

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xoterna Breezhaler 85 microgram/43 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 143 microgram indacaterolmaleaat, gelijk aan 110 microgram indacaterol, en 63 microgram glycopyrroniumbromide, gelijk aan 50 microgram glycopyrronium.

Elke afgeleverde dosis (de dosis die het mondstuk van de inhalator verlaat) bevat 110 microgram indacaterolmaleaat, gelijk aan 85 microgram indacaterol, en 54 microgram glycopyrroniumbromide, gelijk aan 43 microgram glycopyrronium.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke capsule bevat 23,5 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in harde capsule (inhalatiepoeder).

Capsules met een doorzichtige gele bovenste helft en een natuurlijk doorzichtige onderste helft die een wit tot nagenoeg wit poeder bevatten, met de productcode “IGP110.50” in het blauw bedrukt onder twee blauwe balken op de onderste helft en het bedrijfslogo () in zwart bedrukt op de bovenste helft.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xoterna Breezhaler is geïndiceerd als onderhoudstherapie voor bronchodilatatie om symptomen te verlichten bij volwassen patiënten met chronisch obstructieve longziekte (COPD).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is inhalatie van de inhoud van één capsule eenmaal daags met behulp van de Xoterna Breezhaler-inhalator.

Het wordt aanbevolen Xoterna Breezhaler elke dag op hetzelfde tijdstip toe te dienen. Als een dosis wordt overgeslagen moet deze zo snel mogelijk worden ingenomen op dezelfde dag. De patiënten moeten worden geïnstrueerd dat ze niet meer dan één dosis per dag mogen innemen.

Bijzondere patiëntgroepen

Ouderen

Xoterna Breezhaler kan bij oudere patiënten (75 jaar of ouder) in de aanbevolen dosering worden gebruikt.

Gestoorde nierfunctie

Xoterna Breezhaler kan in de aanbevolen dosis worden gebruikt bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie of terminale nierziekte die

dialyse nodig hebben, mag Xoterna Breezhaler alleen gebruikt worden als de verwachte voordelen opwegen tegen het mogelijke risico (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Gestoorde leverfunctie

Xoterna Breezhaler kan in de aanbevolen dosis worden gebruikt bij patiënten met een licht tot matige leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Xoterna Breezhaler bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, daarom is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Xoterna Breezhaler bij pediatrische patiënten (tot 18 jaar) voor de indicatie COPD. De veiligheid en werkzaamheid van Xoterna Breezhaler bij kinderen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Alleen voor inhalatie. De capsules mogen niet worden ingeslikt.

De capsules mogen alleen worden toegediend met de Xoterna Breezhaler-inhalator (zie rubriek 6.6). De inhalator die wordt geleverd bij elk nieuw medisch voorschrift dient te worden gebruikt.

De patiënten moeten instructies krijgen over hoe ze het geneesmiddel correct moeten toedienen. Patiënten die geen verbetering van de ademhaling ervaren, moet gevraagd worden of ze het geneesmiddel inslikken in plaats van te inhaleren.

Voor instructies over het gebruik van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Xoterna Breezhaler mag niet gelijktijdig worden gebruikt met geneesmiddelen die andere langwerkende bèta-adrenerge agonisten of langwerkende muscarine antagonisten bevatten, de farmacotherapeutische groepen waar de bestanddelen van Xoterna Breezhaler toe behoren (zie rubriek 4.5).

Astma

Xoterna Breezhaler mag niet worden gebruikt voor de behandeling van astma vanwege gebrek aan gegevens bij deze indicatie.

Wanneer langwerkende bèta-2-adrenerge agonisten gebruikt worden voor de behandeling van astma, kunnen ze het risico verhogen op astma-gerelateerde ernstige bijwerkingen, waaronder astma-gerelateerde sterfgevallen.

Niet voor acuut gebruik

Xoterna Breezhaler is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute episoden van bronchospasme.

Overgevoeligheid

Onmiddellijke overgevoeligheidsreacties zijn gemeld na toediening van indacaterol of glycopyrronium, de werkzame bestanddelen van Xoterna Breezhaler. Als verschijnselen die duiden op allergische reacties optreden, in het bijzonder angio-oedeem (moeilijkheden met ademen of slikken,

opzwellen van de tong, de lippen en het gezicht) urticaria of huiduitslag, dan moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Paradoxe bronchospasmen

Toediening van Xoterna Breezhaler kan leiden tot paradoxale bronchospasmen die levensbedreigend kunnen zijn. Als dit gebeurt, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Anticholinerge effecten gerelateerd aan glycopyrronium

Nauwekamerhoekglaucoom

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom, daarom moet Xoterna Breezhaler met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten.

Patiënten moeten informatie krijgen over de klachten en symptomen van acuut nauwekamerhoekglaucoom en moeten geïnformeerd worden dat ze moeten stoppen met het gebruik van Xoterna Breezhaler als dergelijke klachten of symptomen zich ontwikkelen.

Urineretentie

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met urineretentie, daarom moet Xoterna Breezhaler met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten.

Patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie

Een matig gemiddelde toename van de totale systemische blootstelling (AUC_{last}) aan glycopyrronium tot factor 1,4 werd gezien bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie en tot factor 2,2 bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie en terminale nierziekte. Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (geschatte glomerulusfiltratiesnelheid lager dan 30 ml/min/1,73 m²), met inbegrip van patiënten met terminale nierziekte die dialyse vereist, mag Xoterna Breezhaler alleen worden gebruikt als de verwachte voordelen opwegen tegen het mogelijke risico (zie rubriek 5.2). Die patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden op potentiële bijwerkingen.

Cardiovasculaire effecten

Xoterna Breezhaler moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (coronaire vaatziekte, acuut myocardinfarct, hartaritmieën, hypertensie).

Bèta-2-adrenerge agonisten kunnen een klinisch significant cardiovasculair effect teweegbrengen bij sommige patiënten. Dit wordt waargenomen als toename in polsslag, verhoging van bloeddruk en/of optreden van andere symptomen. In het geval dergelijke effecten optreden met dit geneesmiddel, kan het nodig zijn de behandeling stop te zetten. Bovendien is gemeld dat bèta-adrenerge agonisten elektrocardiografische (ECG) veranderingen kunnen veroorzaken, zoals afvlakking van de T-golf, verlenging van het QT-interval en ST-segmentdepressie, hoewel niet bekend is wat de klinische betekenis van deze waarnemingen is. Langwerkende bèta₂-adrenerge agonisten (LABA) of LABA-bevattende combinatieproducten zoals Xoterna Breezhaler moeten daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bekende of vermoede verlenging van het QT-interval of die behandeld worden met geneesmiddelen die het QT-interval beïnvloeden.

Patiënten met instabiele ischemische hartziekte, falen van het linker ventrikel, voorgeschiedenis van myocardinfarct, aritmie (anders dan chronisch stabiel atriumfibrilleren), een voorgeschiedenis van lang QT-syndroom of van wie het QTc (Fridericia-methode) was verlengd (>450 ms) werden uitgesloten van de klinische studies, en daarom is er geen ervaring bij deze patiëntengroepen. Xoterna Breezhaler moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiëntengroepen.

Hypokaliëmie

Bèta-2-adrenerge agonisten kunnen een significante hypokaliëmie teweegbrengen bij sommige patiënten, wat ongewenste cardiovasculaire effecten kan veroorzaken. De daling van de kaliumspiegel is meestal van voorbijgaande aard en behoeft geen suppletie. Bij patiënten met ernstige COPD kan hypokaliëmie worden versterkt door hypoxie en gelijktijdige behandeling met medicatie die de gevoeligheid voor hartaritmie kan verhogen (zie rubriek 4.5).

Klinisch relevante effecten van hypokaliëmie zijn niet waargenomen in klinische studies met Xoterna Breezhaler bij de aanbevolen therapeutische dosis (zie rubriek 5.1).

Hyperglykemie

Inhalatie van hoge doses bèta-2-adrenerge agonisten kan een stijging in de plasmaglucosespiegel veroorzaken. Na het starten van de behandeling met Xoterna Breezhaler moet de plasmaglucosespiegel vaker worden gecontroleerd bij patiënten met diabetes.

Tijdens langetermijn klinische studies hadden meer patiënten met Xoterna Breezhaler klinisch waarneembare veranderingen in bloedglucose (4,9%) in de aanbevolen dosis dan met placebo (2,7%). Xoterna Breezhaler is niet onderzocht bij patiënten met slecht gecontroleerde diabetes mellitus, daarom is voorzichtigheid en gepaste monitoring aanbevolen bij dergelijke patiënten.

Algemene aandoeningen

Xoterna Breezhaler dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met convulsieve aandoeningen of thyrotoxicose, en bij patiënten die ongewoon gevoelig reageren op bèta-2-adrenerge agonisten.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van oraal geïnhaleerde indacaterol en glycopyrronium had, bij “steady-state” condities van beide werkzame bestanddelen, geen effect op de farmacokinetiek van één van beide werkzame bestanddelen.

Er zijn geen specifieke interactiestudies uitgevoerd met Xoterna Breezhaler. Informatie over mogelijke interacties is gebaseerd op mogelijke interacties van de twee afzonderlijke werkzame bestanddelen.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevelen

Bèta-adrenerge blokkers

Bèta-adrenerge blokkers kunnen het effect van bèta-2-adrenerge agonisten verzwakken of tegenwerken. Daarom dient Xoterna Breezhaler niet samen met bèta-adrenerge blokkers (inclusief oogdruppels) te worden gegeven tenzij er noodzakelijke redenen zijn voor het gebruik ervan. Indien vereist, gaat de voorkeur uit naar cardioselectieve bèta-adrenerge blokkers, hoewel deze met de nodige voorzichtigheid dienen te worden gebruikt.

Anticholinergica

Gelijktijdige toediening van Xoterna Breezhaler met andere geneesmiddelen die anticholinergica bevatten is niet onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Sympathicomimetica

Gelijktijdige toediening van andere sympathicomimetica (alleen of als onderdeel van een combinatietherapie) kan de bijwerkingen van indacaterol versterken (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik

Hypokaliëmische behandeling

Gelijktijdige hypokaliëmische behandeling met methylxanthinederivaten, steroïden, of niet-kaliumsparende diuretica kan het mogelijk hypokaliëmische effect van bèta-2-adrenerge agonisten versterken, gebruik ze daarom met voorzichtigheid (zie rubriek 4.4).

Ter overweging bij gelijktijdig gebruik

Metabole en transporter-gebaseerde interacties

Remming van CYP3A4 en P-glycoproteïne (P-gp), die de belangrijkste bijdrage leveren aan de klaring van indacaterol, geeft maximaal een verdubbeling van de systemische blootstelling aan indacaterol. Gezien de veiligheidservaringen met de behandeling met indacaterol in klinische onderzoeken tot maximaal één jaar bij doses tot twee keer de maximaal aanbevolen indacateroldosis, geeft de mate van toename in blootstelling als gevolg van interacties geen veiligheidsproblemen.

Cimetidine of andere remmers van organische-kationentransport

In een klinische studie bij gezonde vrijwilligers verhoogde cimetidine, een remmer van het organische-kationentransport dat waarschijnlijk bijdraagt aan de renale excretie van glycopyrronium, de totale blootstelling (AUC) aan glycopyrronium met 22% en verlaagde het de renale klaring met 23%. Gezien de grootteorde van deze veranderingen is geen klinisch relevante medicamenteuze interactie te verwachten als glycopyrronium tegelijk wordt toegediend met cimetidine of andere remmers van het organische-kationentransport.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens voorhanden over het gebruik van Xoterna Breezhaler bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit bij klinisch relevant gebruik (zie rubriek 5.3).

Indacaterol kan de bevalling remmen door een relaxerend effect op het gladde spierweefsel van de baarmoeder. Daarom mag Xoterna Breezhaler alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de verwachte voordelen voor de patiënt opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of indacaterol, glycopyrronium en hun metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Beschikbare farmacokinetische/toxicologische gegevens laten uitscheiding van indacaterol, glycopyrronium en hun metabolieten zien in de melk van zogende ratten (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Xoterna Breezhaler door vrouwen die borstvoeding geven, moet alleen overwogen worden als het verwachte voordeel voor de vrouw groter is dan enig mogelijk risico voor het kind (zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid

Reproductiestudies en andere gegevens bij dieren wijzen niet op zorg over de vruchtbaarheid bij mannetjes of vrouwtjes.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dit geneesmiddel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het optreden van duizeligheid kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen echter beïnvloeden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De weergave van het veiligheidsprofiel is gebaseerd op de ervaring met Xoterna Breezhaler en de individuele werkzame bestanddelen.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ervaring met de veiligheid met Xoterna Breezhaler bestond uit blootstelling tot 15 maanden in de aanbevolen therapeutische dosis.

Xoterna Breezhaler liet vergelijkbare bijwerkingen zien als de individuele bestanddelen. Aangezien Xoterna Breezhaler indacaterol en glycopyrronium bevat, kunnen het type en de ernst van de bijwerkingen geassocieerd met elk van deze bestanddelen verwacht worden bij de combinatie.

Het veiligheidsprofiel wordt gekarakteriseerd door typische anticholinerge en bèta-adrenerge symptomen gerelateerd aan de individuele bestanddelen van de combinatie. Andere veel voorkomende bijwerkingen gerelateerd aan het geneesmiddel (ten minste 3% van de patiënten met Xoterna Breezhaler en tevens meer dan bij placebo) waren hoest, nasofaryngitis en hoofdpijn.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die gevonden werden tijdens klinische studies en uit postmarketingbronnen, worden weergegeven volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen (tabel 1). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van frequentie, met de meest voorkomende reacties eerst. Binnen elke frequentiecategorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst. Bovendien is de overeenstemmende frequentiecategorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Bijwerkingen

Bijwerkingen	Frequentiecategorie
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Bovenste luchtweginfectie	Zeer vaak
Nasofaryngitis	Vaak
Urinerweginfectie	Vaak
Sinusitis	Vaak
Rinitis	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoeligheid	Vaak
Angio-oedeem ²	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Hyperglykemie en diabetes mellitus	Vaak
Psychische stoornissen	
Slapeloosheid	Soms

Zenuwstelselaandoeningen	
Duizeligheid	Vaak
Hoofdpijn	Vaak
Paresthesie	Zelden
Oogaandoeningen	
Glaucoom ¹	Soms
Hartaandoeningen	
Ischemische hartziekte	Soms
Atriumfibrillatie	Soms
Tachycardie	Soms
Palpitaties	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Hoest	Vaak
Orofaryngeale pijn waaronder irritatie van de keel	Vaak
Paradoxe bronchospasmen	Soms
Dysfonie ²	Soms
Bloedneus	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Dyspepsie	Vaak
Tandcariës	Vaak
Gastro-enteritis	Soms
Droge mond	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Jeuk/uitslag	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
Skeletspierpijn	Soms
Spier spasme	Soms
Myalgie	Soms
Pijn in extremiteiten	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	
Blaasobstructie en urineretentie	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Pyrexie ¹	Vaak
Thoracale pijn	Vaak
Oedeem perifeer	Soms
Vermoeidheid	Soms

¹ Bijwerking waargenomen met Xoterna Breezhaler maar niet met de individuele bestanddelen.

² Meldingen uit postmarketingervaring; frequenties zijn echter berekend op basis van klinische studiegegevens.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hoest kwam vaak voor, maar was meestal van lichte aard.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over klinisch relevante overdosering met Xoterna Breezhaler.

Een overdosis kan leiden tot versterkte effecten die typerend zijn voor bèta-2-adrenerge stimulantia, d.w.z. tachycardie, tremor, palpitaties, hoofdpijn, misselijkheid, braken, slaperigheid, ventriculaire aritmieën, metabole acidose, hypokaliëmie en hyperglykemie. Een overdosis kan ook anticholinerge effecten induceren, zoals een verhoogde intra-oculaire druk (die pijn, visusstoorissen of rood worden van het oog veroorzaakt), obstipatie of plasproblemen. Ondersteunende en symptomatische behandeling is aangewezen. In ernstige gevallen moeten patiënten worden behandeld in het ziekenhuis. Het gebruik van cardioselectieve bètablokkers, voor de behandeling van bèta-2-adrenerge effecten, kan worden overwogen, maar dit mag alleen onder supervisie van een arts en met uiterste voorzichtigheid plaatsvinden, aangezien het gebruik van bèta-adrenerge blokkers bronchospasme kan opwekken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor obstructieve longziekten, adrenergica in combinatie met anticholinergica, ATC-code: R03AL04

Werkingsmechanisme

Xoterna Breezhaler

Als indacaterol en glycopyrronium gelijktijdig worden toegediend via de Xoterna Breezhaler, dan bieden ze aanvullende werkzaamheid vanwege hun verschillende werkingsmechanismen, aangrijpend op verschillende receptoren en signaaltransductieroutes om relaxatie van de gladde spieren te bereiken. Vanwege de verschillende dichtheid van bèta-2-adrenerge receptoren en M3-receptoren in de centrale versus perifere luchtwegen, zouden bèta-2-agonisten meer effectief zijn in het relaxeren van perifere luchtwegen, terwijl een anticholinergicum effectiever zou zijn in de centrale luchtwegen. Een combinatie van een bèta-2-adrenerge agonist en een muscarine antagonist zou daarom een voordeel kunnen bieden voor bronchodilatatie in zowel de perifere als de centrale luchtwegen van de humane long.

Indacaterol

Indacaterol is een lang-werkende bèta-2-adrenerge agonist voor eenmaaldaagse toediening. De farmacologische effecten van bèta-2-adrenoceptoragonisten, waaronder indacaterol, zijn ten minste voor een deel toe te schrijven aan stimulatie van intracellulaire adenylcyclase, het enzym dat de omzetting van adenosinetrifosfaat (ATP) naar cyclisch-3',5'-adenosinemonofosfaat (cyclisch AMP) katalyseert. Toegenomen spiegels van cyclisch AMP veroorzaken relaxatie van bronchiale gladde spieren. *In vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat indacaterol een meervoudige grotere agonistische activiteit heeft op bèta-2-receptoren dan op bèta-1-en bèta-3-receptoren.

Bij inhalatie werkt indacaterol lokaal in de longen als een bronchodilatator. Indacaterol is een partiële agonist op de humane bèta-2-adrenerge receptor met nanomolaire potentie.

Hoewel bèta-2-adrenerge receptoren de voornaamste adrenerge receptoren zijn in bronchiaal glad spierweefsel en bèta-1-adrenerge receptoren de voornaamste receptoren in het menselijk hart, zijn er ook bèta-2-adrenerge receptoren in het menselijk hart, die 10-50% van de totale adrenerge receptoren uitmaken. Hun aanwezigheid in het hart verhoogt de mogelijkheid dat zelfs sterk selectieve bèta-2-adrenerge agonisten cardiale effecten kunnen hebben.

Glycopyrronium

Glycopyrronium is een geïnhaleerde langwerkende muscarinereceptorantagonist (anticholinergicum) voor eenmaaldaagse onderhoudsbehandeling met bronchodilaterende werking voor COPD. De

parasympathische zenuwen zijn de belangrijkste bronchusvernauwende zenuwbanen in de luchtwegen en de cholinerge tonus is de essentiële reversibele component van de luchtwegobstructie bij COPD. Glycopyrronium blokkeert de bronchusvernauwende werking van acetylcholine op de gladde spiercellen van de luchtwegen en verwijdert zo de luchtwegen.

Glycopyrroniumbromide is een muscarinereceptorantagonist met een hoge affiniteit. Met behulp van radioligand-bindingsstudies werd een meer dan 4-maal grotere selectiviteit aangetoond voor de humane M3-receptoren dan voor de humane M2-receptor.

Farmacodynamische effecten

De combinatie van indacaterol en glycopyrronium in Xoterna Breezhaler liet een snel intredende werking zien binnen 5 minuten na toediening. Het effect bleef constant gedurende het gehele 24-uur durende doseerinterval.

Het belangrijkste bronchodilaterende effect, afgeleid uit opeenvolgende FEV₁-metingen gedurende 24 uur was 320 milliliter na 26 behandelingsweken. Het effect was significant groter met Xoterna Breezhaler dan met indacaterol, glycopyrronium of tiotropium alleen (verschil 110 milliliter, voor iedere vergelijking).

Er was geen bewijs voor tachyfylaxie van het effect van Xoterna Breezhaler na verloop van tijd vergeleken met placebo of de monotherapiebestanddelen.

Effecten op de hartslagfrequentie

Hartslagfrequentie-effecten werden onderzocht bij gezonde vrijwilligers na een enkelvoudige, 4 keer de aanbevolen, therapeutische dosis van Xoterna Breezhaler, toegediend in vier dosisstappen elk gescheiden door één uur en vergeleken met de effecten van placebo, indacaterol, glycopyrronium en salmeterol.

De grootste, tijd-gematchte, toename van de hartslagfrequentie vergeleken met placebo was +5,69 bpm (90% BI [2,71; 8,66]), de grootste afname was -2,51 bpm (90% BI [-5,48; 0,47]). In totaal liet het effect op de hartslagfrequentie na verloop van tijd geen consistent farmacodynamisch effect zien van Xoterna Breezhaler.

De hartslagfrequentie van COPD-patiënten werd bij supra-therapeutische dosiseniveaus onderzocht. Er waren geen relevante effecten van Xoterna Breezhaler op de gemiddelde hartslagfrequentie gedurende 24 uur en op de hartslagfrequentie bepaald na 30 minuten, 4 uur en 24 uur.

QT-interval

Een "thorough QT" (TQT) -studie bij gezonde vrijwilligers met hoge doses geïnhaleerd indacaterol (tot twee keer de maximale aanbevolen therapeutische dosis) liet geen klinisch relevant effect zien op het QT-interval. Vergelijkbaar werd voor glycopyrronium geen QT-verlenging waargenomen in een TQT-studie na een geïnhaleerde dosis van 8 keer de aanbevolen therapeutische dosis.

De effecten van Xoterna Breezhaler op het QTc-interval werden onderzocht bij gezonde vrijwilligers na inhalatie van Xoterna Breezhaler tot 4 keer de aanbevolen therapeutische dosis in vier dosisstappen elk gescheiden door één uur. Het grootste, tijd-gematchte, verschil versus placebo was 4,62 ms (90% BI 0,40; 8,85 ms), de grootste, tijd-gematchte, afname was -2,71 ms (90% BI -6,97; 1,54 ms), hetgeen aangeeft dat Xoterna Breezhaler geen relevante impact had op het QT-interval, zoals verwacht was naar aanleiding van de eigenschappen van de bestanddelen.

Bij COPD-patiënten lieten supratherapeutische doses tussen 116 microgram/86 microgram en 464 microgram/86 microgram van Xoterna Breezhaler een hoger percentage patiënten met QTcF-verhogingen vs. baseline tussen 30 ms en 60 ms (variërend van 16,0% tot 21,6% vs. 1,9% voor placebo) zien, maar er waren geen QTcF-verhogingen >60 ms t.o.v. baseline. Het hoogste dosiseniveau van 464 microgram/86 microgram Xoterna Breezhaler liet ook een hoger percentage absolute QTcF-waarden >450 ms zien (12,2% vs. 5,7% voor placebo).

Serumkalium en bloedglucose

Bij gezonde vrijwilligers was, na toediening van 4 keer de aanbevolen therapeutische dosis van Xoterna Breezhaler, het effect op serumkalium zeer klein (maximaal verschil van -0,14 mmol/l vergeleken met placebo). Het maximale effect op bloedglucose was 0,67 mmol/l.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het klinische fase III-ontwikkelingsprogramma van Xoterna Breezhaler omvatte zes studies waarin meer dan 8.000 patiënten werden geïncludeerd: 1) een 26 weken durende placebo- en actieve stof-gecontroleerde (indacaterol eenmaal daags, glycopyrronium eenmaal daags, open-label tiotropium eenmaal daags) studie; 2) een 26 weken durende actieve stof-gecontroleerde (fluticason/salmeterol tweemaal daags) studie; 3) een 64 weken durende actieve stof-gecontroleerde (glycopyrronium eenmaal daags, open-label tiotropium eenmaal daags) studie; 4) een 52 weken durende placebo-gecontroleerde studie; 5) een 3 weken durende placebo- en actieve stof-gecontroleerde (tiotropium eenmaal daags) inspanningstolerantiestudie en 6) een 52 weken durende actieve stof-gecontroleerde (fluticason/salmeterol tweemaal daags) studie.

In vier van deze studies werden patiënten geïncludeerd die een klinische diagnose hadden van matig tot ernstig COPD. In de 64 weken durende studie werden patiënten geïncludeerd die ernstig tot zeer ernstig COPD hadden met een voorgeschiedenis van ≥ 1 matige of ernstige COPD-exacerbatie in het voorafgaande jaar. In de 52 weken durende actieve stof-gecontroleerde studie werden patiënten geïncludeerd die matig tot zeer ernstig COPD hadden met een voorgeschiedenis van ≥ 1 matige of ernstige COPD-exacerbatie in het voorafgaande jaar.

Effecten op de longfunctie

Xoterna Breezhaler liet klinisch relevante verbeteringen zien in longfunctie (gemeten door het geforceerde expiratoire volume in één seconde, FEV₁) in een aantal klinische studies. In fase III-studies werden bronchodilaterende effecten gezien binnen 5 minuten na de eerste dosis en deze werden gehandhaafd gedurende het 24-uur durende dosisinterval, vanaf de eerste dosis. Het bronchodilaterende effect verminderde niet na verloop van tijd.

De omvang van het effect was afhankelijk van de mate van reversibiliteit van de luchtwegobstructie bij baseline (getest door toediening van een kortwerkende muscarine-antagonerge bronchusverwijder en een kortwerkende bèta-2-agonerge bronchusverwijder): Patiënten met de laagste mate van reversibiliteit bij baseline (<5%) vertoonden over het algemeen een lagere respons op de bronchodilatator dan patiënten met een hogere mate van reversibiliteit ($\geq 5\%$). Na 26 weken (primaire eindpunt) verhoogde Xoterna Breezhaler de dal-FEV₁ met 80 ml bij patiënten (Xoterna Breezhaler n=82; placebo n=42) met de laagste mate van reversibiliteit (<5%) (p=0,053) en met 220 ml bij patiënten (Xoterna Breezhaler n=392; placebo n=190) met een hogere mate van reversibiliteit bij baseline ($\geq 5\%$) in vergelijking met placebo (p<0,001).

Dal- en piek-FEV₁:

Xoterna Breezhaler verhoogde de post-dosis dal-FEV₁ met 200 ml vergeleken met placebo bij het primaire eindpunt na 26 weken (p<0,001) en liet statistisch significante verhogingen zien vergeleken met elke monotherapie-bestanddeelbehandelingsarm (indacaterol en glycopyrronium) als ook met de tiotropiumbehandelingsarm, zoals weergegeven in de onderstaande tabel.

Post-dosis dal-FEV₁ (“least squares mean”) na dag 1 en week 26 (primaire eindpunt)

Behandelingsverschil	Day 1	Week 26
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)

De gemiddelde pre-dosis FEV₁ (gemiddelde van de waarden gemeten op -45 en -15 minuten voorafgaand aan de ochtenddosering van de studiemedicatie) was statistisch significant beter voor Xoterna Breezhaler na 26 weken vergeleken met fluticason/salmeterol (behandelingsverschil in “*least squares [LS] mean*” 100 ml, p<0,001), na 52 weken vergeleken met placebo (behandelingsverschil in “*LS mean*” 189 ml, p<0,001) en bij alle visites tot 64 weken vergeleken met glycopyrronium (behandelingsverschil in “*LS mean*” 70-80 ml, p<0,001) en tiotropium (behandelingsverschil in “*LS mean*” 60-80 ml, p<0,001). In de 52 weken durende actieve stof-gecontroleerde studie was de gemiddelde pre-dosis FEV₁ statistisch significant beter voor Xoterna Breezhaler bij alle visites tot week 52 vergeleken met fluticason/salmeterol (behandelingsverschil in “*LS mean*” 62-86 ml, p<0,001). Na 26 weken liet Xoterna Breezhaler een statistisch significante verbetering in de FEV₁-piekwaarde in de eerste 4 uur post-dosis zien vergeleken met placebo (behandelingsverschil in “*LS mean*” 330 ml) (p<0,001).

FEV₁ AUC:

Xoterna Breezhaler verhoogde de post-dosis FEV₁ AUC₀₋₁₂ (primaire eindpunt) met 140 ml na 26 weken (p<0,001) vergeleken met fluticason/salmeterol.

Symptomatische uitkomsten

Kortademigheid:

Xoterna Breezhaler verminderde de kortademigheid gemeten met de Transitional Dyspnoea Index (TDI) statistisch significant; het liet een statistisch significante verbetering in de TDI focale score zien na 26 weken vergeleken met placebo (behandelingsverschil in “*LS mean*” 1,09; p<0,001), tiotropium (behandelingsverschil in “*LS mean*” 0,51; p=0,007) en fluticason/salmeterol (behandelingsverschil in “*LS mean*” 0,76; p=0,003). Verbeteringen versus indacaterol en glycopyrronium waren respectievelijk 0,26 en 0,21.

Een statistisch significant hoger percentage patiënten dat Xoterna Breezhaler kreeg liet een verbetering in de TDI focale score van één punt of meer zien na 26 weken vergeleken met placebo (respectievelijk 68,1% en 57,5%; p=0,004). Een hoger percentage patiënten had een klinisch relevante respons na 26 weken met Xoterna Breezhaler vergeleken met tiotropium (68,1% Xoterna Breezhaler versus 59,2% tiotropium, p=0,016) en fluticason/salmeterol (65,1% Xoterna Breezhaler versus 55,5% fluticason/salmeterol, p=0,088).

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven:

Xoterna Breezhaler heeft ook een statistisch significant effect op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven laten zien, gemeten met de St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ, weergegeven door een vermindering in de totale SGRQ-score na 26 weken vergeleken met placebo (behandelingsverschil in “*LS mean*” -3,01; p=0,002) en tiotropium (behandelingsverschil in “*LS mean*” -2,13; p=0,009). De verminderingen versus indacaterol en glycopyrronium waren respectievelijk -1,09 en -1,18. Na 64 weken was de vermindering vergeleken met tiotropium statistisch significant (behandelingsverschil in “*LS mean*” -2,69; p<0,001). Na 52 weken was de vermindering vergeleken met fluticason/salmeterol statistisch significant (behandelingsverschil in “*LS mean*” -1,3; p=0,003).

Een hoger percentage patiënten die Xoterna Breezhaler kreeg liet een klinisch relevante verbetering in SGRQ-score (gedefinieerd als een vermindering van tenminste 4 punten ten opzichte van baseline) zien na 26 weken vergeleken met placebo (63,7% en 56,6% respectievelijk, p=0,088) en tiotropium (63,7% Xoterna Breezhaler vs. 56,4% tiotropium, p=0,047), na 64 weken vergeleken met glycopyrronium en tiotropium (57,3% Xoterna Breezhaler versus 51,8% glycopyrronium, p=0,055; versus 50,8% tiotropium, p=0,051, respectievelijk), en na 52 weken vergeleken met fluticason/salmeterol (49,2% Xoterna Breezhaler versus 43,7% fluticason/salmeterol, odds ratio 1,30; p<0,001).

Dagelijkse activiteiten

Xoterna Breezhaler liet een statistisch superieure verbetering zien versus tiotropium in het percentage van “dagen in staat om normale dagelijkse activiteiten te verrichten” gedurende 26 weken (behandelingsverschil in “*LS mean*” 8,45%; p<0,001). Na 26 weken liet Xoterna Breezhaler een

numeriek voordeel zien ten opzichte van glycopyrronium (behandelingsverschil in “*LS mean*” 1,95%; $p=0,175$) en een statistische verbetering ten opzichte van tiotropium (behandelingsverschil in “*LS mean*” 4,96%; $p=0,001$).

COPD-exacerbaties

In een 64 weken durende studie waarbij Xoterna Breezhaler ($n=729$) werd vergeleken met glycopyrronium ($n=739$) en tiotropium ($n=737$), verminderde Xoterna Breezhaler het op jaarbasis berekende percentage matige of ernstige COPD-exacerbaties met 12% vergeleken met glycopyrronium ($p=0,038$) en met 10% vergeleken met tiotropium ($p=0,096$). Het aantal matige tot ernstige COPD-exacerbaties/patiëntjaren was 0,94 met Xoterna Breezhaler (812 gebeurtenissen) en 1,07 met glycopyrronium (900 gebeurtenissen) en 1,06 voor tiotropium (898 gebeurtenissen). Xoterna Breezhaler verminderde eveneens het op jaarbasis berekende percentage van alle COPD-exacerbaties (licht, matig of ernstig) ook statistisch significant met 15% vergeleken met glycopyrronium ($p=0,001$) en met 14% vergeleken met tiotropium ($p=0,002$). Het totaal aantal COPD-exacerbaties/patiëntjaren was 3,34 met Xoterna Breezhaler (2.893 gebeurtenissen), 3,92 met glycopyrronium (3.294 gebeurtenissen) en 3,89 met tiotropium (3.301 gebeurtenissen).

In de 52 weken durende studie waarbij Xoterna Breezhaler ($n=1.675$) werd vergeleken met fluticason/salmeterol ($n=1.679$) behaalde Xoterna Breezhaler het primaire studiedoel van “*non-inferiority*” van het percentage van alle COPD-exacerbaties (licht, matig of ernstig) vergeleken met fluticason/salmeterol. Het totaal aantal COPD-exacerbaties/patiëntjaren was 3,59 met Xoterna Breezhaler (4.531 gebeurtenissen) en 4,03 met fluticason/salmeterol (4.969 gebeurtenissen). Daarnaast vertoonde Xoterna Breezhaler superioriteit in vermindering van het op jaarbasis berekende percentage van alle COPD-exacerbaties met 11% versus fluticason/salmeterol ($p=0,003$).

Vergeleken met fluticason/salmeterol verminderde Xoterna Breezhaler het op jaarbasis berekende percentage van zowel matige als ernstige exacerbaties met 17% ($p<0,001$), en van ernstige exacerbaties (waarvoor ziekenhuisopname nodig is) met 13% (niet statistisch significant, $p=0,231$). Het aantal matige of ernstige COPD-exacerbaties/patiëntjaren was 0,98 met Xoterna Breezhaler (1.265 gebeurtenissen) en 1,19 met fluticason/salmeterol (1.452 gebeurtenissen). Xoterna Breezhaler verlengde de tijd tot de eerste matige of ernstige exacerbatie met een reductie van 22% van het risico op een exacerbatie ($p<0,001$) en verlengde de tijd tot de eerste ernstige exacerbatie met een reductie van 19% van het risico op een exacerbatie ($p=0,046$).

De incidentie van pneumonie was 3,2% in de Xoterna Breezhaler arm vergeleken met 4,8% in de fluticason/salmeterol arm ($p=0,017$). De tijd tot eerste pneumonie werd verlengd met Xoterna Breezhaler vergeleken met fluticason/salmeterol ($p=0,013$).

In een andere studie waarbij Xoterna Breezhaler ($n=258$) gedurende 26 weken werd vergeleken met fluticason/salmeterol ($n=264$), was het aantal matige en ernstige COPD-exacerbaties/patiëntjaren respectievelijk 0,15 versus 0,18 (18 gebeurtenissen versus 22 gebeurtenissen) ($p=0,512$) en het aantal van alle COPD-exacerbaties/patiëntjaren (licht, matig of ernstig) was respectievelijk 0,72 versus 0,94 (86 gebeurtenissen versus 113 gebeurtenissen) ($p=0,098$).

Gebruik van noodmedicatie

Xoterna Breezhaler verminderde het gebruik van noodmedicatie (salbutamol) gedurende 26 weken statistisch significant met 0,96 pufjes per dag ($p<0,001$) vergeleken met placebo, 0,54 pufjes per dag ($p<0,001$) vergeleken met tiotropium en 0,39 pufjes per dag ($p=0,019$) vergeleken met fluticason/salmeterol. Deze vermindering was gedurende 64 weken 0,76 pufjes per dag ($p<0,001$) vergeleken met tiotropium. Gedurende 52 weken verminderde Xoterna Breezhaler het gebruik van noodmedicatie met 0,25 pufjes per dag vergeleken met fluticason/salmeterol ($p<0,001$).

Inspanningstolerantie

Xoterna Breezhaler, gedoseerd in de ochtend, verminderde de dynamische hyperinflatie en verbeterde de duur van de tijd dat inspanning gehandhaafd kon worden vanaf de eerste dosis. Op de eerste behandelingsdag was de inspiratoire capaciteit tijdens inspanning significant verbeterd (behandelingsverschil in “*LS mean*” 250 ml; $p<0,001$) vergeleken met placebo. Na drie weken van

behandeling was de verbetering van de inspiratoire capaciteit met Xoterna Breezhaler groter (behandelingsverschil in “*LS mean*” 320 ml; $p < 0,001$) en was de duur van inspanningsuithoudingsvermogen toegenomen (behandelingsverschil in “*LS mean*” 59,5 seconden, $p = 0,006$) vergeleken met placebo.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xoterna Breezhaler in alle subgroepen van pediatrische patiënten met chronisch obstructieve longziekte (COPD) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Xoterna Breezhaler

Na inhalatie van Xoterna Breezhaler was de mediane tijd tot het bereiken van piekplasmaconcentraties van indacaterol en glycopyrronium respectievelijk ongeveer 15 minuten en 5 minuten.

Gebaseerd op de *in vitro* prestatiegegevens wordt verwacht dat de indacateroldosis die in de long wordt afgeleverd vergelijkbaar is voor Xoterna Breezhaler en het indacaterolmonotherapieproduct. De “steady-state” blootstelling aan indacaterol na Xoterna Breezhaler-inhalatie was vergelijkbaar of iets lager dan systemische blootstelling na inhalatie van het indacaterolmonotherapieproduct.

Na inhalatie van Xoterna Breezhaler wordt de absolute biologische beschikbaarheid van indacaterol geschat tussen 61 en 85% van de afgeleverde dosis, die van glycopyrronium was ongeveer 47% van de afgeleverde dosis.

“Steady-state” blootstelling aan glycopyrronium na Xoterna Breezhaler inhalatie was vergelijkbaar aan de systemische blootstelling na inhalatie van het glycopyrroniummonotherapieproduct.

Indacaterol

“Steady-state” concentraties van indacaterol werden bereikt binnen 12 tot 15 dagen na eenmaaldaagse toediening. De gemiddelde accumulatiefactor van indacaterol, d.w.z. AUC tijdens het doseringsinterval van 24 uur, op dag 14 of dag 15 ten opzichte van dag 1, was in het bereik van 2,9 tot 3,8 voor eenmaaldaags geïnhalerde doses tussen 60 microgram en 480 microgram (afgeleverde dosis).

Glycopyrronium

Bij COPD-patiënten werd een farmacokinetische “steady-state” van glycopyrronium bereikt binnen één week na de start van de behandeling. De gemiddelde piek- en dalplasmaconcentraties van glycopyrronium bij de aanbevolen eenmaaldaagse dosering waren respectievelijk 166 picogram/ml en 8 picogram/ml. De blootstelling aan glycopyrronium in “steady-state” (AUC tijdens het doseringsinterval van 24 uur) was ongeveer 1,4 tot 1,7 maal hoger dan na de eerste dosis.

Distributie

Indacaterol

Na intraveneuze infusie was het distributievolume van indacaterol tijdens de terminale eliminatiefase 2.557 liter, hetgeen duidt op een uitgebreide verdeling. De *in vitro* humane serum- en plasma-eiwitbinding was ongeveer 95%.

Glycopyrronium

Na intraveneuze toediening was het distributievolume van glycopyrronium in “steady-state” 83 liter en het distributievolume in de terminale fase was 376 liter. Het schijnbare distributievolume in de terminale fase na inhalatie was bijna 20 maal hoger, wat de veel tragere eliminatie weerspiegelt na

inhalatie. *In vitro* bedroeg de binding van glycopyrronium aan humane plasma-eiwitten 38% tot 41% bij concentraties van 1 tot 10 nanogram/ml.

Biotransformatie

Indacaterol

Na orale toediening van radiogelabeld indacaterol in een humaan ADME- (absorptie, distributie, metabolisme, excretie) onderzoek, was onveranderd indacaterol het hoofdbestanddeel in serum en nam dit ongeveer eenderde van de totale geneesmiddelgerelateerde AUC over 24 uur voor zijn rekening. De meest prominente metaboliet in serum was een gehydroxyleerd derivaat. Andere prominente metabolieten waren fenol-O-glucuroniden van indacaterol en gehydroxyleerd indacaterol. Andere geïdentificeerde metabolieten waren een diastereomeer van het gehydroxyleerde derivaat, een N-glucuronide van indacaterol, en C- en N-gedealkyleerde producten.

In vitro levert de UGT1A1-isoform een belangrijke bijdrage aan de metabole klaring van indacaterol. In een klinische studie bij populaties met verschillende UGT1A1-genotypen is echter aangetoond dat systemische blootstelling aan indacaterol niet significant wordt beïnvloed door de UGT1A1-genotypen.

Oxidatieve metabolieten werden gevonden in incubaties met recombinant CYP1A1, CYP2D6 en CYP3A4. Vastgesteld is dat CYP3A4 het voornaamste iso-enzym is dat verantwoordelijk is voor hydroxylering van indacaterol. *In vitro* onderzoeken wezen verder uit dat indacaterol een substraat met lage affiniteit is voor de effluxpomp P-gp.

Glycopyrronium

In *in vitro* studies van het metabolisme waren de metabole pathways van glycopyrroniumbromide vergelijkbaar bij dieren en mensen. Er werd hydroxylering gezien die leidde tot allerlei mono- en dihydroxylmetabolieten en directe hydrolyse die leidde tot de vorming van een carboxylzuurderivaat (M9). *In vivo* wordt M9 gevormd uit de ingeslikte fractie van de dosis van geïnhaleerd glycopyrroniumbromide. Na herhaalde inhalatie werden bij de mens glucuronide- en/of sulfaatconjugaten van glycopyrronium in de urine gevonden, goed voor ongeveer 3% van de afgeleverde dosis.

Multipale CYP-iso-enzymen dragen bij tot de oxidatieve biotransformatie van glycopyrronium. Remming of inductie van het metabolisme van glycopyrronium resulteert waarschijnlijk niet in een relevante verandering van de systemische blootstelling aan de werkzame stof.

In vitro studies toonden aan dat glycopyrroniumbromide geen relevante remming veroorzaakt van CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4/5, de effluxtransportereiwitten MDR1, MRP2 en MXR en de opnametransportereiwitten OCT1 of OCT2. *In vitro* enzyminductiestudies lieten geen klinisch relevant inducerend effect van glycopyrroniumbromide zien op geteste cytochroom P450-iso-enzymen, of op UGT1A1 en de transportereiwitten MDR1 en MRP2.

Eliminatie

Indacaterol

In klinische onderzoeken was de hoeveelheid indacaterol die onveranderd via de urine werd uitgescheiden in het algemeen minder dan 2,5% van de afgeleverde dosis. De renale klaring van indacaterol was gemiddeld tussen 0,46 en 1,2 liter/uur. Het is duidelijk dat de renale klaring een geringe rol speelt (ongeveer 2 tot 5% van de systemische klaring) in de eliminatie van systemisch beschikbare indacaterol, in vergelijking met de serumklaring van indacaterol van 23,3 liter/uur.

In een humaan ADME-onderzoek werd oraal gegeven indacaterol voornamelijk uitgescheiden in humane feces als onveranderde verbinding (54% van de dosis) en in mindere mate als gehydroxyleerde indacaterolmetabolieten (23% van de dosis).

Indacaterolserumconcentraties namen af op multifasische wijze met een gemiddelde terminale halfwaardetijd variërend van 45,5 tot 126 uur. De effectieve halfwaardetijd, berekend uit de accumulatie van indacaterol na herhaalde toediening, varieerde van 40 tot 52 uur hetgeen consistent is met de waargenomen tijd tot “steady-state” van ongeveer 12-15 dagen.

Glycopyrronium

Na intraveneuze toediening van [³H]-gelabeld glycopyrroniumbromide was de gemiddelde urinaire excretie van radioactiviteit in 48 uur 85% van de dosis. In de gal werd een verdere 5% van de dosis gevonden.

Renale eliminatie van het oorspronkelijk geneesmiddel is ongeveer 60 tot 70% van de totale klaring van systemisch beschikbaar glycopyrronium, terwijl niet-renale klaring ongeveer 30 tot 40% is. De biliaire klaring draagt bij tot de niet-renale klaring, maar de niet-renale klaring zou grotendeels toe te schrijven zijn aan metabolisatie.

De gemiddelde renale klaring van glycopyrronium na inhalatie lag tussen de 17,4 en 24,4 liter/uur. Actieve tubulaire secretie draagt bij aan de renale eliminatie van glycopyrronium. Tot 23% van de afgeleverde dosis werd in de urine teruggevonden als oorspronkelijk geneesmiddel.

De plasmaconcentraties van glycopyrronium daalden op multifasische wijze. De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd was veel langer na inhalatie (33 tot 57 uur) dan na intraveneuze (6,2 uur) en orale (2,8 uur) toediening. Het eliminatiepatroon wijst op een aanhoudende absorptie in de longen en/of opname van glycopyrronium in de systemische circulatie na 24 uur en langer na inhalatie.

Lineariteit/non-lineariteit

Indacaterol

Systemische blootstelling aan indacaterol steeg dosis-proportioneel met een toegenomen (afgeleverde) dosis (120 microgram tot 480 microgram).

Glycopyrronium

Bij COPD-patiënten stegen de systemische blootstelling en de totale urinaire excretie van glycopyrronium in farmacokinetische “steady-state” ongeveer dosis-proportioneel bij (afgeleverde) doses in het bereik van 44 tot 176 microgram.

Speciale populaties

Xoterna Breezhaler

Een farmacokinetische populatieanalyse van gegevens van COPD-patiënten na inhalatie van Xoterna Breezhaler gaf aan dat er geen significant effect van leeftijd, geslacht en (vetvrij lichaams-) gewicht was op de systemische blootstelling aan indacaterol en glycopyrronium. Het vetvrije lichaamsgewicht (wat een functie is van gewicht en lengte) werd geïdentificeerd als een covariabele. Er werd een negatieve correlatie waargenomen tussen de systemische blootstelling en het vetvrije lichaamsgewicht (of lichaamsgewicht); er wordt echter geen dosisaanpassing aanbevolen vanwege de grootte van de verandering of de voorspellende precisie van vetvrij lichaamsgewicht.

Rookgedrag en de baseline-FEV₁ hadden geen duidelijk effect op de systemische blootstelling aan indacaterol en glycopyrronium na inhalatie van Xoterna Breezhaler.

Indacaterol

Een farmacokinetische populatieanalyse liet zien dat er geen klinisch relevant effect is van leeftijd (volwassenen tot 88 jaar), geslacht, gewicht (32-168 kg) of ras op de farmacokinetiek van indacaterol. Er was geen enkele aanwijzing voor verschillen tussen etnische subgroepen in deze populatie.

Glycopyrronium

In een farmacokinetische populatieanalyse van gegevens van COPD-patiënten werd vastgesteld dat lichaamsgewicht en leeftijd factoren waren die bijdroegen aan de inter-individuele variabiliteit van

systemische blootstelling. Glycopyrronium in de aanbevolen dosis kan veilig worden gebruikt in alle leeftijdsgroepen en alle gewichtsgroepen.

Het geslacht, het rookgedrag en de baseline-FEV₁ hadden geen duidelijk effect op de systemische blootstelling.

Patiënten met een gestoorde leverfunctie

Xoterna Breezhaler:

Gebaseerd op de klinische farmacokinetische eigenschappen van de monotherapiebestanddelen, kan Xoterna Breezhaler gebruikt worden in de aanbevolen dosis bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Indacaterol:

Patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie hadden geen relevante veranderingen in C_{max} of AUC van indacaterol, noch verschilde de eiwitbinding tussen personen met milde of matige leverinsufficiëntie en hun gezonde controles. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij personen met ernstige leverinsufficiëntie.

Glycopyrronium:

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. Glycopyrronium wordt voornamelijk door renale excretie uit de systemische bloedsomloop geklaard. Een stoornis van het levermetabolisme van glycopyrronium zal naar verwachting niet resulteren in een klinisch relevante toename van de systemische blootstelling.

Patiënten met een gestoorde nierfunctie

Xoterna Breezhaler:

Gebaseerd op de klinische farmacokinetische eigenschappen van de monotherapiebestanddelen, kan Xoterna Breezhaler gebruikt worden in de aanbevolen dosis bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen. Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie of terminale nierziekte die dialyse nodig hebben, mag Xoterna Breezhaler alleen gebruikt worden als de verwachte voordelen opwegen tegen het mogelijke risico.

Indacaterol:

Vanwege de zeer lage bijdrage van de urinaire route aan de totale lichaamseliminatie van indacaterolmaleaat, werd er geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Glycopyrronium:

Een gestoorde nierfunctie heeft invloed op de systemische blootstelling aan glycopyrroniumbromide. Een matige gemiddelde stijging van de totale systemische blootstelling (AUC_{last}) met een factor tot 1,4 werd gezien bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie en met een factor tot 2,2 bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie en terminale nierziekte. Bij COPD-patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (geschatte glomerulusfiltratiesnelheid, eGFR ≥30 ml/min/1,73 m²) kan glycopyrroniumbromide worden gebruikt in de aanbevolen dosis.

Etniciteit

Xoterna Breezhaler:

Er waren geen grote verschillen in de totale systemische blootstelling (AUC) van beide werkzame stoffen tussen Japanse en blanke proefpersonen. Er zijn onvoldoende farmacokinetische gegevens beschikbaar van andere etnische groepen of rassen.

Indacaterol:

Er is geen verschil aangetoond tussen etnische subgroepen. Er is beperkte behandelingservaring beschikbaar voor de zwarte populatie.

Glycopyrronium:

Er waren geen grote verschillen in de totale systemische blootstelling (AUC) stoffen tussen Japanse en blanke proefpersonen. Er zijn onvoldoende farmacokinetische gegevens beschikbaar van andere etnische groepen of rassen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Xoterna Breezhaler

Preklinische studies omvatten *in vitro* en *in vivo* farmacologische veiligheidsevaluaties, inhalatietoxiciteitsstudies bij herhaalde dosering bij ratten en honden, en een embryo-foetale inhalatieontwikkelingsstudie bij ratten.

Verhoogde hartslagen waren duidelijk in honden bij alle doseringen van Xoterna Breezhaler en ieder monotherapiebestanddeel. De effecten van Xoterna Breezhaler op de hartslagfrequentie namen toe in omvang en duur vergeleken met de veranderingen die waargenomen werden bij ieder bestanddeel alleen, consistent met een additieve respons. Verkorte elektrocardiografische intervallen en verminderde systolische en diastolische bloeddruk waren ook aanwezig. Indacaterol alleen of in Xoterna Breezhaler, toegediend aan honden, werd geassocieerd met een vergelijkbare incidentie en ernst van myocardlaesies. Systemische blootstellingen (AUC) bij de “no-observed-adverse-effect level” (NOAEL) voor myocardlaesies waren voor elk bestanddeel respectievelijk 64- en 59-maal hoger dan in mensen.

Er werden geen effecten waargenomen op het embryo of de foetus met ieder dosisniveau van Xoterna Breezhaler gedurende een embryo-foetale ontwikkelingsstudie bij ratten. Systemische blootstellingen (UAC) bij de “no-observed-adverse-effect level” (NOAEL) waren voor respectievelijk indacaterol en glycopyrronium 79- en 126-maal hoger dan in mensen.

Indacaterol

Effecten op het cardiovasculair systeem die toe te schrijven zijn aan de bèta-2-agonistische eigenschappen van indacaterol omvatten tachycardie, aritmieën en myocardiale laesies bij honden. Milde irritatie van de neusholte en larynx werden gezien bij knaagdieren. Al deze bevindingen traden op bij blootstellingen die ruim boven de verwachte blootstelling bij de mens liggen.

Hoewel indacaterol geen invloed had op de algemene reproductie in een fertiliteitsonderzoek bij de rat, werd een afname in het aantal zwangere F₁-nakomelingen waargenomen in het peri- en postontwikkelingsonderzoek bij de rat, bij een blootstelling die 14 keer hoger was dan bij mensen, behandeld met indacaterol. Indacaterol en de metabolieten gingen snel over in de melk van zogende ratten. Indacaterol en de metabolieten waren niet embryotoxisch of teratogeen bij ratten of konijnen.

Genotoxiciteitsonderzoeken lieten geen mutageen of clastogeen potentieel zien. Carcinogeniteit werd beoordeeld in een twee jaar durend onderzoek bij de rat en een zes maanden durend onderzoek bij transgene muizen. Verhoogde incidenties van benigne ovariumleiomyomen en focale hyperplasie van glad spierweefsel in het ovarium bij de rat waren consistent met vergelijkbare bevindingen die gemeld zijn voor andere bèta-2-adrenerge agonisten. Er is geen bewijs van carcinogeniteit gezien bij de muis. Systemische blootstellingen (AUC) bij ratten en muizen bij de “no-observed-adverse-effect levels” in deze onderzoeken waren respectievelijk ten minste 7- en 49-maal hoger dan bij de mens, behandeld met indacaterol eenmaal daags met de maximale aanbevolen therapeutische dosis.

Glycopyrronium

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Effecten die konden worden toegeschreven aan de muscarinereceptorantagonistische eigenschappen van glycopyrroniumbromide waren een lichte tot matige stijging van de hartslag bij honden, lensopaciteiten bij ratten en reversibele veranderingen geassocieerd met verminderde kliersecreties bij ratten en honden. Bij ratten werden lichte irritatie of adaptieve veranderingen van de luchtwegen gezien. Al deze bevindingen zijn opgetreden na blootstelling ruim boven die verwacht bij de mens.

Na inhalatie was glycopyrronium niet teratogeen bij ratten of konijnen. De vruchtbaarheid en de pre- en postnatale ontwikkeling werden niet beïnvloed bij ratten. Glycopyrroniumbromide en de metabolieten gingen niet significant door de placentabarrière bij zwangere muizen, konijnen en honden. Glycopyrroniumbromide (en metabolieten) werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten en de concentraties in de moedermelk waren tot 10-maal hoger dan in het bloed van het moederdier.

Bij genotoxiciteitsstudies waren er geen aanwijzingen van een mutageen of clastogeen potentieel van glycopyrroniumbromide. Carcinogeniteitsstudies bij transgene muizen met orale toediening en bij ratten met toediening via inhalatie toonden geen carcinogeen potentieel aan bij systemische blootstelling (AUC) die ongeveer 53-maal hoger bij muizen en ongeveer 75-maal hoger bij ratten was dan de maximale aanbevolen dosering eenmaal daags bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

Omhulsel van de capsule

Hypromellose
Calciumchloride
Tartrazine (E102)

Drukinkt, zwart (bovenste deel)

Schellak (E904)
Propyleenglycol
Ammoniumhydroxide
Kaliumhydroxide
Zwart ijzeroxide (E172)

Drukinkt, blauw (onderste deel)

Schellak (E904)
Indigokarmijn (E132)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

De inhalator in elke verpakking dient te worden weggegooid nadat alle capsules in die verpakking zijn gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

De capsules moeten altijd worden bewaard in de originele blisterverpakking ter bescherming tegen vocht en mogen uitsluitend direct voor gebruik uit de blisterverpakking worden gehaald.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De behuizing en het beschermkapje van de inhalator zijn gemaakt van acrylonitril-butadien-styreen, de drukknoppen zijn gemaakt van methylmethacrylaat-acrylnitril-butadien-styreen. Naalden en springveren zijn gemaakt van roestvrij staal.

PA/Alu/PVC – Alu geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis. Elke blisterverpakking bevat 6 of 10 harde capsules.

Enkelvoudige verpakking met 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 of 90x1 harde capsules, samen met 1 inhalator.

Multiverpakking met 96 (4 verpakkingen met 24x1) harde capsules en 4 inhalators.

Multiverpakking met 150 (15 verpakkingen met 10x1) harde capsules en 15 inhalators.

Multiverpakking met 150 (25 verpakkingen met 6x1) harde capsules en 25 inhalators.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

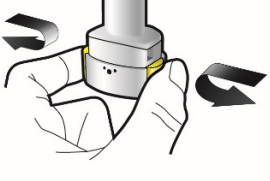
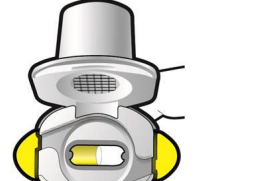
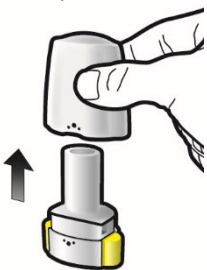
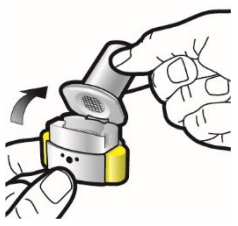
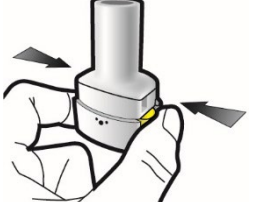
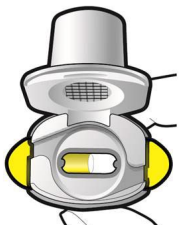
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De inhalator die wordt geleverd bij elk nieuw medisch voorschrift dient te worden gebruikt. De inhalator in elke verpakking dient te worden weggegooid nadat alle capsules in die verpakking zijn gebruikt.

Alle ongebruikte geneesmiddelen en afvalmaterialen dienen te worden weggegooid overeenkomstig de lokale voorschriften

Instructies voor gebruik

Lees de volledige **Instructies voor gebruik** voordat u de Xoterna Breezhaler gebruikt.

 Plaats	 Prik door en laat los	 Inhaleer diep	 Controleer of de capsule leeg is
1	2	3	Controleer
 Stap 1a: Verwijder het beschermkapje  Stap 1b: Open de inhalator	 Stap 2a: Prik de capsule één keer door Houd de inhalator rechtop. Prik de capsule door, door beide knoppen aan de zijkanten gelijktijdig stevig in te drukken. U moet een geluid horen wanneer de capsule wordt doorgeprikt. <u>Prik de capsule slechts één keer door.</u>  Stap 2b: Laat de knoppen aan de zijkanten los	Stap 3a: Adem volledig uit <u>Blaas niet in de inhalator.</u>  Stap 3b: Inhaleer het geneesmiddel diep Houd de inhalator vast zoals op het plaatje. Stop het mondstuk in uw mond en sluit uw lippen er stevig omheen. <u>Druk niet op de knoppen aan de zijkant.</u>	 Controleer of de capsule leeg is Open de inhalator om te zien of er poeder is achtergebleven in de capsule. Als er poeder is achtergebleven in de capsule: • Sluit de inhalator. • Herhaal de stappen 3a tot 3c.   Achtergebleven poeder Leeg



Stap 1c:

Verwijder de capsule

Scheur een van de blisters van de blisterverpakking af.

Trek de blister open en haal de capsule eruit.

Druk de capsule niet door de folie van de blister heen.

Slik de capsule niet in.

Adem snel in en zo diep als u kunt.
Tijdens het inhaleren zult u een zoemend geluid horen.
U kunt het geneesmiddel proeven als u inhaleert.



Verwijder de lege capsule

Gooi de lege capsule weg met uw huisvuil.

Sluit de inhalator en zet het beschermkapje er weer op



Stap 3c:

Houd uw adem in

Houd uw adem in gedurende maximaal 5 seconden.



Stap 1d:
Stop een capsule in de inhalator

Stop een capsule nooit direct in het mondstuk.



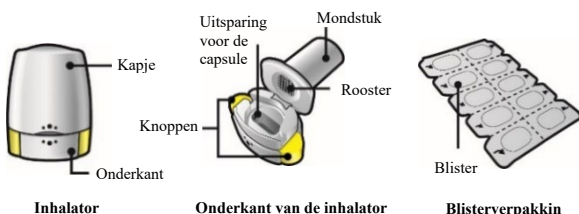
Stap 1e:
Sluit de inhalator

Belangrijke Informatie

- **Xoterna Breezhaler** capsules moeten altijd in de blisterverpakking worden bewaard en mogen uitsluitend direct voor gebruik uit de blisterverpakking worden gehaald.
- Druk de capsule niet door de folie van de blister heen om deze uit de blister te halen.
- Slik de capsule niet in.
- Gebruik de **Xoterna Breezhaler** capsules niet met een andere inhalator.
- Gebruik de **Xoterna Breezhaler** inhalator niet om een ander geneesmiddel in capsules in te nemen.
- Plaats de capsule nooit in uw mond of in het mondstuk van de inhalator.
- Druk de knoppen aan de zijkant niet meer dan één keer in.
- Blaas niet in het mondstuk.
- Druk niet op de knoppen aan de zijkant tijdens het inhaleren door het mondstuk.
- Raak de capsules niet aan met natte handen.
- Was uw inhalator nooit met water.

Uw Xoterna Breezhaler Inhalator verpakking bevat:

- Eén Xoterna Breezhaler inhalator
- Eén of meer blisterverpakkingen, elk met 6 of 10 Xoterna Breezhaler capsules voor gebruik in de inhalator



Veel gestelde vragen

Waarom maakte de inhalator geen geluid toen ik inhaleerde?

Schoonmaken van de inhalator

Veeg het mondstuk aan de binnen- en buitenkant af met een schoon, droog, pluisvrij doekje om poederresten te verwijderen. Houd de inhalator droog. Was uw inhalator nooit met water.

	De capsule kan vastzitten in de uitsparing voor de capsule. Als dit gebeurt, maak de capsule voorzichtig los door op de onderkant van de inhalator te tikken. Inhaleer het geneesmiddel opnieuw door de stappen 3a tot 3c te herhalen. Wat moet ik doen als er poeder is achtergebleven in de capsule? U heeft niet voldoende van het geneesmiddel binnengekregen. Sluit de inhalator en herhaal de stappen 3a tot 3c. Ik hoestte na inhalatie – maakt dit uit? Dit kan gebeuren. Als de capsule leeg is, heeft u voldoende van het geneesmiddel binnengekregen. Ik voelde kleine stukjes van de capsule op mijn tong – maakt dit uit? Dit kan gebeuren. Het is niet schadelijk. De kans op het verbrokkelen van de capsule neemt toe als de capsule meer dan één keer wordt doorgeprikt.	Weggooiden van de inhalator na gebruik Elke inhalator dient te worden weggegooid zodra alle capsules zijn gebruikt. Vraag uw apotheker hoe u geneesmiddelen en inhalatoren moet weggooien die niet meer nodig zijn.
--	--	---

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/863/001-008

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 september 2013
Datum van laatste verlenging: 22 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Duitsland

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xoterna Breezhaler 85 microgram/43 microgram inhalatiepoeder in harde capsules
indacaterol/glycopyrronium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 110 microgram indacaterol en 50 microgram glycopyrronium. De geïnhaleerde hoeveelheid indacaterol en glycopyrronium bedraagt respectievelijk 85 microgram (gelijk aan 110 microgram indacaterolmaleaat) en 43 microgram (gelijk aan 54 microgram glycopyrroniumbromide).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens lactose en magnesiumstearaat.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder in harde capsule

6 x 1 capsules + 1 inhalator
10 x 1 capsules + 1 inhalator
12 x 1 capsules + 1 inhalator
30 x 1 capsules + 1 inhalator
90 x 1 capsules + 1 inhalator

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor gebruik met de inhalator, geleverd in deze verpakking.
Slik de capsules niet in.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Inhalatie
Behandeling gedurende 90 dagen [90 x 1 capsules + 1 inhalator].

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

De inhalator in elke verpakking dient te worden weggegooid nadat alle capsules in die verpakking zijn gebruikt.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

De capsules bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht en uitsluitend direct voor gebruik uit de verpakking halen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/863/001	6 capsules + 1 inhalator
EU/1/13/863/007	10 capsules + 1 inhalator
EU/1/13/863/002	12 capsules + 1 inhalator
EU/1/13/863/003	30 capsules + 1 inhalator
EU/1/13/863/004	90 capsules + 1 inhalator

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xoterna Breezhaler

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
--

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xoterna Breezhaler 85 microgram/43 microgram inhalatiepoeder in harde capsules
indacaterol/glycopyrronium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 110 microgram indacaterol en 50 microgram glycopyrronium. De geïnhaleerde hoeveelheid indacaterol en glycopyrronium bedraagt respectievelijk 85 microgram (gelijk aan 110 microgram indacaterolmaleaat) en 43 microgram (gelijk aan 54 microgram glycopyrroniumbromide).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens lactose en magnesiumstearaat.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder in harde capsule

Multiverpakking: 96 (4 verpakkingen van 24 x 1) capsules + 4 inhalators.
Multiverpakking: 150 (15 verpakkingen van 10 x 1) capsules + 15 inhalators.
Multiverpakking: 150 (25 verpakkingen van 6 x 1) capsules + 25 inhalators.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor gebruik met de inhalator, geleverd in deze verpakking.
Slik de capsules niet in.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Inhalatie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

De inhalator in elke verpakking dient te worden weggegooid nadat alle capsules in die verpakking zijn gebruikt.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

De capsules bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht en uitsluitend direct voor gebruik uit de verpakking halen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/863/005

EU/1/13/863/008

EU/1/13/863/006

Multiverpakking met 4 verpakkingen (24 capsules + 1 inhalator)

Multiverpakking met 15 verpakkingen (10 capsules + 1 inhalator)

Multiverpakking met 25 verpakkingen (6 capsules + 1 inhalator)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xoterna Breezhaler

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
--

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TUSSENDOOS VAN DE MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xoterna Breezhaler 85 microgram/43 microgram inhalatiepoeder in harde capsules
indacaterol/glycopyrronium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 110 microgram indacaterol en 50 microgram glycopyrronium. De geïnhaleerde hoeveelheid indacaterol en glycopyrronium bedraagt respectievelijk 85 microgram (gelijk aan 110 microgram indacaterolmaleaat) en 43 microgram (gelijk aan 54 microgram glycopyrroniumbromide).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens lactose en magnesiumstearaat.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder in harde capsule

24 x 1 capsules + 1 inhalator. Onderdeel van een multiverpakking: mag niet apart worden verkocht.
10 x 1 capsules + 1 inhalator. Onderdeel van een multiverpakking: mag niet apart worden verkocht.
6 x 1 capsules + 1 inhalator. Onderdeel van een multiverpakking: mag niet apart worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor gebruik met de inhalator, geleverd in deze verpakking.
Slik de capsules niet in.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Inhalatie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

De inhalator in elke verpakking dient te worden weggegooid nadat alle capsules in die verpakking zijn gebruikt.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

De capsules bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht en uitsluitend direct voor gebruik uit de verpakking halen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/863/005

EU/1/13/863/008

EU/1/13/863/006

Multiverpakking met 4 verpakkingen (24 capsules + 1 inhalator)

Multiverpakking met 15 verpakkingen (10 capsules + 1 inhalator)

Multiverpakking met 25 verpakkingen (6 capsules + 1 inhalator)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xoterna Breezhaler

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**BINNENSTE DEKSEL VAN OMDOOS VAN DE EENHEIDSVERPAKKING EN VAN
TUSSEND OOS VAN DE MULTIVERPAKKING**

1. OVERIGE

- 1 Plaats
 - 2 Prik door en laat los
 - 3 Inhaleer diep
- Controleer Controleer of de capsule leeg is

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xoterna Breezhaler 85 mcg/43 mcg inhalatiepoeder
indacaterol/glycopyrronium

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Alleen voor inhalatie

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Xoterna Breezhaler 85 microgram/43 microgram inhalatiepoeder in harde capsules indacaterol/glycopyrronium

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Xoterna Breezhaler en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
 3. Hoe gebruikt u dit middel?
 4. Mogelijke bijwerkingen
 5. Hoe bewaart u dit middel?
 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
- Instructies voor gebruik van de Xoterna Breezhaler-inhalator

1. Wat is Xoterna Breezhaler en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Xoterna Breezhaler?

Dit geneesmiddel bevat twee werkzame stoffen die indacaterol en glycopyrronium worden genoemd. Deze werkzame stoffen behoren tot een groep geneesmiddelen die bronchodilatoria (luchtwegverwijders) wordt genoemd.

Waar wordt Xoterna Breezhaler voor gebruikt?

Dit geneesmiddel wordt gebruikt om het ademen te vergemakkelijken bij volwassen patiënten die ademhalingsmoeilijkheden hebben als gevolg van een longziekte genaamd chronisch obstructieve longziekte (COPD). Bij COPD trekken de spieren rond de luchtwegen samen. Dat bemoeilijkt het ademen. Dit geneesmiddel blokkeert de samentrekking van deze spieren in de longen, waardoor de lucht gemakkelijker de longen in en uit kan.

Als u dit geneesmiddel eenmaal daags gebruikt, zal het helpen om de effecten van COPD op uw dagelijkse leven te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als een van de volgende punten op u van toepassing is:

- als u astma heeft - dit middel moet niet gebruikt worden bij de behandeling van astma.
- als u hartproblemen heeft.
- als u toevallen of stuipen (epilepsie) heeft.
- als u schildklierproblemen (thyrotoxicose) heeft.
- als u diabetes heeft.

- als u andere geneesmiddelen gebruikt voor uw longziekte die vergelijkbare werkzame stoffen bevatten (zelfde geneesmiddelengroep) als die in Xoterna Breezhaler (zie rubriek “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).
- u heeft nierklachten.
- u heeft ernstige leverklachten.
- u heeft een oogaandoening genaamd nauwekamerhoekglaucoom.
- u kunt moeilijk plassen.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of u twijfelt hierover), **praat dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gaat gebruiken.**

Tijdens behandeling met Xoterna Breezhaler

- **Stop met het gebruik van dit geneesmiddel en zoek onmiddellijk medische hulp** als u iets van het onderstaande ervaart:
 - pijn of last krijgt aan uw ogen, tijdelijk wazig ziet, gekleurde ringen of beelden ziet en rode ogen krijgt. Dit kunnen verschijnselen zijn van een acute aanval van nauwekamerhoekglaucoom.
 - moeite met ademen of slikken, zwelling van de tong, lippen of het gezicht, huiduitslag, jeuk en netelroos (verschijnselen van een allergische reactie).
 - strak gevoel op de borst, hoest, piepende ademhaling of kortademigheid direct na het gebruik van dit geneesmiddel. Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening die paradoxale bronchospasme wordt genoemd.
- **Raadpleeg onmiddellijk uw arts** als uw COPD-symptomen zoals kortademigheid, piepende ademhaling of hoest niet verbeteren of erger worden.

Xoterna Breezhaler wordt gebruikt als onderhoudsbehandeling voor uw COPD. Gebruik dit geneesmiddel niet om een plotselinge aanval van kortademigheid of piepende ademhaling te behandelen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen of jongeren tot 18 jaar. Dit omdat het niet is onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Xoterna Breezhaler nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts of apotheker in het bijzonder als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen die vergelijkbaar kunnen zijn met Xoterna Breezhaler (bevatten vergelijkbare werkzame stoffen).
- geneesmiddelen die bètablokkers worden genoemd en die gebruikt kunnen worden bij hoge bloeddruk of andere hartproblemen (bijv. propranolol), of bij een oogprobleem dat glaucoom wordt genoemd (bijv. timolol).
- geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed verminderen. Deze zijn onder andere:
 - steroïden (bijv. prednisolon),
 - diuretica (plastabletten) die worden gebruikt bij hoge bloeddruk, zoals hydrochloorthiazide,
 - geneesmiddelen die worden gebruikt bij ademhalingsproblemen (zoals theofylline).

Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen gegevens over het gebruik van dit geneesmiddel bij zwangere vrouwen en het is niet bekend of de werkzame stoffen van dit geneesmiddel bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Indacaterol, een van de werkzame bestanddelen in Xoterna Breezhaler, kan de bevalling remmen als gevolg van het effect op de baarmoeder.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U dient Xoterna Breezhaler niet te gebruiken tenzij dit door uw arts wordt aanbevolen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat dit geneesmiddel invloed zal hebben op uw rijvaardigheid en vermogen om machines te gebruiken. Dit geneesmiddel kan echter duizeligheid veroorzaken (zie rubriek 4). Als u zich duizelig voelt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, rijdt dan geen auto en gebruik geen machines.

Xoterna Breezhaler bevat lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose (23,5 mg per capsule). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u geneesmiddelen gebruikt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel Xoterna Breezhaler moet u gebruiken?

De gebruikelijke dosering is inhalatie van de inhoud van één capsule per dag.

U hoeft maar eenmaal per dag te inhaleren omdat het effect van dit geneesmiddel 24 uur aanhoudt.

Gebruik niet meer dan wat uw arts u zegt.

Ouderen (leeftijd 75 jaar en ouder)

Als u 75 jaar of ouder bent, kunt u dit geneesmiddel gebruiken in dezelfde dosering als andere volwassenen.

Wanneer moet u Xoterna Breezhaler inhaleren?

Gebruik dit geneesmiddel elke dag op hetzelfde tijdstip. Zo zult u er ook gemakkelijker aan denken om het te gebruiken.

U kunt dit geneesmiddel op elk moment inhaleren, voor of na voedsel of drank.

Hoe inhaleert u Xoterna Breezhaler?

- Xoterna Breezhaler is voor inhalatie
- In deze verpakking vindt u een inhalator en capsules (in blisterverpakkingen) die het geneesmiddel als inhalatiepoeder bevatten. Gebruik de capsules uitsluitend met de inhalator die bij deze verpakking wordt geleverd (Xoterna Breezhaler-inhalator). De capsules moeten in de blisterverpakking bewaard blijven totdat u ze nodig heeft.
- Verwijder de achterkant van de blisterverpakking om deze te openen, druk de capsule niet door de folie.
- Als u met een nieuwe verpakking begint, gebruik dan de nieuwe Xoterna Breezhaler-inhalator die bij de verpakking wordt geleverd.
- Gooi de inhalator in iedere verpakking weg nadat alle capsules in die verpakking zijn gebruikt.
- Slik de capsules niet in.
- Lees de instructies aan het eind van deze bijsluiter voor meer informatie over het gebruik van de inhalator.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel van dit geneesmiddel heeft geïnhaleerd of als iemand anders per ongeluk uw capsules heeft gebruikt, moet u onmiddellijk uw arts inlichten of naar de spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis gaan. Neem de verpakking van Xoterna Breezhaler mee en laat deze zien. Er is misschien medische hulp nodig. U zult misschien merken dat uw hart sneller klopt dan normaal, of dat u hoofdpijn heeft, zich slaperig voelt, misselijk bent of moet overgeven, of u kunt oogproblemen, of constipatie ervaren of moeite hebben bij het plassen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u bent vergeten om een dosis op het gebruikelijke tijdstip te inhaleren, inhaleer er dan dezelfde dag zo snel mogelijk één. Inhaleer de volgende dosis zoals gebruikelijk de volgende dag. Inhaleer niet meer dan één dosis op dezelfde dag.

Hoelang moet u met uw Xoterna Breezhaler-behandeling doorgaan?

- Gebruik Xoterna Breezhaler zolang als uw arts u zegt.
- COPD is een chronische ziekte en u moet Xoterna Breezhaler **elke dag** gebruiken en niet alleen als u ademhalingsproblemen of andere symptomen van COPD heeft.

Als u vragen heeft over hoelang u uw behandeling met dit geneesmiddel moet voortzetten, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn:**Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen)**

- moeite met ademen of slikken, zwelling van de tong, lippen of het gezicht, netelroos, huiduitslag. Dit kunnen verschijnselen zijn van een allergische reactie.
- zich moe voelen of erg veel dorst hebben, een verhoogde eetlust hebben zonder gewichtstoename en meer plassen dan normaal. Dit kunnen verschijnselen zijn van een hoog suikergehalte in het bloed (hyperglykemie).

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen)

- drukkende pijn op de borst met overmatig zweten. Dit kan duiden op een ernstig hartprobleem (ischemische hartziekte).
- opzwellen van voornamelijk de tong, de lippen, het gezicht of de keel (mogelijke verschijnselen van angio-oedeem).
- moeite met ademen met een piepende ademhaling of hoesten.
- oogpijn of ongemak, tijdelijk wazig zien, visuele halo's of gekleurde beelden samen met rode ogen. Dit kunnen verschijnselen zijn van glaucoom.
- onregelmatige hartslag.

Krijgt u last van één van deze ernstige bijwerkingen? **Zoek dan direct medische hulp.**

Andere bijwerkingen kunnen zijn:**Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen)**

- verstopte neus, niezen, hoesten, hoofdpijn met of zonder koorts. Dit kunnen verschijnselen zijn van een bovenste luchtweginfectie.

Vaak

- combinatie van een zere keel en een loopneus. Dit kunnen verschijnselen zijn van nasofaryngitis.
- pijn bij het plassen en vaak moeten plassen. Dit kunnen verschijnselen zijn van een urineweginfectie die cystitis heet.
- gevoel van druk of pijn in de kaken en voorhoofd. Dit kunnen verschijnselen zijn van een ontsteking van de sinussen (de voorhoofds- en de kaakholte) genaamd sinusitis.
- loopneus of een verstopte neus.

- duizeligheid.
- hoofdpijn.
- hoesten.
- zere keel.
- maagklachten, verstoorde spijsvertering.
- tandbederf.
- moeite en pijn bij het plassen. Dit kunnen verschijnselen zijn van een blokkade van de blaas of het vasthouden van urine.
- koorts.
- pijn op de borst.

Soms

- moeite met slapen.
- snelle hartslag.
- hartkloppingen. Dit kunnen verschijnselen zijn van een abnormale hartslag.
- stemverandering (heesheid).
- bloedneus.
- diarree of buikpijn.
- droge mond.
- jeuk of huiduitslag.
- pijn van de spieren, banden, pezen, gewrichten en botten.
- spierkramp.
- spierpijn, pijn of gevoeligheid.
- pijn in armen of benen.
- gezwollen handen, enkels en voeten.
- vermoeidheid.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 mensen)

- tintelingen of een verdoofd gevoel.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

De capsules bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht en uitsluitend direct voor het gebruik uit de verpakking halen.

De inhalator in elke verpakking dient te worden weggegooid nadat alle capsules in die verpakking zijn gebruikt.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of dat ermee werd geknoeid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn indacaterol (als maleaat) en glycopyrroniumbromide. Elke capsule bevat 143 microgram indacaterolmaleaat, gelijk aan 110 microgram indacaterol, en 63 microgram glycopyrroniumbromide, gelijk aan 50 microgram glycopyrronium. De afgeleverde dosis (de dosis die het mondstuk van de inhalator verlaat) is gelijk aan 85 microgram indacaterol (gelijk aan 110 microgram indacaterolmaleaat) en 43 microgram glycopyrronium (gelijk aan 54 microgram glycopyrroniumbromide).
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat en magnesiumstearaat (zie rubriek 2 onder “Xoterna Breezhaler bevat lactose”).
- De ingrediënten van het omhulsel van de capsule zijn hypromellose, calciumchloride, tartrazine (E102) en zwarte (bovenste deel) en blauwe (onderste deel) drukinkt.
 - o De ingrediënten van de zwarte drukinkt (bovenste deel) zijn schellak (E904), propyleenglycol, ammoniumhydroxide, kaliumhydroxide en zwart ijzeroxide (E172).
 - o De ingrediënten van de blauwe drukinkt (onderste deel) zijn schellak (E904), indigokarmijn (E132) en titaandioxide (E171).

Hoe ziet Xoterna Breezhaler eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xoterna Breezhaler 85 microgram/43 microgram inhalatiepoeder, harde capsules zijn doorzichtig en geel en bevatten een wit tot nagenoeg wit poeder. Ze hebben de productcode “IGP110.50” in het blauw gedrukt onder twee blauwe balken op de onderste helft en het bedrijfslogo (♻️) in zwart bedrukt op de bovenste helft.

In deze verpakking vindt u een toestel, inhalator genoemd, samen met capsules in blisterverpakkingen. Elke blisterverpakking bevat 6 of 10 harde capsules.

De volgende verpakkingsgrootten zijn te verkrijgen:

Enkelvoudige verpakking met 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 of 90x1 harde capsules, samen met 1 inhalator.

Multiverpakkingen met 96 (4 verpakkingen van 24x1) harde capsules en 4 inhalators.

Multiverpakkingen met 150 (15 verpakkingen van 10x1) harde capsules en 15 inhalators.

Multiverpakkingen met 150 (25 verpakkingen van 6x1) harde capsules en 25 inhalators.

Niet alle verpakkingsgrootten hoeven in uw land beschikbaar te zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

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

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

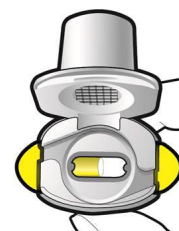
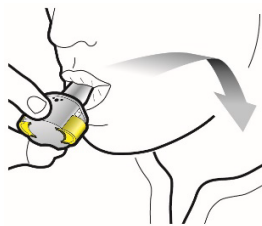
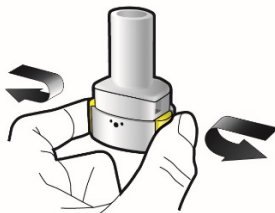
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Lees de volledige **Instructies voor gebruik** voordat u de Xoterna Breezhaler gebruikt.

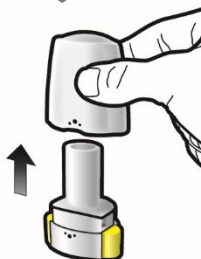


Prik door en laat los

Controleer of de capsule leeg is

2

Controle



A line drawing of a human head in profile, facing right. The mouth is open, and a large, dark, arrow-shaped mass of air is shown entering the nasal cavity. The air is depicted with a jagged, turbulent edge, suggesting a strong flow. The nasal cavity is highlighted with a light gray shading.

A stylized illustration of a silver, futuristic-looking device. It has a cylindrical top section with a small, dark, grid-like screen. Below this is a larger, rounded section with a prominent yellow button in the center. The device is shown from a slightly low angle, giving it a sense of being held or presented. The background is plain white.

Als er poeder is achtergebleven in de capsule:

- Sluit de inhalator.
- Herhaal de stappen 3a tot 3c.



50



Stap 1c:

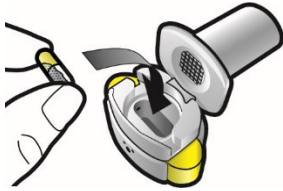
Verwijder de capsule

Scheur een van de blisters van de blisterverpakking af.

Trek de blister open en haal de capsule eruit.

Druk de capsule niet door de folie van de blister heen.

Slik de capsule niet in.



Stap 1d:

Stop een capsule in de inhalator

Stop een capsule nooit direct in het mondstuk.

Adem snel in en zo diep als u kunt.
Tijdens het inhaleren zult u een zoemend geluid horen.
U kunt het geneesmiddel proeven als u inhaleert.



Stap 3c:

Houd uw adem in

Houd uw adem in gedurende maximaal 5 seconden.



Verwijder de lege capsule

Gooi de lege capsule weg met uw huisvuil.

Sluit de inhalator en zet het beschermkapje er weer op.

Belangrijke Informatie

- **Xoterna Breezhaler** capsules moeten altijd in de blisterverpakking worden bewaard en mogen uitsluitend direct voor gebruik uit de blisterverpakking worden gehaald.

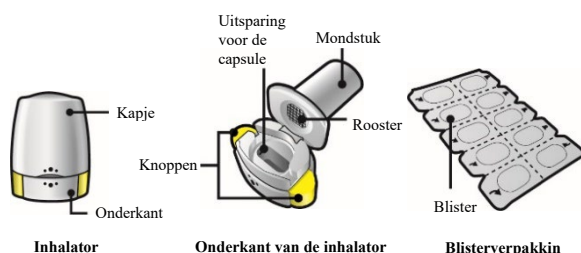


Stap 1e:
Sluit de inhalator

- Druk de capsule niet door de folie van de blister heen om deze uit de blister te halen.
- Slik de capsule niet in.
- Gebruik de **Xoterna Breezhaler** capsules niet met een andere inhalator.
- Gebruik de **Xoterna Breezhaler** inhalator niet om een ander geneesmiddel in capsules in te nemen.
- Plaats de capsule nooit in uw mond of in het mondstuk van de inhalator.
- Druk de knoppen aan de zijkant niet meer dan één keer in.
- Blaas niet in het mondstuk.
- Druk niet op de knoppen aan de zijkant tijdens het inhaleren door het mondstuk.
- Raak de capsules niet aan met natte handen.
- Was uw inhalator nooit met water.

Uw Xoterna Breezhaler Inhalator verpakking bevat:

- Eén Xoterna Breezhaler inhalator
- Eén of meer blisterverpakkingen, elk met 6 of 10 Xoterna Breezhaler capsules voor gebruik in de inhalator



Veel gestelde vragen

Waarom maakte de inhalator geen geluid toen ik inhaleerde?

Schoonmaken van de inhalator

Veeg het mondstuk aan de binnen- en buitenkant af met een schoon, droog, pluisvrij doekje om poederresten te verwijderen. Houd de inhalator droog. Was uw inhalator nooit met water.

	De capsule kan vastzitten in de uitsparing voor de capsule. Als dit gebeurt, maak de capsule voorzichtig los door op de onderkant van de inhalator te tikken. Inhaleer het geneesmiddel op nieuw door de stappen 3a tot 3c te herhalen. Wat moet ik doen als er poeder is achtergebleven in de capsule? U heeft niet voldoende van het geneesmiddel binnengekregen. Sluit de inhalator en herhaal de stappen 3a tot 3c. Ik hoestte na inhalatie – maakt dit uit? Dit kan gebeuren. Als de capsule leeg is, heeft u voldoende van het geneesmiddel binnengekregen. Ik voelde kleine stukjes van de capsule op mijn tong – maakt dit uit? Dit kan gebeuren. Het is niet schadelijk. De kans op het verbrossen van de capsule neemt toe als de capsule meer dan één keer wordt doorgeprikt.	Weggooiden van de inhalator na gebruik Elke inhalator dient te worden weggegooid zodra alle capsules zijn gebruikt. Vraag uw apotheker hoe u geneesmiddelen en inhalatoren moet weggooien die niet meer nodig zijn.
--	---	---