler wera wkoll proporzjon oghla tal-valuri assoluti tal-QT_{cF} ta' >450 ms (12.2% kontra 5.7% għall-placebo).

Il-potassju fis-serum u l-glukosju fid-demm

L-effett fuq il-potassju fis-serum fost voluntiera b'saħħithom, wara l-ghoti ta' 4 darbiet aktar mid-doża terapewtika rrakkomandata ta' Xoterna Breezhaler, kien żgħir haħna (id-differenza massima ta' -0.14 mmol/l meta mqabbel mal-placebo). L-effett massimu fuq il-glukosju tad-demm kien ta' 0.67 mmol/l.

Effikaċja klinika u sigurtà

Il-programm ta' żvilupp ta' Xoterna Breezhaler f'Fażi III kien jinkludi sitt studji li matulhom issieħbu aktar minn 8,000 pazjent: 1) studju ta' 26 ġimgħa kkontrollat bil-placebo u bl-attiv (indacaterol darba

kuljum, glycopyrronium darba kuljum, tiotropium *open-label* darba kuljum); 2) studju ta' 26 ġimgħa kkontrollat bl-attiv (fluticasone/salmeterol darbtejn kuljum); 3) studju ta' 64 ġimgħa kkontrollat bl-attiv (glycopyrronium darba kuljum, tiotropium *open-label* darba kuljum); 4) studju ta' 52 ġimgħa kkontrollat bi placebo; 5) studju ta' 3 ġimgħat dwar it-tolleranza għall-eżerċizzju ikkontrollat bi placebo u b'attiv (tiotropium darba kuljum); u 6) studju ta' 52 ġimgħa kkontrollat bl-attiv (fluticasone/salmeterol darbtejn kuljum).

F'erba' minn dawn l-istudji l-pazjenti li ħadu sehem kellhom dijanjosi klinika b'COPD minn moderata għal gravi. Fl-istudju li dam għaddej 64 ġimgħa, il-pazjenti li ħadu sehem kellhom COPD minn gravi għal gravi ħafna bi storja ta' ≥ 1 taħrix moderat jew sever tas-COPD fis-sena ta' qabel. Fl-istudju ta' 52 ġimgħa kkontrollat bl-attiv, il-pazjenti li ħadu sehem kellhom COPD moderata sa severa ħafna bi storja ta' ≥ 1 taħrix moderat jew sever ta' COPD fis-sena ta' qabel.

Effetti fuq il-funzjoni tal-pulmun

F'għadd ta' studji kliniċi, Xoterna Breezhaler wera titjib importanti klinikament fil-funzjoni tal-pulmun (kif imkejjel skont il-volum ta' nifs sfurzati il barra, FEV₁). Skont studji f'Fażi III, l-effetti bronkodilataturi deheru fi żmien 5 minuti wara l-ghoti tal-ewwel doża u nżammu tul 24 siegħa wara li nġhatat l-ewwel doża. Ma kien hemm l-ebda tnaqqis fl-effett bronkodilatatur matul iż-żmien.

Il-qawwa tal-effett kienet tiddependi mill-grad ta' reversabbiltà tal-limitazzjoni tal-influss tal-arja fil-linja bażi (ittessjtata bl-ghoti ta' antagonist bronkodilataturi muskariniku b'azzjoni immedjata u ta' agonist bronkodilatatur beta₂ b'azzjoni immdejata): Pazjenti bl-anqas grad ta' reversabbiltà fil-linja bażi (<5%) normalment urew rispons bronkodilataturi aktar baxx minn pazjenti bi grad oghla ta' reversabbiltà fil-linja bażi ($\geq 5\%$). Fis-26 ġimgħa (*endpoint* primarju), Xoterna Breezhaler żied l-anqas FEV₁ bi 80 ml f'pazjenti (Xoterna Breezhaler n=82; placebo n=42) bl-anqas grad ta' reversabbiltà (<5%) (p=0.053) u b'220 ml f'dawk il-pazjenti (Xoterna Breezhaler n=392, placebo n=190) b'livell oghla ta' reversabbiltà fil-linja bażi ($\geq 5\%$) imqabbal mal-placebo (p<0.001).

L-anqas u l-oghla FEV₁:

Kien hemm żieda ta' 200 ml fl-anqas FEV₁ wara l-ghoti tad-doża mqabbal mal-placebo mas-26 ġimgħa tal-*endpoint* primarju (p<0.001) u deheru żidiet qawwija statistikament imqabbal ma' kull komponent fil-grupp mogħti t-trattament monoterapewtiku (indacaterol u glycopyrronium) kif ukoll fil-grupp mogħti tiotropium, kif qed jidher fit-tabella ta' hawn taħt.

L-anqas FEV₁ wara l-ghoti tad-doża (medja tal-anqas kwadri) fl-1 ġurnata u fis-26 ġimgħa (*endpoint* primarju)

Differenza fit-trattament	L-1 ġurnata	Is-26 ġimgħa
Xoterna Breezhaler – placebo	190 ml (p<0.001)	200 ml (p<0.001)
Xoterna Breezhaler – indacaterol	80 ml (p<0.001)	70 ml (p<0.001)
Xoterna Breezhaler – glycopyrronium	80 ml (p<0.001)	90 ml (p<0.001)
Xoterna Breezhaler – tiotropium	80 ml (p<0.001)	80 ml (p<0.001)

Il-medja tal-FEV₁ wara l-ghoti tad-doża (il-medja tal-valuri ttiehdet -45 u -15-il minuta qabel ma nġhatat id-doża tal-medicina mogħtija waqt l-istudju għal filgħodu) kienet sinjifikanti statistikament favur Xoterna Breezhaler fis-26 ġimgħa mqabbal ma' fluticasone/salmeterol (differenza fil-medja tal-kura tal-anqas kwadri [LS] 100 ml, p<0.001), fit-52 ġimgħa mqabbal ma' placebo (differenza fil-medja tal-kura ta' LS ta' 189 ml, p<0.001) u waqt il-viżti kollha sal-64 ġimgħa mqabbal ma' glycopyrronium (differenza fil-medja tal-kura ta' LS ta' 70-80 ml, p<0.001) u tiotropium (differenza fil-medja tal-kura ta' LS ta' 60-80 ml, p<0.001). Fl-istudju ta' 52 ġimgħa kkontrollat bl-attiv, il-medja tal-FEV₁ ta' qabel id-doża kienet statistikament sinjifikanti favur Xoterna Breezhaler waqt il-viżti kollha sat-52 ġimgħa, meta mqabbal ma' fluticasone/salmeterol (differenza fil-medja tal-kura ta' LS ta' 62-86 ml, p<0.001). Mas-26 ġimgħa, Xoterna Breezhaler ipproduċa titjib sinjifikanti statistikament fl-oghla FEV₁ imqabbal mal-placebo fl-ewwel 4 sigħat wara l-ghoti tad-doża (differenza fil-medja tal-kura ta' LS ta' 330 ml) (p<0.001).

FEV₁ AUC:

Xoterna Breezhaler zied il-FEV₁ u l-AUC₀₋₁₂ (*endpoint* primarju) wara l-ghoti tad-doża b'140 ml wara 26 ġimgħa (p<0.001) imqabbel ma' fluticasone/salmeterol.

Riżultati sintomatiċi

Qtugħ ta' nifs:

Xoterna Breezhaler naqqas b'mod sinjifikanti statistikament il-qtugħ ta' nifs kif evalwat skont it-*Transitional Dyspnoea Index* (TDI); dan wera titjib sinjifikanti statistikament fl-iskor fokali TDI mas-26 ġimgħa mqabbel ma' placebo (differenza medja fil-kura ta' LS ta' 1.09, p<0.001), tiotropium (differenza medja fil-kura ta' LS ta' 0.51, p=0.007) u fluticasone/salmeterol (differenza medja fil-kura ta' LS ta' 0.76, p=0.003). It-titjib kontra indacaterol u glycopyrronium kien ta' 0.26 u 0.21, rispettivament.

Persentaġġ oghla u sinjifikanti statistikament ta' pazjenti mogħtija Xoterna Breezhaler irrispondew b'titjib ta' punt 1 jew akbar fl-iskor fokali tat-TDI fis-26 ġimgħa mqabbel mal-placebo (68.1% u 57.5% rispettivament, p=0.004). Proporzjon akbar ta' pazjenti wrew rispons sinjifikanti klinikament fis-26 ġimgħa b'Xoterna Breezhaler imqabbel ma' tiotropium (68.1% Xoterna Breezhaler kontra 59.2% tiotropium, p=0.016) u fluticasone/salmeterol (65.1% Xoterna Breezhaler kontra 55.5% fluticasone/salmeterol, p=0.088).

Il-kwalità tal-hajja b'rabta mas-saħħa:

Xoterna Breezhaler wera wkoll effett sinjifikanti klinikament fuq il-kwalità tal-hajja b'rabta mas-saħħa mkejla skont is-*St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) kif indikat bi tnaqqis fl-iskor totali ta' SGRQ mas-26 ġimgħa mqabbel mal-placebo (differenza fil-medja tal-kura ta' LS ta' -3.01, p=0.002) u tiotropium (differenza fil-medja tal-kura ta' LS ta' -2.13, p=0.009) u tnaqqis kontra indacaterol u glycopyrronium kienu ta' -1.09% u -1.18, rispettivament. Mal-64 ġimgħa, it-tnaqqis imqabbel ma' tiotropium kien sinjifikanti statistikament (differenza fil-medja tal-kura ta' LS -2.69, p<0.001). Mat-52 ġimgħa, it-tnaqqis meta mqabbel ma' fluticasone/salmeterol kien statistikament sinifikanti (differenza fil-medja tal-kura ta' LS ta' -1.3, p=0.003).

Persentaġġ oghla ta' pazjenti mogħtija Xoterna Breezhaler irrispondew b'titjib sinjifikanti klinikament fl-iskor tal-SGRQ (iddefinit bħala tnaqqis ta' mill-inqas 4 unitajiet mil-linjabazi) fis-26 ġimgħa mqabbel mal-placebo (63.7% u 56.6% rispettivament, p=0.088) u tiotropium (63.7% Xoterna Breezhaler kontra 56.4% tiotropium, p=0.047), fl-64 ġimgħa mqabbel ma' glycopyrronium u tiotropium (57.3% Xoterna Breezhaler kontra 51.8% glycopyrronium, p=0.055; kontra 50.8% tiotropium, p=0.051, rispettivament), u mat-52 ġimgħa meta mqabbel ma' fluticasone/salmeterol (49.2% Xoterna Breezhaler vs. 43.7% fluticasone/salmeterol, proporzjon ta' probabbiltà: 1.30, p<0.001).

Attivitajiet ta' kuljum

Xoterna Breezhaler wera titjib superjuri statistikament kontra tiotropium fil-perċentwali ta' "jiem li fihom tkun kapaċi twettaq attivitajiet ta' kuljum" tul medda ta' 26 ġimgħa (differenza fil-medja tal-kura ta' LS ta' 8.45%, p<0.001). Fl-64 ġimgħa, Xoterna Breezhaler wera titjib numeriku fuq glycopyrronium (differenza fil-medja tal-kura ta' LS ta' 1.95%, p=0.175) u titjib statistikament fuq tiotropium (differenza fil-medja tal-kura ta' LS ta' 4.96%; p=0.001).

Taħrix tas-COPD

Fi studju ta' 64 ġimgħa li qabbel Xoterna Breezhaler (n=729), glycopyrronium (n=739) u tiotropium (n=737), Xoterna Breezhaler naqqas ir-rata anwalizzata ta' taħrix moderat jew serju tas-COPD bi 12% mqabbel ma' glycopyrronium (p=0.038) u b'10% mqabbel ma' tiotropium (p=0.096). In-numru ta' taħrix moderat jew sever ta' COPD/snin ta' pazjent kien ta' 0.94 għal Xoterna Breezhaler (812 il-avveniment), 1.07 għal glycopyrronium (900 avveniment) u 1.06 għal tiotropium (898 avveniment). Xoterna Breezhaler naqqas ukoll b'mod statistikament sinifikanti ir-rata anwalizzata ta' kull taħrix ta' COPD (ħafif, moderat jew sever) b'15% meta mqabbel ma' glycopyrronium (p=0.001) u b'14% meta mqabbel ma' tiotropium (p=0.002). In-numru ta' kull taħrix ta' COPD/snin ta' pazjent kien ta' 3.34 għal Xoterna Breezhaler (2,893 avveniment), 3.92 għal glycopyrronium (3,294 avveniment) u 3.89 għal tiotropium (3,301 avveniment).

Fl-istudju ta' 52 ġimġha li qabbel Xoterna Breezhaler (n=1,675) u fluticasone/salmeterol (n=1,679), Xoterna Breezhaler laħaq l-oġġettiv primarju tal-istudju ta' non-inferjorità fir-rata ta' kull taħrix ta' COPD (ħafif, moderat jew sever) meta mqabbel ma' fluticasone/salmeterol. In-numru ta' kull taħrix ta' COPD/snin ta' pazjent kien ta' 3.59 għal Xoterna Breezhaler (4,531 avveniment) u 4.03 għal fluticasone/salmeterol (4,969 avveniment). Xoterna Breezhaler wera wkoll superjorità fit-tnaqqis tar-rata anwalizzata ta' kull taħrix bi 11% meta mqabbel ma' fluticasone/salmeterol (p=0.003).

Meta mqabbel ma' fluticasone/salmeterol, Xoterna Breezhaler naqqas ir-rata anwalizzata kemm tat-taħrix moderat kif ukoll dak sever bi 17% (p<0.001), u ta' taħrix sever (li jeħtieġ rikoveru l-isptar) bi 13% (mhux statistikament sinifikanti, p=0.231). In-numru ta' taħrix moderat jew sever ta' COPD/snin ta' pazjent kien ta' 0.98 għal Xoterna Breezhaler (1,265 avveniment) u 1.19 għal fluticasone/salmeterol (1,452 avveniment). Xoterna Breezhaler tawwal il-ħin sal-ewwel taħrix moderat jew sever bi tnaqqis ta' 22% fir-riskju ta' taħrix (p<0.001) u tawwal il-ħin sal-ewwel taħrix sever bi tnaqqis ta' 19% fir-riskju ta' taħrix (p=0.046).

L-inċidenza ta' pnemonja kienet ta' 3.2% fil-ferġha ta' Xoterna Breezhaler meta mqabbel ma' 4.8% fil-ferġha ta' fluticasone/salmeterol (p = 0.017). Il-ħin sal-ewwel avveniment ta' pnemonja ttawwal b'Xoterna Breezhaler meta mqabbel ma' fluticasone/salmeterol (p=0.013).

Fi studju ieħor li qabbel Xoterna Breezhaler (n=258) u fluticasone/salmeterol (n=264) għal 26 ġimġha, l-għadd ta' taħrixiet ta' COPD ħfief jew moderat/snin ta' pazjent kien ta' 0.15 kontra 0.18 (18-il avveniment kontra 22 avveniment), rispettivament (p=0.512), u n-numru ta' kull taħrix tas-COPD/snin ta' pazjent (ħafif, moderat jew sever) kien ta' 0.72 kontra 0.94 (86 episodju kontra 113-il episodju), rispettivament (p=0.098).

L-użu ta' medikazzjoni ta' salvatagġ

Matul 26 ġimġha, Xoterna Breezhaler naqqas b'mod qawwi statistikament l-użu ta' medikazzjoni ta' riskju (salbutamol) b'0.96 sprejjaturi kuljum (p<0.001) imqabbel mal-placebo, 0.54 sprejjaturi kuljum (p<0.001) imqabbel ma' tiotropium u b'0.39 sprejjatura kuljum (p=0.019) mqabbel ma' fluticasone/salmeterol. Matul 64 ġimġha, dan it-tnaqqis kien ta' 0.76 sprejjaturi kuljum (p<0.001) imqabbel ma' tiotropium. Matul 52 ġimġha, Xoterna Breezhaler naqqas l-użu ta' medikazzjoni ta' riskju b'0.25 sprejjaturi kuljum meta mqabbel ma' fluticasone/salmeterol (p<0.001).

Tolleranza ta' eżerċizzju

Xoterna Breezhaler, iddożat filgħodu, naqqas l-iperinflazzjoni dinamika u tejjeb it-tul ta' ħin ta' eżerċizzju u dan baqa' jinżamm sa mill-ewwel doża 'l quddiem. Fl-ewwel jum ta' trattament, il-ħila ispiratorja waqt l-eżerċizzju tgiebet sinjifikament (differenza fil-medja tal-kura ta' LS ta' 250 ml, p<0.001) imqabbel ma' placebo. Wara tliet ġimġhat mit-trattament, it-titjib fil-ħila ispiratorja b'Xoterna Breezhaler kienet akbar (differenza fil-medja tal-kura ta' LS ta' 320 ml, p<0.001) u kien hemm żieda fl-ammont ta' ħin ta' eżerċizzju (differenza fil-medja tal-kura ta' LS ta' 59.5 sekondi, p=0.006) imqabbel mal-placebo.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-rizultati tal-istudji b'Xoterna Breezhaler f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika bil-marda pulmonari ostruttiva kronika (COPD) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Xoterna Breezhaler

Wara li Xoterna Breezhaler jittiehed man-nifs, il-ħin medjan sakemm jintlaħqu l-oġġetti konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' indacaterol u glycopyrronium kien ta' madwar 15-il minuta u 5 minuti, rispettivament.

Skont id-dejta ta' wirja *in vitro*, id-doża ta' indacaterol imwassla fil-pulmun hi mistennija li tkun tixbah lil dik ta' Xoterna Breezhaler u l-prodott monoterapewtiku b'indacaterol. L-espożizzjoni fi stat fiss għal indacaterol wara li Xoterna Breezhaler ittieded man-nifs kienet jew tixbah jew kemxejn inqas mill-espożizzjoni sistemika wara t-tehid man-nifs tal-prodott monoterapewtiku b'indacaterol.

Wara li Xoterna Breezhaler jittieded man-nifs, il-bijodisponibbiltà assoluta ta' indacaterol kienet stmata li tvarja minn 61 għal 85% tad-doża meħuda, u dik ta' glycopyrronium kienet ta' madwar 47% tad-doża meħuda.

L-espożizzjoni fi stat fiss ta' glycopyrronium wara t-tehid man-nifs ta' Xoterna Breezhaler kienet tixbah lill-espożizzjoni sistemika wara t-tehid man-nifs tal-prodott monoterapewtiku bi glycopyrronium.

Indacaterol

Konċentrazzjonijiet fi stat fiss ta' indacaterol intlaħqu bejn it-12 u l-15-il ġurnata wara għoti ta' darba kuljum. Il-proporzjon medju tal-akkumulazzjoni ta' indacaterol, jiġifieri l-AUC wara intervall fl-għoti tad-doża ta' 24 siegħa fl-14-jew il-15-il ġurnata meta mqabbel mal-ewwel ġurnata, kien ta' bejn 2.9 u 3.8 għal doži ta' bejn 150 mikrogramma u ta' 600 mikrogramma and 480 mikrogramma (doża meħuda).

Glycopyrronium

F'pazjenti b' COPD, il-farmakokinetika ta' glycopyrronium fi stat fiss ntlahqet fi żmien ġimgħa mit-tnehdija tat-trattament. Il-quċċata medja milhuqa waqt stat stabbli u permezz tal-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' glycopyrronium skont id-doża rrakkomandata ta' doża waħda kuljum kienet ta' 166 pikogramma/ml u 8 pikogrammi/ml rispettivament. L-espożizzjoni għal glycopyrronium fi stat fiss (l-AUC wara intervall mill-aħħar doża ta' 24 siegħa) kien ta' madwar 1.4 sa 1.7 drabi oghla minn dik ta' wara l-ewwel doża.

Distribuzzjoni

Indacaterol

Wara infużjoni fil-vini l-volum tad-distribuzzjoni tal-indacaterol matul il-fażi ta' eliminazzjoni terminali kien ta' 2557 litru li juri distribuzzjoni estensiva. Il-perċentwali tas-serum uman u tat-twaħħil mal-proteini tal-plasma tad-demmi *in vitro* kien ta' 95%.

Glycopyrronium

Wara l-għoti tad-doża mill-vina, il-volum tad-distribuzzjoni ta' glycopyrronium fi stat fiss kien ta' 83 litru u l-volum tad-distribuzzjoni fil-fażi terminali kien ta' 376 litru. Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni fil-fażi terminali wara t-tehid tal-medicina man-nifs kien kważi 20 darba akbar, li jirrifletti l-eliminazzjoni mill-aktar kajmana wara t-tehid tal-medicina man-nifs. It-twaħħil *in vitro* tal-proteini mal-plażma umana ta' glycopyrronium kien ta' bejn 38% u 41% f'konċentrazzjonijiet ta' bejn 1 u 10 nanogrammi/ml.

Bijotransformazzjoni

Indacaterol

Wara li ttiehdet doża orali ta' indacaterol radjuttikkettjat waqt studju dwar l-ADME (assorbiment, distribuzzjoni, metabolizmu u eliminazzjoni) fost il-bnedmin, il-komponent ewlieni tas-serum kien l-indacaterol mhux mibdul, li kien jammonta għal madwar terz tal-AUC tal-medicina shiħa fuq medda ta' 24 siegħa. L-iktar metabolit prominenti fis-serum kien derivattiv idrosillat. Metaboliti prominenti oħrajn kienu l-O-glukuronidi fenoliċi tal-indacaterol u l-indacaterol idrosillat. Metaboliti oħrajn identifikati kienu d-diastereomer tad-derivattiv idrosillat, l-N-glukuronid tal-indacaterol, u l-prodotti C- u N-dealkilati.

In vitro l-isoform UGT1A1 hu kontributor ewlieni għat-tnehhija metabolika ta' indacaterol. Madanakollu, kif jidher fi studju kliniku f'popolazzjonijiet b'genotipi UGT1A1 differenti, l-espożizzjoni sistemika għal indacaterol mhijiex affettwata b'mod qawwi mill-genotip UGT1A1.

Instabu metaboliti ossidattivi f'inkubazzjonijiet b'CYP1A1, CYP2D6, u CYP3A4 rrikombinanti. Gie konkluz li CYP3A4 huwa l-izoenzima predominanti responsabbli għall-idrosillazzjoni tal-indacaterol. Investigazzjonijiet *in vitro* komplew juru li l-indacaterol huwa substrat b'affinità baxxa għall-pompa ta' effluss P-gp.

Glycopyrronium

Studji *in vitro* dwar il-metaboliżmu wrew mogħdijiet metabolici konsistenti għal glycopyrronium bromide bejn l-annimali u l-bnedmin. Kien hemm idrosillazzjoni li wasslet għal varjetà ta' metaboliti mono u bisidrosillati u idrolisi diretta li wasslet biex jiffurmaw derivattivi ta' aċdi karboksillici (M9). *In vivo*, M9 hu fformat mill-frazzjoni ta' doża mibluġha ta' glycopyrronium bromide mehud man-nifs. Instab li kien hemm glucuronide u/jew konjugati tas-sulfat ta' glycopyrronium fl-awrina tal-bnedmin wara tehid ripetut tal-medicina man-nifs, li jammontaw għal madwar 3% tad-doża mehuda.

Izoenzimi multipli ta' CYP jikkontribwixxu għall-bijotrasformazzjoni ossidattiva ta' glycopyrronium. M'hemmx il-probabbiltà li inibizzjoni jew induzzjoni tal-metaboliżmu ta' glycopyrronium iwasslu għal bidla relevanti fl-espożizzjoni sistemika tas-sustanza attiva.

Studji *in vitro* dwar l-inibizzjoni wrew li glycopyrronium bromide m'għandux kapacità relevanti li jinibixxi CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 jew CYP3A4/5, it-trasportaturi tal-effluss MDR1, MRP2 jew MXR, u t-trasportaturi tal-uptake OCT1 jew OCT2. Studji *in vitro* dwar l-induzzjoni tal-enzimi ma indikawx induzzjoni klinikament relevanti bi glycopyrronium bromide għaċ-ċitokromu tal-izoenzimi P450 ttestjati jew għal UGT1A1 u t-trasportaturi MDR1 u MRP2.

Eliminazzjoni

Indacaterol

Waqst studji klinici, l-ammont ta' indacaterol mghoddi mhux mibdul mal-awrina kien ġeneralment anqas minn 2.5% tad-doża mehuda. Il-medja tat-tnehhija tal-indacaterol mill-kliwi kienet ta' bejn 0.46 u ta' 1.20 litri/siegħa. Meta mqabbel mat-tnehhija tas-serum tal-indacaterol ta' 23.3 litri/siegħa, jidher ċar li l-proċess tat-tnehhija mill-kliwi għandu sehem żgħir (ta' bejn 2 u 5% tat-tnehhija sistemika) fl-eliminazzjoni tal-indacaterol disponibbli sistemikament.

Studju dwar l-ADME fost il-bnedmin, indacaterol mogħti mill-halq għadda mal-ippurgar tal-bniedem primarjament bħala sustanza ewlenija mhux mibdula (54% tad-doża) u bħala metaboliti tal-indacaterol idrosillat, għalkemm b'anqas qawwa (23% tad-doża).

Il-konċentrazzjonijiet tas-serum tal-indacaterol battew f'fażijiet differenti b'medja tal-*half-life* terminali ta' bejn 45.5 u 126 siegħa. Il-*half-life* effettiva, ikkalkulata skont kemm ingabar indacaterol wara li ngħataw dozi ripetuti varjat bejn 40 u 52 siegħa li hu konsistenti mar-relazzjoni osservata bejn il-hin u l-istabbiltà tal-kundizzjoni ta' madwar it-12 u l-15-il ġurnata.

Glycopyrronium

Wara l-ġhoti mill-vina ta' glycopyrronium bromide b'tikketta [³H], l-eskrezzjoni medja tar-radjuattività mal-awrina fi żmien 48 siegħa kien ta' 85% tad-doża. 5% oħra tad-doża nstab mal-bajl.

L-eliminazzjoni tal-medicina ewlenija mill-kliwi kien ta' madwar 60 u 70% tat-tnehhija totali ta' glycopyrronium disponibbli sistemikament filwaqt li l-proċessi tat-tnehhija mhux mill-kliwi kienu ta' madwar 30 sa 40%. It-tnehhija mal-bajl tikkontribwixxi għat-tnehhija mhux mill-kliwi, imma hu maħsub li l-biċċa l-kbira tat-tnehhija mhux mill-kliwi sseħħ minhabba l-metaboliżmu.

It-tneħħija medja ta' glycopyrronium mill-kliewi wara t-teħid tal-mediċina man-nifs kienet ta' bejn 17.4 u 24.4 litri/siegħa. Is-sekrezzjoni tubulari attiva tikkontribwixxi għall-eliminazzjoni mill-kliewi ta' glycopyrronium. Sa 23% tad-doża meħuda nstabt fl-awrina bħala mediċina ewlenija.

Il-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' glycopyrronium niżlu f'fażijiet differenti. Il-*half life* medja tal-eliminazzjoni terminali kienet itwal wara t-teħid tal-mediċina man-nifs (33 sa 57 siegħa) milli wara t-teħid mill-vina (6.2 sigħat) u mill-ħalq (2.8 sigħat). Il-mod kif tiġi eliminata jissuggerixxi li hemm assorbiment sostenibbli mill-pulmun u/jew trasferiment ta' glycopyrronium fis-sistema ċirkulatorja malli jgħaddu u jaqbbu l-24 siegħa minn xhin tittieħed il-mediċina man-nifs.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Indacaterol

L-espożizzjoni sistemika għal indacaterol żdiedet hekk kif id-doża (meħuda) żdiedet (120 mikrogramma sa 480 mikrogramma) u dan proporzjonalment skont id-doża.

Glycopyrronium

F'pazjenti b'COPD kemm l-espożizzjoni sistemika u l-eskrezzjoni totali mal-awrina ta' glycopyrronium fi stat farmakokinetiku fiss żdiedet proporzjonalment skont id-doża (meħuda) fuq il-medda tad-doži mogħtija minn 44 sa 176 mikrogramma.

Popolazzjonijiet speċjali

Xoterna Breezhaler

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tad-dejta fost pazjenti b'COPD wara li ħadu Xoterna Breezhaler man-nifs uri li ma hemmx effett sinjifikanti tal-eż, is-sess u (għisem immejjel) l-piż fuq l-espożizzjoni sistemika ta' indacaterol u glycopyrronium. Il-piż tal-għisem immejjel (li hi funzjoni tal-piż u t-tul) kien identifikat bħala kovarjat. Dehret korrelazzjoni negattiva bejn l-espożizzjoni sistemika u l-piż tal-għisem immejjel (jew tal-piż tal-għisem); madanakollu, mhuwiex irrakkomandat aġġustament tad-doża minħabba s-saħħa tal-bidla jew tal-preċiżjoni mbassra tal-piż tal-għisem immejjel.

L-istat tat-tipjip u tal-FEV₁ fil-linjabazi ma jidherx li kellu effett fuq l-espożizzjoni sistemika ta' indacaterol u glycopyrronium wara li Xoterna Breezhaler jittieħed man-nifs.

Indacaterol

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li l-eż (adulti sa 88 sena), is-sess, il-piż (32-168 kg) jew ir-razza m'għandhomx effett rilevanti klinikament fuq il-farmakokinetiċi tal-indacaterol. Ma wrietx li jista' jkun hemm differenzi bejn sottogruppi etniċi f'din il-popolazzjoni.

Glycopyrronium

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tad-dejta miksuba minn pazjenti b'COPD identifikat il-piż tal-għisem u l-eż bħala fatturi li jikkontribwixxu għall-varjabbiltà bejn il-pazjenti fl-espożizzjoni sistemika. Glycopyrronium skont id-doża rrakkomandata jista' jintuża bla periklu minn nies ta' kull eż u piż.

Is-sess ta' dak li jkun, jekk ipejjipx jew le u l-FEV₁ fil-linja bażi ma dehrux li kellihom effett fuq l-espożizzjoni sistemika.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Xoterna Breezhaler:

Skont karatteristiċi farmakokinetiċi kliniċi tal-komponenti monoterapewtiċi tiegħu, Xoterna Breezhaler jista' jintuża skont id-doża rrakkomandata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn ħafif sa moderat. Ma teżistix dejta għal sugġetti b'indeboliment renali gravi.

Indacaterol:

Pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied ma wrew l-ebda tibdil rilevanti fis-C_{max} jew fl-AUC tal-indacaterol, u lanqas ma kien hemm differenza fil-proċess ta' twaħħil mal-proteini tad-demem

bejn suġġetti b'diffikultà epatika bejn hafifa u moderata u suġġetti oħrajn b'saħħithom. Ma sarux studji f'suġġetti b'indeboliment gravi tal-fwied.

Glycopyrronium:

Ma sarux studji kliniċi f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Glycopyrronium jitneħħa primarjament miċ-ċirkulazzjoni sistemika permezz tal-eskrezzjoni renali. Mhux maħsub li indeboliment fil-metabolizmu epatiku ta' glycopyrronium iwassal għal żieda rilevanti klinikament fl-espożizzjoni sistemika.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Xoterna Breezhaler:

Skont karatteristiċi farmakokinetiċi kliniċi tal-komponenti monoterapeutiċi tiegħu, Xoterna Breezhaler jista' jintuża skont id-doża rrakkomandata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif sa moderat. F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied gravi jew li jinsabu fl-aħħar stadju tal-marda tagħhom tal-kliwi u li jehtiegu dijaliżi, Xoterna Breezhaler għandu jintuża biss jekk il-benefiċċju mistenni jegħleb ir-riskju li jista' jkun hemm.

Indacaterol:

Minhabba li ftit li xejn tal-medicina totali fil-ġisem titneħħa mal-awrina, ma sarx studju f'suġġetti b'indeboliment tal-kliwi.

Glycopyrronium:

Indeboliment tal-kliwi għandu impatt fuq l-espożizzjoni sistemika ta' glycopyrronium bromide. Kien hemm żieda moderata fil-medja tal-espożizzjoni sistemika sħiħa (AUC_{last}) sa 1.4 drabi f'suġġetti b'indeboliment tal-kliwi hafif u moderat u sa 2.2 drabi f'suġġetti b'indeboliment tal-kliwi gravi u b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju. F'pazjenti b'COPD b'indeboliment tal-kliwi minn hafif għal moderat (rata ta' filtrazzjoni glomerulari, eGFR taħt $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) glycopyrronium bromide jista' jintuża skont id-doża rrakkomandata.

Etniċità

Xoterna Breezhaler:

Ma kienx hemm differenzi kbar fl-espożizzjoni sistemika totali (AUC) għaž-żewġ komponenti bejn suġġetti Ġappuniżi u Kawkażi. Ma teżistix biżżejjed dejta farmakokinetika dwar etniċitajiet jew razzi oħrajn.

Indacaterol:

Ma kienx identifikata differenza bejn sottogruppi etniċi. Hemm esperjenza limitata dwar it-trattament disponibbli għall-popolazzjoni ta' lewn iswed.

Glycopyrronium:

Ma kienx hemm differenzi kbar fl-espożizzjoni sistemika totali (AUC) bejn suġġetti Ġappuniżi u Kawkażi. M'hemmx biżżejjed dejta farmakokinetika dwar etniċitajiet jew razzi oħrajn.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Xoterna Breezhaler

Studji ta' qabel l-użu kliniku kienu jinkludu evalwazzjonijiet dwar is-sigurtà farmakoloġika *in vitro* u *in vivo*, studji dwar it-tossiċità f'każ ta' tehid ripetut ta' doži man-nifs fil-firien u l-klieb u studju dwar l-iżvilupp tal-embrijun fetali fil-firien meta l-medicina tittiehed man-nifs.

Kien hemm żieda fir-rata tal-qalb tal-klieb meta mogħtija d-doži kollha ta' Xoterna Breezhaler u kull komponent tal-monoterapija. L-effetti fuq ir-rata tal-qalb b'Xoterna Breezhaler żiedu fil-qawwa u d-dewmien meta mqabbla mat-tibdiliet osservati f'kull komponent waħdu u dan b'konsistenza mar-rispons addittiv. Dehru wkoll tqassir tal-intervalli elettrokardjografiċi u tnaqqis fil-pressjoni tad-demem sistolika u diastolika. Meta indacaterol ingħata lill-klieb waħdu jew flimkien ma' Xoterna Breezhaler,

dan kien assoċjat ma' inċidenza u gravità simili ta' feriti mijokardijaċi. L-espożizzjonijiet sistemici (AUC) fil-livell ta' effetti avversi mhux osservati (NOAEL) għal feriti mijokardijaċi kienu 64 u 59 darba aktar milli għall-bnedmin, għal kull komponenti rispettivament.

Ma dehrux effetti fuq l-embrijun jew il-fetu fi kwalunkwe doża ta' Xoterna Breezhaler matul studju ta' żvilupp tal-embrijun fetali fil-firien. L-espożizzjonijiet sistemici (AUC) fil-livell ta' effetti avversi mhux osservati (NOAEL) għal feriti mijokardijaċi kienu 79 u 126 darba aktar milli għall-bnedmin, għal indacaterol u glycopyrronium rispettivament.

Indacaterol

Fost l-effetti fuq is-sistema kardjovaskulari fil-klieb attribwiti lill-proprietajiet tal-beta₂-agonisti tal-indacaterol kien hemm it-takikardija, l-aritmija u feriti mijokardijaċi. Fil-rodenti dehret irritazzjoni hafifa fil-kavità nażali u fil-laringi. Dawn is-sejbiet kollha seħhu waqt espożizzjonijiet li kienu jżbqu biżżejjed lil daww imbassra għall-bnedmin.

Minkejja li l-indacaterol ma affettwax il-ħila riproduttiva waqt studju dwar il-fertilità fost il-firien, kien osservat tnaqqis fl-għadd ta' frieħ F₁ tqal waqt studju magħmul tul l-iżvilupp tal-firien u wara u li ngħataw doża 14-il darba aktar minn dik mogħtija lill-bnedmin ikkurati b'indacaterol. Indacaterol u l-metaboliti tiegħu għaddew b'heffa fil-ħalib tal-firien qed iredgħu. L-indacaterol ma kienx tossiku għall-embrijuni jew teratoġeniku għall-firien jew il-fniek.

Studji ġenotossici ma wrew l-ebda potenzjal ta' mutaġenicità jew klastoġenicità. Saret evalwazzjoni tal-karċinoġenicità waqt studju fuq il-firien li dam għaddej sentejn u waqt studju transġeniku fuq il-ġrieden li dam għaddej sitt xhur. Iż-żieda fl-inċidenza tal-leiomyoma beninn tal-ovarji u iperplasja fokali tal-muskoli lixxi tal-ovarji fil-firien kienet konsistenti ma' sejbiet simili rrappurtati għal agonisti beta₂-adrenergici oħrajn. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' karċinoġenicità fil-ġrieden. L-espożizzjonijiet sistemici (AUC) fil-firien u l-ġrieden fuq livelli ta' effett avvers mhux osservat f'dawn l-istudji kienu mill-inqas 7 u 49 darba aktar, rispettivament, milli fil-bnedmin ikkurati b'indacaterol bl-ogħla terapewtika rrakkomandata darba kuljum.

Glycopyrronium

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Effetti attribwiti għall-proprietajiet tar-riċettur muskariniku antagonist ta' glycopyrronium bromide kienu jinkludu żidiet bejn ħfief u moderati fir-rata tat-taħbit tal-qalb tal-klieb, opaċitajiet tal-lenti fil-firien u, tibdiliet reversibbli assoċjati ma' tnaqqis fis-sekrezzjonijiet mill-glandoli fil-firien u l-klieb. Dehru wkoll stat hafif ta' irritazzjoni jew tibdiliet adattivi fil-passaġġ respiratorju fil-firien. Dawn is-sejbiet kollha seħhu waqt espożizzjonijiet li kienu jżbqu biżżejjed lil daww imbassra għall-bnedmin.

Glycopyrronium ma kienx teratoġeniku fil-firien jew fil-fniek wara li ttiehed man-nifs. Ma kienx affettwati l-fertilità u l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien. Glycopyrronium bromide u l-metaboliti tiegħu ma għaddewx b'mod sinifikanti mill-barriera plaċentali tal-ġrieden, fniek u klieb tqal. Glycopyrronium bromide (inkluż il-metaboliti tiegħu) għadda mal-ħalib tal-firien iredgħu u kellu konċentrazzjonijiet sa 10 darbiet ogħla fil-ħalib milli kellu fid-demm tal-omm.

Studji ġenotossici ma wrew l-ebda potenzjal ta' mutaġenicità jew klastoġenicità minn glycopyrronium bromide. Studji dwar il-karċinoġenicità fi ġrieden transġenici li ħadu doži mill-ħalq u f'firien li ħadu doži man-nifs ma wrew l-ebda evidenza ta' karċinoġenicità f'espożizzjonijiet sistemici (AUC) ta' madwar 53 darba ogħla fil-ġrieden u ta' 75 darba ogħla fil-firien mid-doża massima rrakkomandata darba kuljum għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Lactose monohydrate
Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Hypromellose
Calcium chloride
Tartrazine (E102)

Linka tal-istampar, sewda (tapp)

Shellac (E904)
Propylene glycol
Ammonium hydroxide
Potassium hydroxide
Iron oxide, iswed (E172)

Linka tal-istampar, blu (korp)

Shellac (E904)
Indigo carmine (E132)
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

sentejn

L- *inhaler* f'kull pakkett għandu jintrema wara li l-kapsuli kollha f'dak il-pakkett ikunu ntużaw.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Il-kapsuli għandhom dejjem jinħażnu fil-folja oriġinali sabiex jiġiharsu mill-umdità u għandhom jinħarġu eżatt qabel ma jintużaw.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Il-qafas tal-*inhaler* u t-tapp huma magħmulin minn akrilonitril butadiene stirene, il-buttuni fejn tagħfas huma magħmulin minn metil metakrillat akrilonitril butadiene stirene. Il-labar u l-molol huma magħmulin mill-*in-stainless steel*.

Folja pperforata b'dożi waħdiena PA/Alu/PVC – Alu. Kull folja fiha 6 jew 10 kapsuli iebsin.

Pakkett b'wieħed li fih 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 jew 90x1 kapsula iebsa, flimkien ma' *inhaler* wieħed.

Pakketti multipli li fihom 96 (4 pakketti ta' 24x1) kapsula iebsa u 4 *inhalers*.

Pakketti multipli li fihom 150 (15-il pakkett ta' 10x1) kapsula iebsa u 15-il *inhaler*.
Pakketti multipli li fihom 150 (25 pakkett ta' 6x1) kapsula iebsa u 25 *inhaler*.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

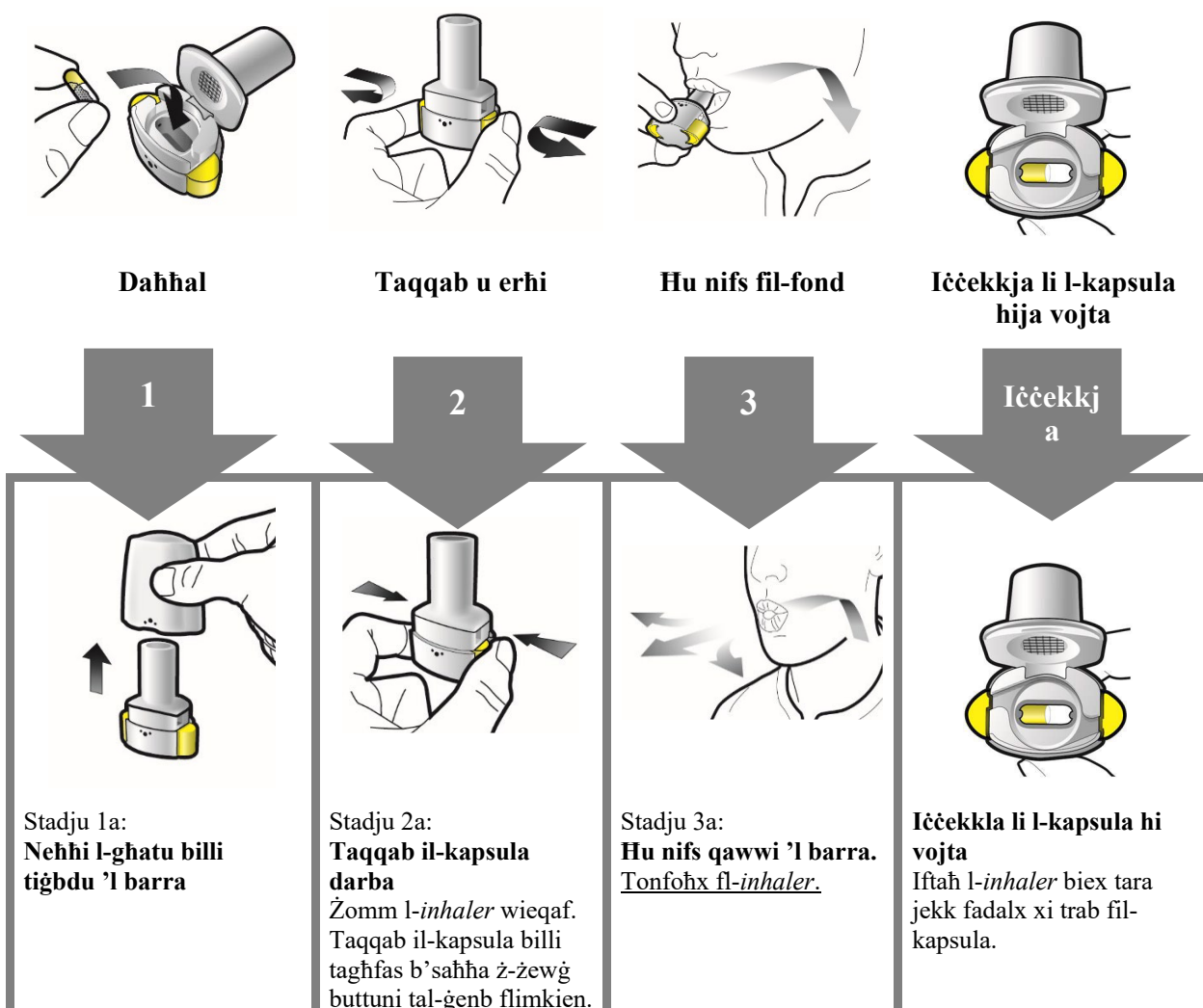
6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

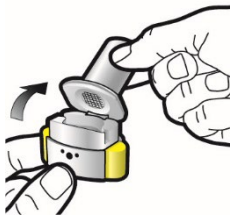
Għandu jintuża l-*inhaler* mogħti ma' kull riċetta ġdida. L- *inhaler* f'kull pakkett għandu jintrema wara li l-kapsuli kollha f'dak il-pakkett ikunu ntużaw.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

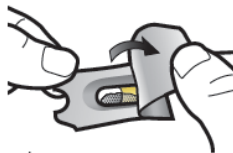
Tagħrif dwar kif għandek iżżommu u tużah

Jekk jogħġbok aqra l-**Istruzzjonijiet dwar l-Użu** kollha qabel tuża Xoterna Breezhaler.





Stadju 1b:
Iftah l-inhaler

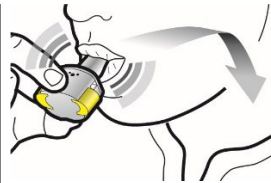


Stadju 1c:
Nehhi l-kapsula
Ifred wahda mill-kapsuli
mill-kumpliment tal-folja.
Iftah il-folja u aqla' l-
kapsula.
Timbuttax il-kapsula minn
gol-fojl.
Tiblax il-kapsula.

Ghandek tisma' hoss hi u
tittaqqab il-kapsula.
Taqqab il-kapsula darba
biss.



Stadju 2b:
Erhi l-buttuni tal-ġenb



Stadju 3b:
**Iġbed il-mediċina man-
nifs billi tiehu nifs fil-
fond 'il ġewwa**
Żomm l-inhaler kif qed
jidher fl-istampa.
Qiegħed il-bokkin
f'halqek u ross xofftejk
sew madwaru.
Tagħfasx il-buttuni tal-
ġenb.
Hu nifs malajr 'il ġewwa
u fil-fond kemm jista'
jkun.
Inti u tigbed in-nifs 'il
ġewwa se tisma' hoss ta'
tidwir mġaġġel.
Taf ittiegħem il-mediċina
inti u tigbed in-nifs.



Stadju 3c:
Żomm in-nifs
Żomm in-nifs għal
madwar 5 sekondi.

Jekk fadal xi trab fil-
kapsula:

- Aghlaq l-inhaler.
- Irrepeti stadji 3a sa 3c.



**Fadal
it-trab**



Vojta



Nehhi l-kapsula l-vojta
Armi l-kapsula l-vojta fil-
barmil tal-iskart.
Aghlaq l-inhaler u erga'
agħmel l-ghatu.



Stadju 1d:

Dahhal il-kapsula

Qatt m'għandek tqiegħed il-kapsula direttament fil-bokkin.



Stadju 1e:

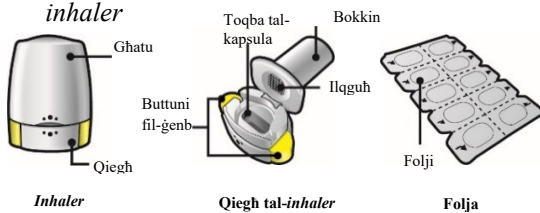
Aghlaq l-inhaler

Tagħrif importanti

- Il-kapsuli Xoterna Breezhaler għandhom dejjem jinħażnu fil-folja oriġinali u għandhom jinħarġu biss eżatt qabel ma jintużaw.
- Timbuttax il-kapsula minn ġol-fojl sabiex toħroġha mill-folja.
- Tiblax il-kapsula.
- Tużax il-kapsuli Xoterna Breezhaler ma' xi *inhaler* ieħor.
- Tużax l-*inhaler* Xoterna Breezhaler biex tiegħu xi medicina f'għamla ta' kapsula oħra.
- Qatt m'għandek tqiegħed il-kapsula f'ħalqek jew fil-bokkin tal-*inhaler*.
- Tagħfasx il-buttuni tal-ġenb aktar minn darba.
- Tonfohx fil-bokkin.
- Tagħfasx il-buttuni tal-ġenb waqt li qed tiġbed in-nifs mill-bokkin.
- Taqbadx il-kapsuli b'idejk imxarrbin.
- Qatt taħsel l-*inhaler* tiegħek bl-ilma.

Il-pakkett ta' Xoterna Breezhaler Inhaler tiegħek jinkludi:

- *Inhaler* wieħed Xoterna Breezhaler
- Folja waħda jew aktar, kull waħda fiha 6 jew 10 kapsuli Xoterna Breezhaler biex jintużaw mal-*inhaler*



Mistoqsijiet Komuni

Għala l-*inhaler* m'għamilx hoss meta ġbidt in-nifs 'il ġewwa?

Jista' jkun li l-kapsula wehlet fit-toqba tal-kapsula. Jekk jiġri dan, ċaqlaq il-kapsula bil-mod billi ttekket il-qiegħ tal-*inhaler*. Erga' iġbed il-medicina 'l ġewwa billi tirrepeti stadji 3a sa 3c.

Kif tnaddaf l-*inhaler*

Imsaħ il-bokkin minn ġewwa u minn barra b'biċċa nadifa, xotta u mingħajr tnetex sabiex tneħhi kull trab li jkun għad fadal. Żomm l-*inhaler* xott. Qatt m'għandek taħsel l-*inhaler* tiegħek bl-ilma.

	X'ghandi naghmel jekk fil-kapsula baqa' xi trab? Inti ma hadtx biżżejjed mill-mediċina tiegħek. Aghlaq l-<i>inhaler</i> u rrepeti stadji 3a sa 3c. Sgholt wara li ġbidit in-nifs 'il ġewwa – ta' min jagħti kasu dan? Dan jista' jġri. Sakemm il-kapsula hi vojta inti hadt biżżejjed mill-mediċina tiegħek. Hassejt biċċiet żgħar mill-kapsula fuq ilsieni – ta' min jagħti kasu dan? Dan jista' jġri. Ma jagħmilx ħsara. Il-probabbiltà li l-kapsula tinqasam f'biċċiet żgħar se tiżdied jekk il-kapsula tittaqqab aktar minn darba.	Kif ghandek tarmi l-<i>inhaler</i> wara li jintuża Kull <i>inhaler</i> għandu jintrema wara li jintużaw il-kapsuli kollha. Staqsi lill-ispjiżjar tiegħek dwar kif ghandek tarmi mediċini u <i>inhalers</i> li m'għadhomx meħtieġa.
--	--	--

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/863/001-008

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 Settembru 2013
Data tal-aħħar tiġdid: 22 Mejju 2018

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramma/43 mikrogramma trab li jittiehed man-nifs, kapsuli iebsa indacaterol/glycopyrronium

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 110 mikrogramma indacaterol u 50 mikrogramma glycopyrronium. L-ammont ta' indacaterol u glycopyrronium li jittiehed man-nifs huwa ta' 85 mikrogramma (ekwivalenti għal 110 mikrogramma ta' indacaterol maleate) u 43 mikrogramma (ekwivalenti għal 54 mikrogramma ta' glycopyrronium bromide), rispettivament.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose u magnesium stearate.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab li jittiehed man-nifs, kapsula iebsa

6 x1 kapsuli + *inhaler* wiehed
10 x 1 kapsuli + *inhaler* wiehed
12 x1 kapsula + *inhaler* wiehed
30 x1 kapsula + *inhaler* wiehed
90 x 1 kapsula + *inhaler* wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jintuża biss bl-*inhaler* ipprovdut fil-pakkett.
Tiblax il-kapsuli.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal biex jingibed man-nifs
Trattament għal 90 jum [90 x 1 kapsuli + *inhaler* wiehed biss].

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

L-*inhaler* f'kull pakkett għandu jintrema wara li l-kapsuli kollha f'dak il-pakkett ikunu ntużaw.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Aħżen il-kapsuli fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u toħroġhomx sa qabel ma jintużaw eżatt.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/863/001	6 kapsuli + <i>inhaler</i> wiehed
EU/1/13/863/007	10 kapsuli + <i>inhaler</i> wiehed
EU/1/13/863/002	12-il kapsula + <i>inhaler</i> wiehed
EU/1/13/863/003	30 kapsula + <i>inhaler</i> wiehed
EU/1/13/863/004	90 kapsula + <i>inhaler</i> wiehed

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott medicinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xoterna Breezhaler

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkolli l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramma/43 mikrogramma trab li jittiehed man-nifs, kapsuli iebsa indacaterol/glycopyrronium

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 110 mikrogramma indacaterol u 50 mikrogramma glycopyrronium. L-ammont ta' indacaterol u glycopyrronium li jittiehed man-nifs huwa ta' 85 mikrogramma (ekwivalenti għal 110 mikrogramma ta' indacaterol maleate) u 43 mikrogramma (ekwivalenti għal 54 mikrogramma ta' glycopyrronium bromide), rispettivament.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose u magnesium stearate.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab li jittiehed man-nifs, kapsula iebsa

Pakkett b'hafna: 96 (4 pakketti ta' 24 x 1) kapsula + 4 *inhalers*.
Pakkett b'hafna: 150 (15-il pakkett ta' 10 x 1) kapsuli + 15-il *inhaler*.
Pakkett b'hafna: 150 (25 pakkett ta' 6 x 1) kapsuli + 25 *inhaler*.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jintuza biss bl-*inhaler* ipprovdut fil-pakkett.
Tiblax il-kapsuli.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal biex jingibed man-nifs

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

L-*inhaler* f'kull pakkett għandu jintrema wara li l-kapsuli kollha f'dak il-pakkett ikunu ntużaw.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Aħżen il-kapsuli fil-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità u toħroġhomx sa qabel ma jintużaw eżatt.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

E

EU/1/13/863/005

Pakkett b'hafna li jinkludi 4 pakketti (24 kapsula + *inhaler* wiehed)

EU/1/13/863/008

Pakkett b'hafna li jinkludi 15-il pakkett (10 kapsuli + *inhaler* wiehed)

EU/1/13/863/006

Pakkett b'hafna li jinkludi 25 pakkett (6 kapsuli + *inhaler* wiehed)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xoterna Breezhaler

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkolli l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA INTERMEDJA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramma/43 mikrogramma trab li jittiehed man-nifs, kapsuli iebsa indacaterol/glycopyrronium

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 110 mikrogramma indacaterol u 50 mikrogramma glycopyrronium. L-ammont ta' indacaterol u glycopyrronium li jittiehed man-nifs huwa ta' 85 mikrogramma (ekwivalenti għal 110 mikrogramma ta' indacaterol maleate) u 43 mikrogramma (ekwivalenti għal 54 mikrogramma ta' glycopyrronium bromide), rispettivament.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose u magnesium stearate.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab li jittiehed man-nifs, kapsula iebsa

24 x 1 kapsula + *inhaler* wiehed. Komponent ta' pakkett li fih hafna pakketti. M'għandhomx jinbiegħu separatament.

10 x 1 kapsuli + *inhaler* wiehed. Komponent ta' pakkett li fih hafna pakketti. M'għandhomx jinbiegħu separatament.

6 x 1 kapsuli + *inhaler* wiehed. Komponent ta' pakkett li fih hafna pakketti. M'għandhomx jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jintuża biss bl-*inhaler* ipprovdut fil-pakkett.
Tiblax il-kapsuli.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal biex jingibed man-nifs

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

L- *inhaler* f'kull pakkett għandu jintrema wara li l-kapsuli kollha f'dak il-pakkett ikunu ntużaw.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Aħżen il-kapsuli fil-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità u toħroġhomx sa qabel ma jintużaw eżatt.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/863/005

Pakkett b'hafna li jinkludi 4 pakketti (24 kapsula + *inhaler* wiehed)

EU/1/13/863/008

Pakkett b'hafna li jinkludi 15-il pakkett (10 kapsuli + *inhaler* wiehed)

EU/1/13/863/006

Pakkett b'hafna li jinkludi 25 pakkett (6 kapsuli + *inhaler* wiehed)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xoterna Breezhaler

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D
--

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**L-GHATU MINN ĠEWWA TAL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'WIEHED U
TAL-KARTUNA INTERMEDJA TAL-PAKKETTI B'HAFNA**

1. OHRAJN

- 1 Dahhal
 - 2 Taqqab u erġi
 - 3 Hu nifs fil-fond
- Iċċekkja Iċċekkja li l-kapsula hi vojta

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Xoterna Breezhaler 85 mkg/43 mkg trab li jittiehed man-nifs
indacaterol/glycopyrronium

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Għal biex jingibed man-nifs biss

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramma/43 mikrogramma trab li jittiehed man-nifs, kapsuli iebsa indacaterol/glycopyrronium

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Xoterna Breezhaler u għalxiex jintuża
 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Xoterna Breezhaler
 3. Kif għandek tuża Xoterna Breezhaler
 4. Effetti sekondarji possibbli
 5. Kif taħžen Xoterna Breezhaler
 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
- Tagħrif dwar kif tuża l-*inhaler* ta' Xoterna Breezhaler

1. X'inhu Xoterna Breezhaler u għalxiex jintuża

X'inhu Xoterna Breezhaler

Din il-medicina fiha żewġ sustanzi attivi msejha indacaterol u glycopyrronium. Dawn jappartjenu għal grupp ta' medicini msejhin bronkodilataturi.

Għalxiex jintuża Xoterna Breezhaler

Din il-medicina tintuża biex tgħin pazjenti adulti li għandhom problemi biex jiehdu n-nifs minhabba marda tal-pulmun imsejha marda pulmonari ostruttiva kronika (COPD). F'COPD il-muskoli madwar il-passaġġ tal-arja jidjieu. Dan jagħmilha diffiċli biex tiehu n-nifs. Din il-medicina timblokka t-tidjiq ta' dawn il-muskoli fil-pulmun, u b'hekk ikun eħfef għall-arja biex tgħaddi għall-pulmun u toħroġ minnu.

Jekk tuża din il-medicina darba kuljum, se tgħinek tnaqqas l-effetti ta' COPD fil-ħajja tiegħek ta' kuljum.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Xoterna Breezhaler

Tużax Xoterna Breezhaler

- jekk int allergiku għal indacaterol jew glycopyrronium jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Xoterna Breezhaler, jekk xi wiehed minn dawn li ġejjin jgħoddu għalik:

- jekk tbatl-azma - din il-medicina m'għandhiex tintuża biex tikkura l-azma.
- jekk għandek problemi fil-qalb.
- jekk ikollok aċċessjonijiet jew puplesiji.
- jekk għandek problemi fil-glandola tat-tirojde (tirotossikozi).
- jekk għandek id-dijabete.

- jekk qed tuża xi mediċini minhabba l-mard tal-pulmun tiegħek li fihom sustanzi attivi li jixbhu (l-istess klassi) lil dawk ta' Xoterna Breezhaler (ara t-taqsima "Mediċini oħra u Xoterna Breezhaler").
- jekk għandek problemi fil-kliewi.
- jekk għandek problemi serji fil-fwied.
- jekk għandek problema f'għajnek imsejha glawkoma b'angolu dejjaq.
- jekk għandek diffikultà biex tgħaddi l-awrina.

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tgħodd għalik (jew m'intix ċert), **kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tuża din il-mediċina.**

Waqt li qed tiehu l-kura b'Xoterna Breezhaler

- **Ieqaf hu din il-mediċina u fittex għajnuna medika minnufih** jekk thoss xi wieħed minn dawn li ġejjin:
 - uġiġh jew skumdità f'għajnek, tara mżelleġ għall-mument, tara donnhom raġġieri jew stampi kkuluriti flimkien ma' għajnejn ħomor— dawn jistgħu jkunu sinjali ta' attakk qawwi ta' glawkoma b'angolu dejjaq.
 - diffikultà biex tiehu n-nifs jew tibra', nefha fl-ilsien, fix-xofftejn jew fil-wieċ, raxx fil-gilda, ħakk u ħorriqija (sinjali ta' allergija).
 - tagħfis f'sidrek, sogħla, tharħir jew qtugħ ta' nifs eżatt wara li tkun ħadt din il-mediċina — dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni msejha spażmi paradossali tal-bronki.
- **Għid minnufih lit-tabib tiegħek** jekk is-sintomi tiegħek tas-COPD bħalma huma qtugħ ta' nifs, tharħir, sogħla ma jmorru għall-aħjar jew imorru għall-agħar.

Xoterna Breezhaler jintuża bħala trattament kontinwu għas-COPD. Tużax din il-mediċina biex tittratta attakk f'daqqa ta' qtugħ ta' nifs jew tharħir.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal jew adolexxenti li għandhom anqas minn 18-il sena. Dan minhabba li ma gietx studjata fost dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Xoterna Breezhaler

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. B'mod speċjali, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża:

- kwalunkwe mediċina li tista' tixbah lil Xoterna Breezhaler (fiha sustanzi attivi li jixxiebh).
- mediċini msejha imblukkaturi beta li jistgħu jintużaw għall-pressjoni għolja tad-demmi jew għal problemi oħrajn tal-qalb (bħall-propranolol), jew għal problemi tal-għajn msejha glawkoma (bħat-timolol).
- mediċini li jibaxxu l-ammont ta' potassju fid-demmi tiegħek. Dawn jinkludu:
 - steroidi (eż. prednisolone),
 - diuretiċi (pilloli tal-pipi) użati għall-pressjoni għolja tad-demmi bħall-hydrochlorothiazide),
 - mediċini minhabba problemi tan-nifs (bħat-theophylline).

Tqala u treddiġh

M'hemmx informazzjoni dwar l-użu ta' din il-mediċina f'nisa tqal u mhuwiex magħruf jekk is-sustanza attiva ta' din il-mediċina tgħaddix mal-ħalib tal-bnedmin. Indacaterol, wieħed mis-sustanzi attivi f'Xoterna Breezhaler, jista' jxekkel il-ħlas minhabba l-effett li għandu fuq il-ġuf.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. M'għandekx tuża Xoterna Breezhaler sakemm ma jgħidlekx biex tagħmel dan it-tabib.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux probabbli li din il-mediċina se taffettwa l-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Madankollu, din il-mediċina tista' tikkawża sturdament (ara sezzjoni 4). Jekk thossok sturdut waqt li qed tiehu din il-mediċina, issuqx u thaddimx magni.

Xoterna Breezhaler fih il-lactose

Din il-medicina fiha l-lactose (23.5 mg f'kull kapsula). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tiehu xi medicina.

3. Kif għandek tuża Xoterna Breezhaler

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tuża Xoterna Breezhaler

Id-doża normali hi li tiġbed man-nifs il-kontenut ta' kapsula waħda kuljum.

Għandek bżonn tiġbed doża waħda kuljum minhabba li l-effett ta' din il-medicina jibqa' għaddej 24 siegħa. Tużax aktar milli jgħidlek tuża t-tabib tiegħek.

Anzjani (età minn 75 sena 'l fuq)

Tista' tuża din il-medicina jekk għandek 75 sena u aktar bl-istess doża bħal adulti oħrajn.

Meta għandek tiġbed Xoterna Breezhaler man-nifs

Uża din il-medicina fl-istess hin kuljum. Dan jgħinek ukoll biex tiftakar tużaha.

Tista' tiehu Xoterna Breezhaler fi kwalunkwe hin qabel ma tiekol jew tixrob jew wara.

Kif għandek tiġbed Xoterna Breezhaler man-nifs

- Xoterna Breezhaler hu sabiex jittiehed man-nifs.
- F'dan il-pakkett, se ssib *inhaler* u kapsuli (f'folji) li fihom il-medicina bħala trab li jittiehed man-nifs. Uża dawn il-kapsuli mal-*inhaler* li hawn f'dan il-pakkett biss (l-*inhaler* Xoterna Breezhaler). Il-kapsuli għandhom jinżammu fil-folja sakemm jasal il-bżonn li tużahom.
- Qaxxar il-kisja ta' wara minn mal-folja biex tiftaha - timbuttax il-kapsula minn ġol-fojl.
- Meta tiftah pakkett ġdid, uża l-*inhaler* Xoterna Breezhaler il-ġdid misjub fil-pakkett.
- Armi kull *inhaler* wara li l-kapsuli kollha jkun ntużaw.
- Tiblax il-kapsuli.
- Jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet lejn tmiem dan il-fuljett għal aktar tagħrif dwar kif għandek tuża l-*inhaler*.

Jekk tuża Xoterna Breezhaler aktar milli suppost

Jekk għidt wisq minn din il-medicina jew jekk xi haddiehor bi żball juża l-kapsuli tiegħek, għandek minnufih jew tkellem lit-tabib tiegħek jew tmur fl-eqreb ċentru ta' emergenza. Uri l-pakkett ta' Xoterna Breezhaler. Jista' jkollok bżonn ta' attenzjoni medika. Tista' tintebaħ li qalbek tibda tħabbat aktar mgħaġġel mis-soltu, jew jaf ikollok uġiġħ ta' ras, thossok stordut, thossok imdardar jew ikollok bżonn tirremetti, jew tista' tintebaħ li jkollok disturbi fil-vista, thossok konstipat jew ikollok diffikultà biex tgħaddi l-awrina.

Jekk tinsa tuża Xoterna Breezhaler

Jekk tinsa tiġbed xi doża fil-hin tas-soltu, hu waħda minnufih dakinhar stess. Wara, hu man-nifs id-doża li jmissek bħas-soltu il-ġurnata ta' wara. Tihux man-nifs aktar minn doża waħda fl-istess ġurnata.

Kemm għandek tibqa' għaddej bil-kura b'Xoterna Breezhaler

- Għandek tibqa' tuża Xoterna Breezhaler sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.
- Is-COPD hija marda fit-tul u għandek tuża Xoterna Breezhaler **kuljum** u mhux biss meta jkollok problemi tan-nifs jew sintomi oħrajn marbuta mas-COPD.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kemm għandek tibqa' għaddej tiehu din il-medicina, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Uhud mill-effetti sekondarji jistgħu jkunu serji:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- diffikultà biex tiegħu n-nifs u biex tibla', nefha tal-ilsien, xufftejn jew wiċċ, urtikarja, raxx tal-gilda - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika.
- thossok għajjen jew bil-għatx hafna, ikollok għu kbir mingħajr ma żżid fil-piż u tgħaddi aktar awrina mis-soltu – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' livell għoli ta' zokkor fid-demem (iperglicemija).

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- uġiġh f'sidrek minn tagħfis b'żieda fl-għaraq – dan jista' jkun problema serja tal-qalb (marda iskemika tal-qalb).
- nefha l-aktar tal-ilsien, xufftejn, wiċċ jew griżmejn (sinjali possibbli ta' angioedima).
- diffikultà biex tiegħu n-nifs bi tħarhir jew sogħla.
- uġiġh jew skumdità fl-għajnejn, vista mċajpra temporanjament, ċrieki ta' dawl fil-vista jew imajini kkuluriti assoċjati ma' għajnejn ħomor - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' glawkoma.
- taħbit tal-qalb irregolari.

Jekk thoss kwalunkwe wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji, **fittex għajnuna medika minnufih.**

Effetti sekondarji oħrajn jistgħu jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

- imnieher misdud, għatis, sogħla, uġiġh ta' ras bid-deni jew mingħajru - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ tan-nifs.

Komuni

- griżmejn juġgħu flimkien ma' mnierher iqattar - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' nażofaringite.
- tgħaddi l-awrina ta' spiss u b'uġiġh – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina msejja ċistite.
- thoss pressjoni jew uġiġh fil-ħaddejn jew f'moħħok - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tas-sinusis imsejja sinožite.
- imnieher iqattar jew fgat.
- sturdament.
- uġiġh ta' ras.
- sogħla.
- griżmejn juġgħu.
- istonku mdardar, indigestjoni.
- taħsir tas-sniem.
- diffikultà u uġiġh biex tgħaddi l-awrina – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ostruzzjoni fil-bużżieqa tal-awrina jew retenzjoni tal-awrina.
- deni.
- uġiġh fis-sider.

Mhux komuni

- diffikultà biex torqod.
- qalb tħabbat mgħaġġel.
- palpitazzjonijiet – sinjali ta' taħbit tal-qalb mhux normali.

- tibdil fil-vuċi (hanqa).
- fsada mill-immieher.
- dijarea jew uġiġh fl-istonku.
- ħalq xott.
- ħakk jew raxx.
- uġiġh li jaffettwa l-muskoli, ligamenti, tendini, ġogi u għadam.
- spażmi fil-muskoli.
- uġiġh, wegġhat jew tenerezza fil-muskoli.
- uġiġh fid-dirgħajn jew fir-riġlejn.
- idejn, għekiesi u saqajn minfuħin.
- għeja.

Rare (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1000)

- tingiż jew tnemnim.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Xoterna Breezhaler

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara "EXP"/"JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Aħżen il-kapsuli fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u toħroġhomx sa qabel ma jintużaw eżatt.

L- *inhaler* f'kull pakkett għandu jintrema wara li l-kapsuli kollha f'dak il-pakkett ikunu ntużaw.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-pakkett imqatta' jew juri sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Xoterna Breezhaler

- Is-sustanzi attivi huma indacaterol (bħala maleate) u glycopyrronium bromide. Kull kapsula fiha 143 mikrogramma ta' glycopyrronium bromide ekwivalenti għal 110 mikrogrammi ta' indacaterol u 63 mikrogramma ta' glycopyrronium bromide ekwivalenti għal 50 mikrogramma ta' glycopyrronium. Id-doża li tittiehed (id-doża li thalli l-bokkin tal-*inhaler*) hija ekwivalenti għal 85 mikrogramma ta' indacaterol (ekwivalenti għal 110 mikrogrammi ta' indacaterol maleate) u 43 mikrogramma ta' glycopyrronium (ekwivalenti għal 54 mikrogramma ta' glycopyrronium bromide).
- Is-sustanzi l-oħra tat-trab li jittiehed man-nifs huma l-lactose monohydrate u magnesium stearate (ara sezzjoni 2 taht "Xoterna Breezhaler fih il-lactose").

- L-ingredjenti tal-qoxra tal-kapsula huma hypromellose calcium chloride, tartrazine (E102) u linka tal-istampar sewda (tapp) u blu (korp).
 - o L-ingredjenti tal-linka tal-istampar sewda (tapp) huma shellac (E904), propylene glycol, ammonium hydroxide, potassium hydroxide u iron oxide, iswed (E172)
 - o L-ingredjenti tal-linka tal-istampar blu (korp) huma shellac (E904), indigo carmine (E132) u titanium dioxide (E171).

Kif jidher Xoterna Breezhaler u l-kontenut tal-pakkett

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramma/43 mikrogramma trab li jittiehed man-nifs, kapsuli iebsa trasparenti u sofor u fihom trab minn abjad għal kważi abjad. Għandhom il-kodiċi tal-prodott “IGP110.50” stampat bil-blu taħt żewġ strixxi blu fuq il-qafas u l-marka tal-kumpanija (**lb**) stampata bl-iswed fuq it-tapp.

F’dan il-pakkett, se ssib apparat imsejjaħ *inhaler*, flimkien mal-kapsuli f’folji. Kull folja fiha 6 jew 10 kapsuli iebsin.

Dawn huma d-daqsijiet tal-pakketti disponibbli:

Pakkett ta’ b’wiehed li fih 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 jew 90x1 kapsula iebsa, flimkien ma’ *inhaler* wiehed.

Pakketti multipli li fihom 96 (4 pakketti ta’ 24x1) kapsula iebsa u 4 *inhalers*.

Pakketti multipli li fihom 150 (15-il pakkett ta’ 10x1) kapsula iebsa u 15-il *inhaler*.

Pakketti multipli li fihom 150 (25 pakkett ta’ 6x1) kapsula iebsa u 25 *inhaler*.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu disponibbli f’pajjiżek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 28 11 712
ή
INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 66 64 805-6

España

Ferrer Internacional, S.A.
Tel: +34 93 600 37 00

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Alfasigma S.p.A.
Tel: +39 06 91 39 4666

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos,
S.A.
Tel: +351 21 499 7400

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

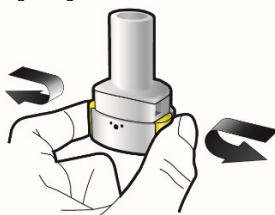
Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

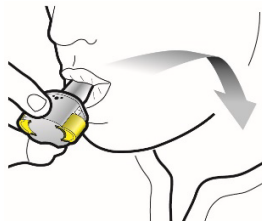
Jekk joghgbok aqra l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu kollha qabel tuża Xoterna Breezhaler.



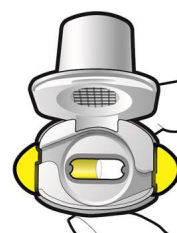
Dahhal



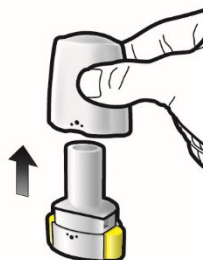
Taqqab u erhi



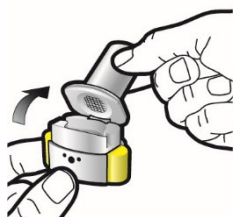
Hu nifs fil-fond



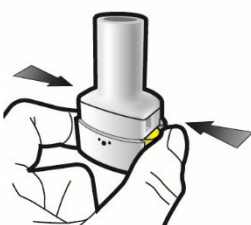
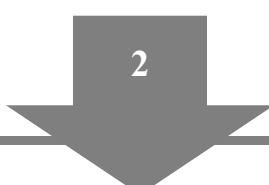
**Iċċekkja li l-kapsula
hija vojta**



Stadju 1a:
**Nehhi l-ghatu billi
tiġbdu 'l barra**



Stadju 1b:
Iftaħ l-inhaler



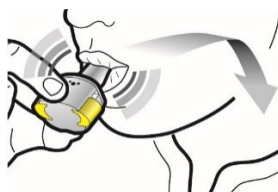
Stadju 2a:
**Taqqab il-kapsula
darba**
Żomm l-inhaler wieqaf.
Taqqab il-kapsula billi
tagħfas b'sahha ż-żewġ
buttuni tal-ġenb flimkien.
Għandek tisma' hoss hi u
tittaqqab il-kapsula.
Taqqab il-kapsula darba
biss.



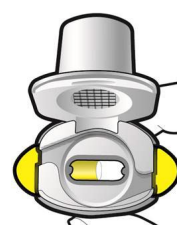
Stadju 2b:
Erhi l-buttuni tal-ġenb



Stadju 3a:
**Hu nifs qawwi 'l barra.
Tonfohx fl-inhaler.**



Stadju 3b:
**Iġbed il-mediċina man-
nifs billi tiehu nifs fil-
fond 'il ġewwa**
Żomm l-inhaler kif qed
jidher fl-istampa.
Qiegħed il-bokkin
f'halqek u ross xofftejk
sew madwaru.
Tagħfasx il-buttuni tal-
ġenb.



**Iċċekkla li l-kapsula hi
vojta**
Iftaħ l-inhaler biex tara
jekk fadalx xi trab fil-
kapsula.

Jekk fadal xi trab fil-
kapsula:

- Aghlaq l-inhaler.
- Irrepeti stadji 3a sa 3c.



**Fadal
it-trab**



Vojta



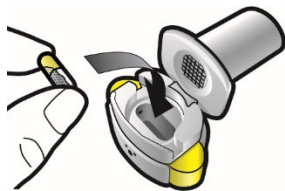
Stadju 1c:

Nehhi l-kapsula

Ifred wahda mill-kapsuli mill-kumplement tal-folja. Iftah il-folja u aqla' l-kapsula.

Timbuttax il-kapsula minn ġol-fojl.

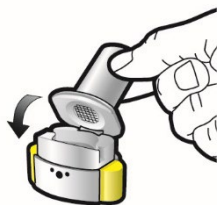
Tiblax il-kapsula.



Stadju 1d:

Dahhal il-kapsula

Qatt m'għandek tqiegħed il-kapsula direttament fil-bokkin.



Stadju 1e:

Aghlaq l-inhaler

Hu nifs malajr 'il ġewwa u fil-fond kemm jista' jkun.

Inti u tiġbed in-nifs 'il ġewwa se tisma' hoss ta' tidwir mghaġġel.

Taf ittiegħem il-medicina inti u tiġbed in-nifs.



Stadju 3c:

Żomm in-nifs

Żomm in-nifs għal madwar 5 sekondi.



Nehhi l-kapsula l-vojta

Armi l-kapsula l-vojta fil-barmil tal-iskart.

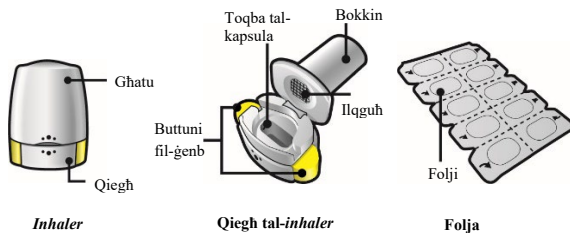
Aghlaq l-inhaler u erga' aghmel l-ghatu.

Tagħrif importanti

- Il-kapsuli Xoterna Breezhaler għandhom dejjem jinħażnu fil-folja oriġinali u għandhom jinħarġu biss eżatt qabel ma jintużaw.
- Timbuttax il-kapsula minn ġol-fojl sabiex tohroġha mill-folja.
- Tiblax il-kapsula.
- Tużax il-kapsuli Xoterna Breezhaler ma' xi inhaler ieħor.
- Tużax l-inhaler Xoterna Breezhaler biex tiehu xi medicina f'għamla ta' kapsula oħra.
- Qatt m'għandek tqiegħed il-kapsula f'ħalqek jew fil-bokkin tal-inhaler.
- Tagħfasx il-buttuni tal-ġenb aktar minn darba.
- Tonfohx fil-bokkin.
- Tagħfasx il-buttuni tal-ġenb waqt li qed tiġbed in-nifs mill-bokkin.
- Taqbadx il-kapsuli b'idejk imxarrbin.
- Qatt tahsel l-inhaler tiegħek bl-ilma.

Il-pakkett ta' Xoterna Breezhaler Inhaler tiegħek jinkludi:

- *Inhaler* wiehed Xoterna Breezhaler
- Folja waħda jew aktar, kull waħda fiha 6 jew 10 kapsuli Xoterna Breezhaler biex jintużaw mal-*inhaler*



Mistoqsijiet Komuni

Għala l-*inhaler* m'għamilx hoss meta ġbidt in-nifs 'il ġewwa?

Jista' jkun li l-kapsula wehlet fit-toqba tal-kapsula. Jekk jiġri dan, ċaq laq il-kapsula bil-mod billi ttekket il-qiegh tal-*inhaler*. Erga' iġbed il-medicina 'l ġewwa billi tirrepeti stadji 3a sa 3c.

X'għandi nagħmel jekk fil-kapsula baqa' xi trab?

Inti ma ħadtx biżżejjed mill-medicina tiegħek. Aghlaq l-*inhaler* u rrepeti stadji 3a sa 3c.

Sgholt wara li ġbidt in-nifs 'il ġewwa – ta' min jagħti kasu dan?

Dan jista' jiġri. Sakemm il-kapsula hi vojta inti ħadt biżżejjed mill-medicina tiegħek.

Hassejt biċċiet żgħar mill-kapsula fuq ilsieni – ta' min jagħti kasu dan?

Dan jista' jiġri. Ma jagħmilx hsara. Il-probabbiltà li l-kapsula tinqasam f'biċċiet żgħar se tiżdied jekk il-kapsula tittaqqab aktar minn darba.

Kif tnaddaf l-*inhaler*

Imsaħ il-bokkin minn ġewwa u minn barra b'biċċa nadifa, xotta u mingħajr tnetex sabiex tneħhi kull trab li jkun għad fadal. Żomm l-*inhaler* xott. Qatt m'għandek taħsel l-*inhaler* tiegħek bl-ilma.

Kif għandek tarmi l-*inhaler* wara li jintuża

Kull *inhaler* għandu jintrema wara li jintużaw il-kapsuli kollha. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini u *inhalers* li m'għadhomx meħtieġa.