

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enerzair Breezhaler 114 mikrogram/46 mikrogram/136 mikrogram inhalasjonspulver, harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 150 mikrogram indakaterol (som acetat), 63 mikrogram glykopyrroniumbromid tilsvarende 50 mikrogram glykopyrronium og 160 mikrogram mometasonfuroat.

Hver avgitte dose (dosen som forlater munnstykket på inhalatoren) inneholder 114 mikrogram indakaterol (som acetat), 58 mikrogram glykopyrroniumbromid tilsvarende 46 mikrogram glykopyrronium og 136 mikrogram mometasonfuroat.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 25 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, hard kapsel (inhalasjonspulver)

Kapsel med grønn gjennomsiktig hette og ufarget gjennomsiktig hoveddel som inneholder hvitt pulver, med produktkode «IGM150-50-160» trykket med svart over to svarte linjer på hoveddelen, og med produktlogo trykket med svart, omgitt av en svart linje på hetten.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Enerzair Breezhaler er indisert som vedlikeholdsbehandling av astma hos voksne pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med vedlikeholdsbehandling med kombinasjon av en langtidsvirkende beta₂-agonist og høydose inhalert kortikosteroid som opplevde én eller flere astmaeksaserbasjoner det siste året.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er én kapsel inhalert én gang daglig.

Maksimalt anbefalte dose er 114 mikrogram/46 mikrogram/136 mikrogram én gang daglig.

Behandlingen bør administreres på samme tidspunkt på dagen, hver dag. Det kan administreres uavhengig av tidspunkt på dagen. Dersom en dose glemmes, skal dosen tas så snart som mulig. Pasienter skal anmodes om ikke å ta mer enn én dose daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er påkrevd hos eldre pasienter (65 år eller eldre) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er påkrevd hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det skal utvises forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt som krever dialyse (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er påkrevd hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Det finnes ingen tilgjengelige data for bruk av dette legemidlet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og det skal derfor kun brukes hos disse pasientene dersom forventet nytte oppveier for potensiell risiko (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Enerzair Breezhaler hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun til inhalasjon. Kapslene må ikke svelges.

Kapslene må kun administreres ved bruk av inhalatoren (se pkt. 6.6) som kommer med hver nye forskrivning.

Pasienter skal instrueres i hvordan legemidlet administreres riktig. Man bør spørre pasienter som ikke opplever forbedret pust, om de svelger legemidlet istedenfor å inhalere det.

Kapslene må kun fjernes fra bliseret umiddelbart før bruk.

Etter inhalasjon bør pasientene skylle munnen med vann uten å svelge (se pkt. 4.4 og 6.6).

For instruksjoner om bruk av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sykdomsforverring

Dette legemidlet skal ikke brukes til å behandle akutte astmasymptomer, inkludert akutte episoder med bronkospasme, hvor en korttidsvirkende bronkodilatator er nødvendig. Økt bruk av korttidsvirkende bronkodilatatorer for å lette symptomer indikerer forverring av kontroll, og pasienten bør vurderes av lege.

Pasienter skal ikke avbryte behandlingen uten overvåkning av lege siden symptomer kan komme tilbake etter seponering.

Det anbefales at behandling med dette legemidlet ikke avbrytes brått. Dersom pasienter opplever at behandlingen har utilstrekkelig effekt, bør de fortsette behandlingen, men de må oppsøke medisinsk hjelp. Økt bruk av bronkodilatatorer for symptomlindring indikerer en forverring av underliggende sykdom og gjør en revurdering av behandlingen berettiget. Plutselig og progressiv forverring av astmasymptomer er potensielt livstruende, og pasienten bør umiddelbart få en medisinsk vurdering.

Overfølsomhet

Det er sett akutte overfølsomhetsreaksjoner etter bruk av dette legemidlet. Dersom tegn som tyder på allergiske reaksjoner oppstår, spesielt angioødem (inkludert puste- eller svelgevansker, hevelse i tungen, lepper og ansikt), urtikaria eller hudutslett, skal behandlingen seponeres umiddelbart og alternativ behandling startes.

Paradoksal bronkospasme

Som med annen inhalasjonsterapi kan administrering av dette legemidlet medføre paradoksal bronkospasme, som kan være livstruende. Dersom dette oppstår, skal behandlingen seponeres umiddelbart og alternativ behandling startes.

Kardiovaskulære effekter

Som andre legemidler som inneholder beta₂-adrenerge agonister, kan dette legemidlet medføre en klinisk signifikant kardiovaskulær effekt hos noen pasienter, som målt ved økt puls, blodtrykk og/eller symptomer. Dersom slike effekter forekommer, kan seponering være nødvendig.

Dette legemidlet må brukes med forsiktighet hos pasienter med kardiovaskulære sykdommer (koronararteriesykdom, akutt hjerteinfarkt, hjertearytmier, hypertensjon), krampelidelser eller tyreotoksikose, samt hos pasienter som er uvanlig responsive for beta₂-adrenerge agonister.

Pasienter med ustabil iskemisk hjertesykdom, hjerteinfarkt i løpet av de siste 12 månedene, New York Heart Association (NYHA) klasse III/IV venstre ventrikkelsvikt, arytmier, ukontrollert hypertensjon, cerebrovaskulær sykdom eller tidligere forlenget QT-syndrom, samt pasienter som ble behandlet med legemidler kjent for å forlenge QT_c, ble ekskludert fra studiene i det kliniske utviklingsprogrammet for indakaterol/glykopyrronium/mometasonfuroat. Sikkerhetsutfallene hos disse populasjonene er derfor ikke kjent.

Beta₂-adrenerge agonister er rapportert å gi endringer i elektrokardiogram (EKG), som utflating av T-bølgen, forlengelse av QT-intervallet og senkning av ST-segmentet. Den kliniske signifikansen av disse observasjonene er imidlertid ikke kjent.

Langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister (LABA) eller kombinasjonsprodukter som inneholder LABA, som Enerzair Breezhaler, bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent eller mistenkt forlenget QT-intervall, eller som behandles med legemidler som påvirker QT-intervallet.

Hypokalemi med betaagonister

Beta₂-adrenerge agonister kan medføre signifikant hypokalemi hos noen pasienter og kan potensielt gi kardiovaskulære bivirkninger. Reduksjon av serumkalium er vanligvis forbigående og tilskudd er vanligvis ikke nødvendig. Hos pasienter med alvorlig astma kan hypokalemi potenseres av hypoksi og samtidig behandling med andre legemidler, noe som kan øke sannsynligheten for hjertearytmier (se pkt. 4.5).

Klinisk relevant hypokalemi er ikke observert i kliniske studier med indakaterol/glykopyrronium/mometasonfuroat ved anbefalt terapeutisk dose.

Hyperglykemi

Inhalasjon av høye doser beta₂-adrenerge agonister og kortikosteroider kan medføre en økning av plasmaglukose. Etter initiering av behandling bør konsentrasjonen av plasmaglukose monitoreres nøyer hos pasienter med diabetes.

Dette legemidlet er ikke undersøkt hos pasienter med diabetes mellitus type I eller ukontrollert diabetes mellitus type II.

Antikolinerge effekter forbundet med glykopyrronium

Som andre antikolinerge legemidler bør dette legemidlet brukes med forsiktighet hos pasienter med trangvinkelglaukom eller urinretensjon.

Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på akutt trangvinkelglaukom, og skal instrueres til å stoppe behandlingen og å kontakte lege umiddelbart dersom noen av disse tegnene eller symptomene utvikles.

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonsrate under 30 ml/min/1,73 m²), inkludert de med terminal nyresvikt som trenger dialyse, skal forsiktighet utvises (se pkt. 4.2 og 5.2).

Forebygging av orofaryngeale infeksjoner

For å redusere risikoen for orofaryngeale candida-infeksjoner bør pasienter rådes til å skylle munnen eller å gurgle med vann uten å svelge det eller å pusse tennene etter inhalasjon av forskrevet dose.

Systemiske effekter av kortikosteroider

Det kan oppstå systemiske effekter av inhalerte kortikosteroider, spesielt ved høye doser forskrevet over lengre perioder. Sannsynligheten for at disse effektene forekommer er mye lavere enn ved orale kortikosteroider, og de kan variere individuelt hos pasienter og mellom ulike kortikosteroidpreparater.

Mulige systemiske effekter kan inkludere Cushings syndrom, cushingoide trekk, binyresuppresjon, veksthemming hos barn og ungdom, reduksjon i benmineraltetthet, katarakt, glaukom og mer sjelden, en rekke psykologiske eller adferdsbetingede virkninger, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (særlig hos barn). Det er derfor viktig at dosen med inhalert kortikosteroid titreres til den laveste dosen som opprettholder effektiv astmakontroll.

Synsforstyrrelser kan bli rapportert ved bruk av systemiske og topikale (inkludert intranasale, inhalerte og intraokulære) kortikosteroider. Pasienter som får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker til synsforstyrrelsene. Dette kan omfatte katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Dette legemidlet skal administreres med forsiktighet hos pasienter med lungetuberkulose eller hos pasienter med kroniske eller ubehandlede infeksjoner.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen spesifikke interaksjonsstudier har blitt utført med indakaterol/glykopyrronium/mometasonfuroat. Informasjon om interaksjonspotensialet er basert på potentialet for hvert av virkestoffene ved monoterapi.

Legemidler kjent for å forlenge QTc-intervallet

Som andre legemidler som inneholder en beta₂-adrenerg agonist, bør dette legemidlet administreres med forsiktighet til pasienter som behandles med monoaminoksidasehemmere, trisykliske antidepressiva eller legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, siden en effekt av disse på QT-intervallet kan forsterkes. Legemidler kjent for å forlenge QT-intervallet kan øke risikoen for ventrikkelarytmi (se pkt. 4.4 og 5.1).

Hypokalemisk behandling

Samtidig hypokalemisk behandling med metylxantinderivater, steroider eller ikke-kaliumsparende diuretika kan potensere den mulige hypokalemiske effekten av beta₂-adrenerge agonister (se pkt. 4.4).

Adrenerge betablokkere

Adrenerge betablokkere kan svekke eller antagonisere effekten av beta₂-adrenerge agonister. Dette legemidlet bør derfor ikke gis sammen med adrenerge betablokkere med mindre det er tvingende årsaker til det. Hvis det er påkrevet, bør kardioselektive adrenerge betablokkere foretrekkes, men de skal likevel gis med forsiktighet.

Interaksjon med hemmere av CYP3A4 og P-glykoprotein

Hemming av CYP3A4 og P-glykoprotein (P-gp) påvirker ikke sikkerheten av terapeutiske doser med Enerzair Breezhaler.

Hemming av faktorer som er viktige for utskillelse av indakaterol (CYP3A4 og P-gp) eller mometasonfuroat (CYP3A4), øker systemisk eksponering for indakaterol eller mometasonfuroat opptil to ganger.

Klinisk signifikante interaksjoner med mometasonfuroat er usannsynlig på grunn av den svært lave plasmakonsentrasjonen som oppnås etter inhalasjonsdosering. Det kan imidlertid være potensial for økt systemisk eksponering for mometasonfuroat når sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, nelfinavir, ritonavir, kobicistat) administreres samtidig.

Cimetidin eller andre hemmere av organisk kationtransport

I en klinisk studie med friske frivillige økte cimetidin, en hemmer av organisk kationtransport som antas å bidra til renal utskillelse av glykopyrronium, total eksponering (AUC) for glykopyrronium med 22 % og reduserte renal utskillelse med 23 %. Basert på størrelsen av disse endringene forventes ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjon når glykopyrronium administreres samtidig med cimetidin eller andre hemmere av organisk kationtransport.

Andre langtidsvirkende antimuskariner og langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister

Samtidig administrering av dette legemidlet med andre legemidler som inneholder langtidsvirkende muskarinantagoniser eller langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister, er ikke undersøkt. Samtidig administrering anbefales ikke da det kan forsterke bivirkninger (se pkt. 4.8 og 4.9).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er utilstrekkelige data fra bruk av Enerzair Breezhaler eller de separate komponentene (indakaterol, glykopyrronium og mometasonfuroat) hos gravide kvinner til å fastslå om det foreligger en risiko.

Indakaterol og glykopyrronium var ikke teratogene hos rotter og kaniner etter henholdsvis subkutan eller inhalert administrering (se pkt. 5.3). I dyrereproduksjonsstudier med drektige mus, rotter og kaniner førte mometasonfuroat til flere misdannelser og redusert overlevelse og vekst hos fostre.

Som andre legemidler som inneholder beta₂-adrenerge agonister, kan indakaterol hemme fødsel på grunn av den relakserende effekten på glatt muskulatur i livmoren.

Dette legemidlet bør kun brukes under graviditet dersom forventet nytte for pasienten oppveier mulig risiko for fosteret.

Amming

Det finnes ingen tilgjengelig informasjon om tilstedeværelse av indakaterol, glykopyrronium eller mometasonfuroat i morsmelk hos mennesker, om effekt på spedbarn som ammer, eller om effekt på melkeproduksjon. Andre inhalerte kortikosteroider som ligner på mometasonfuroat, skilles ut i morsmelk hos mennesker. Indakaterol, glykopyrronium og mometasonfuroat har blitt påvist i melken til lakterende rotter. Glykopyrronium nådde opptil 10 ganger høyere konsentrasjoner i melken til lakterende rotter enn i blodet til hunnrotter etter intravenøs administrering.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Reproduksjonsstudier og andre data fra dyr indikerte ingen påvirkning av fertiliteten hos menn eller kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dette legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene over 52 uker var astma (eksaserbasjon) (41,8 %), nasofaryngitt (10,9 %), øvre luftveisinfeksjon (5,6 %) og hodepine (4,2 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger er listet opp i henhold til MedDRAs organklassesystem (tabell 1). Bivirkningsfrekvenser er basert på IRIDIUM-studien. Innen hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens, med de mest frekvente bivirkningene først. Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene rangert etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er den korresponderende frekvenskategorien for hver bivirkning basert på følgende konvensjon (CIOMS III): svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Tabell 1 Bivirkninger

Organklassesystem	Bivirkninger	Frekvens-kategori
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nasofaryngitt	Svært vanlige
	Øvre luftveisinfeksjon	Vanlige
	Candidiasis* ¹	Vanlige
	Urinveisinfeksjon* ²	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet* ³	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperglykemi* ⁴	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine* ⁵	Vanlige
Øyesykdommer	Katarakt	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Takykardi* ⁶	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Astma (eksaserbasjon)	Svært vanlige
	Orofaryngeale smerter* ⁷	Vanlige
	Hoste	Vanlige
	Dysfoni	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Gastroenteritt* ⁸	Vanlige
	Munntørrehet* ⁹	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett* ¹⁰	Mindre vanlige
	Kløe* ¹¹	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskel- og skjelettsmerter* ¹²	Vanlige
	Muskelkramper	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Dysuri	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi	Vanlige
* Indikerer gruppering av foretrukne termer: 1 Oral candidiasis, orofaryngeal candidiasis. 2 Asymptomatisk bakteriuri, bakteriuri, cystitt, uretritt, urinveisinfeksjon, viral urinveisinfeksjon. 3 Legemiddelutslett, legemiddeloverfølsomhet, overfølsomhet, utslett, kløende utslett, urtikaria. 4 Økt blodglukose, hyperglykemi. 5 Hodepine, spenningshodepine. 6 Sinustakykardi, supraventrikulær takykardi, takykardi. 7 Odynofagi, orofaryngealt ubehag, orofaryngeale smerter, halsirritasjon. 8 Kronisk gastritt, enteritt, gastritt, gastroenteritt, gastrointestinal inflammasjon. 9 Munntørrehet, tørr hals. 10 Legemiddelutslett, utslett, papuløst utslett, kløende utslett. 11 Kløe i øyet, kløe, genital kløe. 12 Ryggsmarter, muskel- og skjelettsmerter i brystet, muskel- og skjelettsmerter, myalgi, nakkesmerter.		

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved mistanke om overdosering bør generelle støttende tiltak og symptomatisk behandling iverksettes.

En overdose vil sannsynligvis gi tegn, symptomer eller bivirkninger som er forbundet med de farmakologiske virkningene til de individuelle komponentene (f.eks. takykardi, tremor, palpasjoner, hodepine, kvalme, oppkast, døsighet, ventrikkelarytmi, metabolsk acidose, hypokalemi, hyperglykemi, økt intraokulært trykk [som fører til smerter, synsforstyrrelser eller rødhet i øyet], forstoppelse eller problemer med vannlating, undertrykket funksjon av hypothalamus-hypofyse-binyreaksen).

Bruk av kardioselektive betablokkere kan vurderes til behandling av beta₂-adrenerge effekter, men kun under tilsyn av lege og med stor forsiktighet siden bruk av adrenerge beta₂-blokkere kan medføre bronkospasme. I alvorlige tilfeller bør pasienten legges inn på sykehus.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom, adrenergika i kombinasjon med antikolinergika inkludert trippelkombinasjoner med kortikosteroider, ATC-kode: R03AL12

Virkningsmekanisme

Dette legemidlet er en kombinasjon av indakaterol, en langtidsvirkende beta₂-adrenerg agonist (LABA), glykopyrronium, en langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (LAMA), og mometasonfuroat, et inhalert syntetisk kortikosteroid (ICS).

Indakaterol

Farmakologiske effekter av beta₂-adrenoseptoragonister, inkludert indakaterol, tilskrives i hvert fall delvis økte nivåer av syklisk-3', 5'-adenosinmonofosfat (syklisk AMP), som medfører relaksering av bronkiens glatte muskulatur.

Ved inhalasjon virker indakaterol lokalt i lungene som en bronkodilatator. Indakaterol er en partiell agonist på den humane beta₂-adrenerge reseptoren med nanomolar potens. I isolerte bronkier fra mennesker har indakaterol en raskt innsettende effekt og virkning over lang tid.

Selv om beta₂-adrenerge reseptorer er de dominerende adrenerge reseptorene i bronkiens glatte muskulatur og beta₁-adrenerge reseptorer er de dominerende reseptorene i menneskehjertet, er det også beta₂-adrenerge reseptorer i menneskehjertet. Disse utgjør 10-50 % av det totale antallet adrenerge reseptorer.

Glykopyrronium

Glykopyrronium virker ved å hemme den bronkokonstringerende virkningen acetylkolin har på glatte muskelceller i luftveiene, og dilaterer dermed luftveiene. Glykopyrroniumbromid er en muskarinerg reseptorantagonist med høy affinitet. I studier på kompetitiv binding viste det en selektivitet på 4-5 ganger høyere overfor humane M3- og M1-reseptorer enn overfor humane M2-reseptorer. Det har en hurtig innsettende effekt, som vist ved observerte kinetiske reseptorassosiasjon/-disassosiasjonsparametre, samt ved inntreden av effekt etter inhalasjon i kliniske studier. Den lange virkningsvarigheten kan delvis tilskrives vedvarende konsentrasjon av legemiddel i lungene. Dette gjenspeiles i den forlengede terminale elimineringshalveringstiden til glykopyrronium etter inhalasjon via inhalator sammenlignet med halveringstiden etter intravenøs administrering (se pkt. 5.2).

Mometasonfuroat

Mometasonfuroat er et syntetisk kortikosteroid med høy affinitet for glukokortikoidreseptorer og lokale antiinflammatoriske egenskaper. *In vitro* hemmer mometasonfuroat frigjøring av leukotriener fra leukocytter hos allergiske pasienter. I cellekultur viste mometasonfuroat høy potens av hemming av syntese og frigjøring av IL-1, IL-5, IL-6 og TNF-alfa. Det er også en potent hemmer av leukotrienproduksjon og produksjonen av Th2-cytokinene IL-4 og IL-5 fra humane CD4⁺ T-celler.

Farmakodynamiske effekter

Den farmakodynamiske responsprofilen til dette legemidlet karakteriseres av hurtig innsettende effekt i løpet av 5 minutter etter dosering og vedvarende effekt over hele doseringsintervallet på 24 timer.

Den farmakodynamiske responsprofilen karakteriseres videre av økt gjennomsnittlig peak forsert ekspiratorisk volum i løpet av første sekund (FEV₁) på 172 ml etter indakaterol/glykopyrronium/mometasonfuroat 114 mikrogram/46 mikrogram/136 mikrogram én gang daglig, sammenlignet med salmeterol/flutikason 50 mikrogram/500 mikrogram to ganger daglig.

Det ble ikke sett takyfylaksi for Enerzair Breezhalers nytte på lungefunksjonen over tid.

QTc-intervall

Effekten av dette legemidlet på QTc-intervallet har ikke blitt evaluert i en grundig QT (TQT)-studie. Ingen QTc-forlengende egenskaper er kjent for mometasonfuroat.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sammenligning av Enerzair Breezhaler med faste kombinasjoner av LABA/ICS

Sikkerhet og effekt av Enerzair Breezhaler hos voksne pasienter med persisterende astma ble evaluert i en randomisert, dobbeltblindet fase III-studie (IRIDIUM). IRIDIUM-studien var en 52-ukers studie som evaluerte Enerzair Breezhaler 114 mikrogram/46 mikrogram/68 mikrogram én gang daglig (N = 620) og 114 mikrogram/46 mikrogram/136 mikrogram én gang daglig (N = 619) sammenlignet med henholdsvis indakaterol/mometasonfuroat 125 mikrogram/127,5 mikrogram én gang daglig (N = 617) og 125 mikrogram/260 mikrogram én gang daglig (N = 618). En tredje aktivt kontrollert arm inkluderte pasienter behandlet med salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/500 mikrogram to ganger daglig (N = 618). Alle pasientene måtte ha symptomatisk astma (ACQ-7-skår $\geq 1,5$) og stå på vedlikeholdsbehandling av astma med en kombinasjon av et inhalert syntetisk kortikosteroid (ICS) i medium eller høy dose og LABA i minst 3 måneder før studieinkludasjon. Gjennomsnittlig alder var 52,2 år. Ved screening hadde 99,9 % av pasientene hatt en eksaserbasjon i løpet av foregående år. Ved studieinkludasjon var de vanligst rapporterte astmalegemidlene medium dose ICS i kombinasjon med en LABA (62,6 %) og høydose ICS i kombinasjon med en LABA (36,7 %).

Det primære målet med studien var å vise overlegenhet med henblikk på trough FEV₁ ved uke 26 av enten Enerzair Breezhaler 114 mikrogram/46 mikrogram/68 mikrogram én gang daglig over indakaterol/mometasonfuroat 125 mikrogram/127,5 mikrogram én gang daglig, eller av Enerzair Breezhaler 114 mikrogram/46 mikrogram/136 mikrogram én gang daglig over indakaterol/mometasonfuroat 125 mikrogram/260 mikrogram én gang daglig.

Enerzair Breezhaler 114 mikrogram/46 mikrogram/136 mikrogram én gang daglig viste statistisk signifikante forbedringer i trough FEV₁ ved uke 26 sammenlignet med indakaterol/mometasonfuroat ved korresponderende dose. Det ble også sett klinisk betydningsfulle forbedringer i lungefunksjon (endring fra baseline trough FEV₁ ved uke 26, maksimal luftstrømhastighet om morgen og kveld) sammenlignet med salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/500 mikrogram to ganger daglig. Funn ved uke 52 samsvarte med uke 26 (se tabell 2).

Alle behandlingsgrupper viste klinisk relevante forbedringer fra baseline i ACQ-7 ved uke 26. Det ble imidlertid ikke sett statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene. Gjennomsnittlig endring fra baseline i ACQ-7 ved uke 26 (sekundært hovedendepunkt) og uke 52 var omtrent -1 for alle behandlingsgrupper. Responderrater for ACQ-7 (definert som en reduksjon i skår på $\geq 0,5$) ved ulike tidspunkt er beskrevet i tabell 2.

Eksaserbasjoner var et sekundært endepunkt (ikke del av bekreftende teststrategi). Enerzair Breezhaler 114 mikrogram/46 mikrogram/136 mikrogram én gang daglig viste en reduksjon i årlig rate av eksaserbasjoner sammenlignet med salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/500 mikrogram to ganger daglig og indakaterol/mometasonfuroat 125 mikrogram/260 mikrogram én gang daglig (se tabell 2).

Resultater for de mest klinisk relevante endepunktene er beskrevet i tabell 2.

Tabell 2 Resultater for primære og sekundære endepunkter i IRIDIUM-studien ved uke 26 og 52

Endepunkt	Tidspunkt/ varighet	Enerzair Breezhaler ¹ vs IND/MF ²	Enerzair Breezhaler ¹ vs SAL/FP ³
Lungefunksjon			
<i>Trough FEV₁⁴</i>			
Behandlings- forskjell P-verdi (95 % KI)	Uke 26 (primært endepunkt)	65 ml < 0,001 (31, 99)	119 ml < 0,001 (85, 154)
	Uke 52	86 ml < 0,001 (51, 120)	145 ml < 0,001 (111, 180)
<i>Gjennomsnittlig maksimal luftstrømhastighet (PEF) om morgenen</i>			
Behandling- forskjell (95 % KI)	Uke 52*	18,7 l/min (13,4, 24,1)	34,8 l/min (29,5, 40,1)
<i>Gjennomsnittlig maksimal luftstrømhastighet (PEF) om kvelden</i>			
Behandling- forskjell (95 % KI)	Uke 52*	17,5 l/min (12,3, 22,8)	29,5 l/min (24,2, 34,7)
Symptomer			
<i>ACQ-respondere (prosentandel av pasienter som oppnådde minste klinisk viktige forskjell (MCID) fra baseline med ACQ ≥ 0,5)</i>			
Prosentandel	Uke 4	66 % vs 63 %	66 % vs 53 %
Odds ratio (95 % KI)		1,21 (0,94, 1,54)	1,72 (1,35, 2,20)
Prosentandel	Uke 12	68 % vs 67 %	68 % vs 61 %
Odds ratio (95 % KI)		1,11 (0,86, 1,42)	1,35 (1,05, 1,73)
Prosentandel	Uke 26	71 % vs 74 %	71 % vs 67 %
Odds ratio (95 % KI)		0,92 (0,70, 1,20)	1,21 (0,93, 1,57)
Prosentandel	Uke 52	79 % vs 78 %	79 % vs 73 %
Odds ratio (95 % KI)		1,10 (0,83, 1,47)	1,41 (1,06, 1,86)
Årlig rate med astmaeksaserbasjoner			
<i>Moderate eller alvorlige eksaserbasjoner</i>			
AR	Uke 52	0,46 vs 0,54	0,46 vs 0,72
RR** (95 % KI)	Uke 52	0,85 (0,68, 1,04)	0,64 (0,52, 0,78)
<i>Alvorlige eksaserbasjoner</i>			
AR	Uke 52	0,26 vs 0,33	0,26 vs 0,45
RR** (95 % KI)	Uke 52	0,78 (0,61, 1,00)	0,58 (0,45, 0,73)
* Gjennomsnittlig verdi for behandlingsvarighet. ** RR < 1,00 er i favør indakaterol/glykopyrronium/mometasonfuroat. ¹ Enerzair Breezhaler 114 mikrogram/46 mikrogram/136 mikrogram od. ² IND/MF: indakaterol/mometasonfuroat høydose: 125 mikrogram/260 mikrogram od. Mometasonfuroat 136 mikrogram i Enerzair Breezhaler er sammenlignbart med mometasonfuroat 260 mikrogram i indakaterol/mometasonfuroat. ³ SAL/FP: salmeterol/flutikasonpropionat høydose: 50 mikrogram/500 mikrogram bid (innholdsdose). ⁴ Trough FEV₁: gjennomsnittet av de to FEV₁-verdiene målt ved 23 timer og 15 min og 23 timer og 45 min etter kveldsdosen. Primært endepunkt (trough FEV₁ ved uke 26) og sekundært hovedendepunkt (ACQ-7-skår ved uke 26) var del av bekreftende teststrategi og var derfor kontrollert for multiplisitet. Alle andre endepunkter var ikke del av bekreftende teststrategi. RR = rate ratio, AR = årlig rate od = én gang daglig, bid = to ganger daglig			

Sammenligning av Enerzair Breezhaler med åpen behandling med salmeterol/flutikason + tiotropium

Det ble utført en randomisert, delvis blindet, ikke-underlegenhetsstudie med aktiv behandlingskontroll (ARGON) hvor behandlingen med Enerzair Breezhaler 114 mikrogram/46 mikrogram/136 mikrogram én gang daglig (N = 476) og 114 mikrogram/46 mikrogram/68 mikrogram én gang daglig (N = 474) ble sammenlignet med samtidig administrasjon av salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/500 mikrogram to ganger daglig + tiotropium 5 mikrogram én gang daglig (N = 475) i 24 uker.

Behandlingen med Enerzair Breezhaler var ikke underlegen behandlingen med salmeterol/flutikason + tiotropium for det primære endepunktet (endring fra baseline for livskvalitetsspørreskjemaet Asthma Quality of Life Questionnaire [AQLQ-S]), hos pasienter som tidligere hadde symptomer under behandling med ICS og LABA med en forskjell på 0,073 (ensidet 97,5 % nedre konfidensgrense [CL]: -0.027).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med indakaterol/glykopyrronium/mometasonfuroat i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved astma (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter inhalasjon av Enerzair Breezhaler var median tid til maksimal plasmakonsentrasjon av indakaterol, glykopyrronium og mometasonfuroat på henholdsvis ca. 15 minutter, 5 minutter og 1 time.

Basert på ytelsesdata fra tester utført *in vitro* forventes det at dosen fra hver komponent ved monoterapi som når lungene er lik for kombinasjonen av indakaterol/glykopyrronium/mometasonfuroat og monoterapiproduktene. Plasmaeksponering ved steady state for indakaterol, glykopyrronium og mometasonfuroat etter inhalasjon av kombinasjonen var lik systemisk eksponering etter inhalasjon av produkter med indakaterolmaleat, glykopyrronium eller mometasonfuroat som monoterapi.

Etter inhalasjon av kombinasjonen er absolutt biotilgjengelighet estimert til omtrent 45 % for indakaterol, 40 % for glykopyrronium og mindre enn 10 % for mometasonfuroat.

Indakaterol

Konsentrasjonen av indakaterol økte med gjentatt administrering én gang daglig. Steady state ble oppnådd innen 12 til 14 dager. Gjennomsnittlig akkumuleringsratio for indakaterol, dvs. AUC over 24-timers doseringsintervall ved dag 14 sammenlignet med dag 1, var i området 2,9 til 3,8 for doser mellom 60 og 480 mikrogram (avgitt dose) inhalert én gang daglig. Systemisk eksponering er et resultat av både lunge- og gastrointestinal absorpsjon. Omtrent 75 % av den systemiske eksponeringen skyldtes lungeabsorpsjon og omtrent 25 % skyldtes gastrointestinal absorpsjon.

Glykopyrronium

Etter inhalasjon kommer omtrent 90 % av systemisk eksponering fra absorpsjon i lungene, mens 10 % kommer fra gastrointestinal absorpsjon. Absolutt biotilgjengelighet av oralt administrert glykopyrronium er estimert til omtrent 5 %.

Mometasonfuroat

Konsentrasjonen av mometasonfuroat økte med gjentatt administrering én gang daglig med Breezhaler-inhalatoren. Steady state ble oppnådd etter 12 dager. Gjennomsnittlig akkumuleringsratio for mometasonfuroat, dvs. AUC over 24-timers doseringsintervall ved dag 14 sammenlignet med dag 1, var i området 1,28 til 1,40 for doser mellom 68 og 136 mikrogram som del av kombinasjonen

av indakaterol/glykopyrronium/mometasonfuroat inhalert én gang daglig.

Etter oral administrering av mometasonfuroat var den absolutte orale systemiske biotilgjengeligheten til mometasonfuroat estimert til å være svært lav ($< 2\%$).

Distribusjon

Indakaterol

Etter intravenøs infusjon var distribusjonsvolumet (V_z) til indakaterol 2 361 til 2 557 liter, noe som indikerer omfattende distribusjon. Human serum- og plasmaproteinbinding *in vitro* var henholdsvis 94,1 til 95,3 % og 95,1 til 96,2 %.

Glykopyrronium

Etter intravenøs administrering var distribusjonsvolum ved steady state (V_{ss}) for glykopyrronium 83 liter, og distribusjonsvolum ved terminalfase (V_z) var 376 liter. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet i terminalfasen etter inhalasjon ($V_{z/F}$) var 7 310 liter, noe som gjenspeiler en betydelig langsommere eliminasjon etter inhalasjon. Humant plasmaproteinbinding *in vitro* av glykopyrronium var 38 % til 41 % ved konsentrasjoner på 1 til 10 nanogram/ml. Disse konsentrasjonene var minst 6 ganger høyere enn gjennomsnittlige maksimale plasmakonsentrasjoner ved steady state med et doseringsregime på 44 mikrogram én gang daglig.

Mometasonfuroat

Etter administrering av en intravenøs bolus er V_d 332 liter. Proteinbindingen *in vitro* for mometasonfuroat er høy, 98 % til 99 % i konsentrasjonsspennet 5 til 500 ng/ml.

Biotransformasjon

Indakaterol

Etter oral administrering av radiomerket indakaterol i en ADME-studie (absorpsjon, distribusjon, metabolisme, ekskresjon) hos mennesker, var uendret indakaterol hovedkomponenten i serum og utgjorde omtrent en tredel av total legemiddelrelatert AUC over 24 timer. Et hydroksylert derivat var den metabolitten det fantes mest av i serum. Fenoliske O-glukuronider av indakaterol og hydroksylert indakaterol var også fremtredende metabolitter. En diastereomer av det hydroksylerte derivatet, et N-glukuronid av indakaterol og C- og N-dealkylerte produkter var metabolitter som også ble identifisert.

In vitro-undersøkelser indikerte at UGT1A1 var den eneste UGT-isoformen som metaboliserte indakaterol til det fenoliske O-glukuronidet. De oksidative metabolittene ble funnet i inkubasjoner med rekombinant CYP1A1, CYP2D6 og CYP3A4. CYP3A4 er fastslått til å være det isoenzymet som hovedsakelig er ansvarlig for hydroksylering av indakaterol. *In vitro*-undersøkelser indikerte videre at indakaterol er et substrat med lav affinitet for efflukspumpen P-gp.

In vitro bidrar UGT1A1-isoformen i betydelig grad til metabolsk clearance av indakaterol. En klinisk studie med populasjoner med forskjellige UGT1A1-genotyper viste imidlertid at systemisk eksponering for indakaterol ikke signifikant påvirkes av UGT1A1-genotypen.

Glykopyrronium

Metabolismestudier *in vitro* viste samsvarende metabolske mekanismer for glykopyrroniumbromid mellom dyr og mennesker. Det ble ikke funnet noen metabolitter som var spesifikke for mennesker. Det ble observert hydroksylering som ga flere ulike mono- og bishydroksylerte metabolitter og direkte hydrolyse som førte til dannelsen av et karboksylsyrederivat (M9).

In vitro-undersøkelser viste at flere CYP-isoenzymer bidrar til den oksidative biotransformasjonen av glykopyrronium. Hydrolyse til M9 katalyseres trolig av medlemmer av kolinesterasefamilien.

Etter inhalasjon var systemisk eksponering overfor M9 i gjennomsnitt av samme størrelsesorden som eksponering overfor modersubstansen. Siden *in vitro*-studier ikke viste metabolisme i lungene og M9 i liten grad var i sirkulasjonen (omtrent 4 % av modersubstansens C_{max} og AUC) etter intravenøs

administrering, antas det at M9 dannes fra dosefraksjonen av oralt inhalert glykopyrroniumbromid som svelges, ved presystemisk hydrolyse og/eller via førstepassasjemetabolisme. Kun minimale mengder M9 ble funnet i urinen (dvs. $\leq 0,5$ % av dosen) etter inhalasjon, samt etter intravenøs administrering. Glukuronid- og/eller sulfatkonjugater av glykopyrronium ble funnet i urin hos mennesker etter gjentatt inhalasjon, og utgjorde omtrent 3 % av dosen.

Hemmingsstudier *in vitro* viste at glykopyrroniumbromid ikke har relevant kapasitet til å hemme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4/5, efflukstransportørene MDR1, MRP2 eller MXR, eller opptakstransportørene OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 eller OCT2. Enzyminduksjonsstudier *in vitro* indikerte ikke at glykopyrroniumbromid medfører noen klinisk relevant induksjon av de testede cytokrom-P450-isoenzymene, eller på UGT1A1 og de andre transportørene MDR1 og MRP2.

Mometasonfuroat

Andelen av en inhalert dose med mometasonfuroat som svelges og absorberes i gastrointestinalkanalen, gjennomgår omfattende metabolisme til flere metabolitter. Ingen hovedmetabolitter er detekterbare i plasma. I humane levermikrosomer metaboliseres mometasonfuroat av CYP3A4.

Eliminasjon

Indakaterol

I kliniske studier der det ble samlet inn urinprøver, utgjorde mengden uendret indakaterol utskilt gjennom urinen generelt mindre enn 2 % av dosen. Renal clearance av indakaterol var i gjennomsnitt mellom 0,46 og 1,20 liter/time. Sammenlignet med clearance av indakaterol via serum, som er 18,8 til 23,3 liter/time, er det tydelig at renal clearance spiller en mindre rolle (ca. 2 til 6 % av systemisk clearance) i eliminasjon av systemisk tilgjengelig indakaterol.

I en human ADME-studie hvor indakaterol ble gitt oralt, var fekal ekskresjon involvert i større grad enn via urin. Indakaterol ble utskilt i human feces primært som uendret modersubstans (54 % av dosen), og i mindre grad som hydroksylerte indakaterolmetabolitter (23 % av dosen). Massebalansen var fullstendig, med ≥ 90 % av dosen gjenfunnet i ekskreta.

Serumkonsentrasjonen av indakaterol ble redusert på en flerfasisk måte med en gjennomsnittlig terminal halveringstid i området fra 45,5 til 126 timer. Den effektive halveringstiden beregnet ut fra akkumulering av indakaterol etter gjentatt dosering var i området fra 40 til 52 timer, noe som stemmer overens med den observerte tiden til steady state på ca. 12 til 14 dager.

Glykopyrronium

Etter intravenøs administrering av [3 H]-merket glykopyrroniumbromid til mennesker, utgjorde gjennomsnittlig urinutskillelse av radioaktivitet i løpet av 48 timer 85 % av dosen. Ytterligere 5 % av dosen ble funnet i gallen. Massebalansen var dermed nesten fullstendig.

Renal eliminasjon av modersubstansen står for omtrent 60 til 70 % av total clearance av systemisk tilgjengelig glykopyrronium, mens ikke-renale clearanceprosesser står for omtrent 30 til 40 %. Galleclearance bidrar til den ikke-renale clearance, men hoveddelen av den ikke-renale clearance antas å skyldes metabolisme.

Gjennomsnittlig renal clearance av glykopyrronium var i området 17,4 og 24,4 liter/time. Aktiv tubulær sekresjon bidrar til renal eliminasjon av glykopyrronium. Opptil 20 % av dosen ble gjenfunnet i urinen som modersubstans.

Plasmakonsentrasjonen av glykopyrronium ble redusert på en flerfasisk måte. Gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid var mye lengre etter inhalasjon (33 til 57 timer) enn etter intravenøs (6,2 timer) og oral (2,8 timer) administrering. Eliminasjonsmønsteret tyder på forlenget absorpsjon i lungene og/eller overføring av glykopyrronium til systemisk sirkulasjon ved og over 24 timer etter inhalasjon.

Mometasonfuroat

Etter intravenøs bolusadministrering har mometasonfuroat en terminal eliminasjonshalveringstid på omtrent 4,5 timer. En radiomerket, oralt inhalert dose skilles hovedsakelig ut i feces (74 %) og i mindre grad i urinen (8 %).

Interaksjoner

Samtidig administrering av oralt inhalert indakaterol, glykopyrronium og mometasonfuroat ved steady state påvirker ikke farmakokinetikken til noen av virkestoffene.

Spesielle populasjoner

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasienter med astma indikerte ingen signifikante effekter av alder, kjønn, kroppsvekt, røykestatus, estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) ved baseline og FEV₁ ved baseline på systemisk eksponering for indakaterol, glykopyrronium eller mometasonfuroat etter inhalering av Enerzair Breezhaler.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til indakaterol, glykopyrronium og mometasonfuroat har ikke blitt evaluert i dedikerte studier med Enerzair Breezhaler. I en farmakokinetisk populasjonsanalyse var estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) ikke en statistisk signifikant kovariat for systemisk eksponering for indakaterol, glykopyrronium og mometasonfuroat etter administrering av Enerzair Breezhaler hos pasienter med astma.

Fordi bidraget fra renal utskillelse er så lite sammenlignet med den totale utskillelsen av indakaterol og mometasonfuroat, har ikke effekten av nedsatt nyrefunksjon på systemisk eksponering blitt undersøkt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon påvirker systemisk eksponering overfor glykopyrroniumbromid administrert som monoterapi. En moderat gjennomsnittlig økning opptil 1,4 ganger i total systemisk eksponering (AUC_{last}) ble sett hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon og opptil 2,2 ganger hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og terminal nyresvikt. Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av glykopyrronium hos astmapasienter etter administrering av Enerzair Breezhaler ble AUC_{0-24h} økt med 27 % eller redusert med 19 % hos pasienter med absolutt GFR på henholdsvis 58 eller 143 ml/min, sammenlignet med en pasient med en absolutt GFR på 93 ml/min. Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av glykopyrronium hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR $\geq$ 30 ml/min/1,73 m²) kan anbefalt dose av glykopyrroniumbromid brukes.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til indakaterol, glykopyrronium og mometasonfuroat har ikke blitt evaluert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon etter administrering av Enerzair Breezhaler. Det har imidlertid blitt utført studier med virkestoffene indakaterol og mometasonfuroat som monoterapi (se pkt. 4.2).

Indakaterol

Pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon viste ingen relevant endring i C_{max} eller AUC for indakaterol. Proteinbinding var heller ikke forskjellig mellom individer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon og de friske kontrollene. Det ble ikke utført studier med pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Glykopyrronium

Kliniske studier har ikke blitt utført med pasienter med nedsatt leverfunksjon. Glykopyrronium fjernes hovedsakelig fra systemisk sirkulasjon via renal ekskresjon. Nedsatt levermetabolisme av glykopyrronium vil trolig ikke resultere i en klinisk relevant økning i systemisk eksponering.

Mometasonfuroat

En studie som evaluerte administrering av en inhalert enkeltdose med 400 mikrogram mometasonfuroat med inhalasjonspulver hos pasienter med lett ($n = 4$), moderat ($n = 4$) og alvorlig ($n = 4$) nedsatt leverfunksjon, førte til at kun 1 eller 2 pasienter i hver gruppe hadde detekterbare toppkonsentrasjoner i plasma av mometasonfuroat (variasjon fra 50 til 105 pikogram/ml). De observerte toppkonsentrasjonene i plasma økte tilsynelatende med alvorlighetsgraden av den nedsatte leverfunksjonen. Det var imidlertid et lavt antall detekterbare nivåer (laveste kvantifiseringsgrense for analysen var 50 pikogram/ml).

Andre spesielle populasjoner

Det var ingen store forskjeller i total systemisk eksponering (AUC) for indakaterol, glykopyrronium eller mometasonfuroat hos japanske eller kaukasiske personer. Det finnes kun utilstrekkelige farmakokinetiske data for andre etnisiteter eller raser. Total systemisk eksponering (AUC) for glykopyrronium kan være opptil 1,8 ganger høyere hos astmapasienter med lav kroppsvekt (35 kg) og opptil 2,5 ganger høyere hos astmapasienter med lav kroppsvekt (35 kg) og lav absolutt GFR (45 ml/min).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført dyrestudier med kombinasjonen indakaterol, glykopyrronium og mometasonfuroat. Den prekliniske vurderingen av hvert monoterapiprodukt og kombinasjonsproduktene indakaterol/mometason og indakaterol/glykopyrronium er presentert nedenfor:

Indakaterol

Effekter på det kardiovaskulære systemet som kan tilskrives indakaterols β_2 -agonistiske egenskaper, inkluderte takykardi, arytmier og myokardlesjoner hos hunder. Lett irritasjon i nesehulen og larynx ble sett hos gnagere.

Gentoksisitetsstudier påviste ikke mutagent eller klastogent potensial.

Karsinogenitet ble vurdert i en toårig studie med rotter og en seks-måneders studie med transgene mus. Økt insidens av benignt ovarie-leiomyom og fokal hyperplasi av glatt muskulatur i ovarier hos rotter samsvarte med liknende funn rapportert for andre β_2 -adrenerge agonister. Ingen tegn på karsinogenitet ble sett hos mus.

Alle disse funnene forekom ved eksponering tilstrekkelig over det som er forventet hos mennesker.

Etter subkutan administrering i en studie med kaniner kunne bivirkninger av indakaterol med henblikk på graviditet og embryoføtal utvikling kun demonstreres med doser mer enn 500 ganger de som ble oppnådd etter daglig inhalasjon av 150 mikrogram hos mennesker (basert på $AUC_{0-24\text{ h}}$).

Selv om indakaterol ikke påvirket generell reproduksjon i en fertilitetsstudie hos rotter, ble det observert redusert antall drektige F1-avkom i en peri- og postnatal utviklingsstudie med rotter ved eksponering 14 ganger høyere enn hos mennesker behandlet med indakaterol. Indakaterol var ikke embryotoksisk eller teratogent hos rotter eller kaniner.

Glykopyrronium

Virkninger tilskrevet de muskarinerge reseptorantagonistiske egenskapene til glykopyrronium inkluderte lett til moderat økning av hjerterefrekvens hos hunder, linseopasitet hos rotter og reversible endringer knyttet til redusert kjertelsekresjon hos rotter og hunder. Lett irritasjon eller adaptive forandringer i luftveiene ble sett hos rotter. Alle disse funnene skjedde ved eksponering tilstrekkelig over det som er forventet hos mennesker.

Gentoksisitetsstudier viste intet mutagent eller klastogent potensial for glykopyrroniumbromid. Karsinogenitetsstudier med transgene mus ved oral administrasjon og med rotter ved inhalert administrasjon viste ingen tegn til karsinogenitet.

Glykopyrronium var ikke teratogent hos rotter eller kaniner etter inhalert administrasjon. Glykopyrronium og dets metabolitter krysset ikke placentabarrieren signifikant hos drektige mus, kaniner og hunder. Publiserte data for glykopyrronium hos dyr indikerer ingen reproduksjonstoksisitetsproblemer. Fertilitet og pre- og postnatal utvikling ble ikke påvirket hos rotter.

Mometasonfuroat

Alle observerte effekter er typiske for glukokortikoider som gruppe av forbindelser, og er knyttet til overdrevne farmakologiske effekter av glukokortikoider.

Mometasonfuroat viste ingen gentoksisk aktivitet i et standard testbatteri med *in vitro* og *in vivo* tester.

I karsinogenitetsstudier med mus og rotter ble det ikke påvist en statistisk signifikant økning i forekomsten av tumorer med inhalert mometasonfuroat.

Som andre glukokortikoider er mometasonfuroat teratogent hos gnagere og kaniner. Effekter som er sett er navlebrokk hos rotter, ganespalte hos mus og galleblæreagenesi, navlebrokk og flekterte forlabber hos kaniner. Det var også reduksjon i vektøkning hos mordyr, effekter på fostervekst (lavere fostervekt og/eller forsinket beindannelse) hos rotter, kaniner og mus, og redusert overlevelse hos avkom fra mus. I studier på reproduksjonsfunksjon førte mometasonfuroat 15 mikrogram/kg administrert subkutant til forlenget drektighet og vanskelig forløsning, med redusert overlevelse hos avkom og redusert kroppsvekt.

Evaluering av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

Studier for evaluering av miljørisiko har vist at mometason kan utgjøre en risiko for overflatevann (se pkt. 6.6).

Indakaterol og glykopyrronium i kombinasjon

Funn fra de prekliniske sikkerhetsstudiene med indakaterol/glykopyrronium samsvarte med de kjente farmakologiske effektene til indakaterol eller glykopyrronium som monoterapikomponenter.

Indakaterol/glykopyrroniums effekt på hjerterefrekvensen var økt i størrelse og varighet sammenlignet med endringene som ble observert for hvert virkestoff som monoterapi.

Forkortede elektrokardiografiintervaller og nedsatt systolisk og diastolisk blodtrykk ble også observert. Indakaterol administrert til hunder alene eller i kombinasjonen indakaterol/glykopyrronium var forbundet med en tilsvarende forekomst av myokardlesjoner.

Indakaterol og mometasonfuroat i kombinasjon

Funn fra 13-ukers inhalasjonstoksisitetsstudier kunne i hovedsak tilskrives mometasonfuroat og var typiske farmakologiske effekter av glukokortikoider. Økt hjerterefrekvens som ble assosiert med indakaterol, forekom hos hunder etter administrering av indakaterol/mometasonfuroat eller kun indakaterol.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold

laktosemonohydrat
magnesiumstearat

Kapselskall

hypromellose
karragenan
kaliumklorid
jernoksid, gul (E 172)
indigokarmin (E 132)
vann, renset

Blekk

vann, renset
jernoksid, svart (E 172)
isopropanol
propylenglykol (E 1520)
hypromellose (E 464)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Inhalatoren og beskyttelseshetten er laget av akrylonitril-butadien-styren, knappene som trykkes på er laget av metylmetakrylat-akrylonitril-butadien-styren. Nåler og fjærer er laget av rustfritt stål.

Perforert endoseblister av PA/Alu/PVC//Alu. Hver blister inneholder 10 harde kapsler.

Enkeltpakning som inneholder 10 x 1, 30 x 1 eller 90 x 1 harde kapsler, sammen med 1 inhalator.

Multipakning som inneholder 150 (15 pakninger à 10 x 1) harde kapsler og 15 inhalatorer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

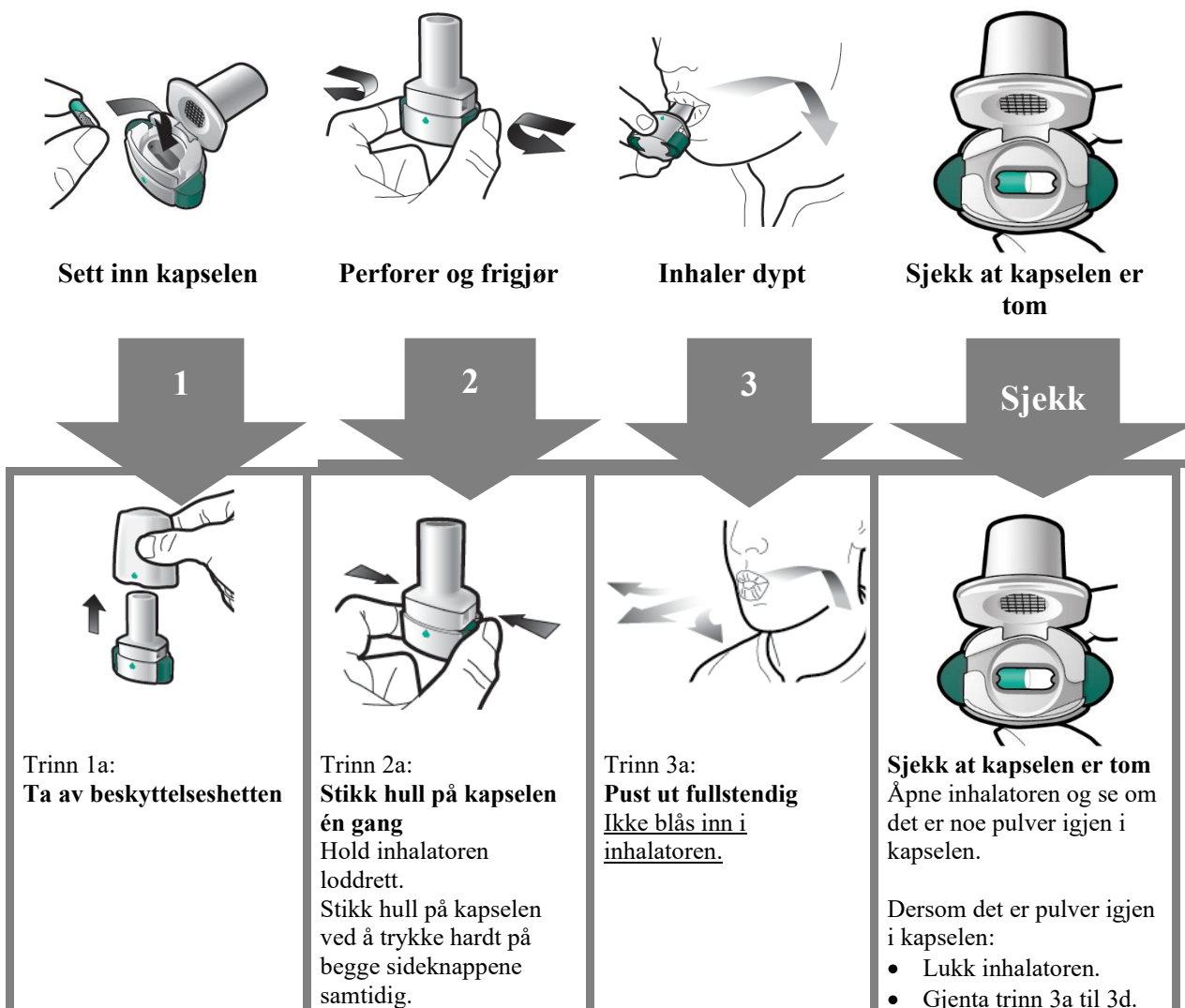
Inhalatoren som følger med hver nye forskrivning bør brukes. Inhalatoren i hver pakning skal kastes etter at alle kapslene i pakningen har blitt brukt.

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

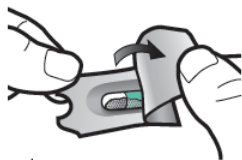
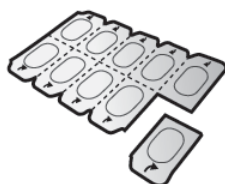
Instruksjoner for håndtering og bruk

Les hele **Bruksanvisningen** før bruk av Enerzair Breezhaler.





Trinn 1b:
Åpne inhalatoren



Trinn 1c:
Ta ut kapsel fra blister
Separer én blisterenhet fra endoseblisterpakningen. Riv av folien på blisteret og ta ut kapselen.
Ikke trykk kapselen gjennom folien.
Ikke svelg kapselen.

Du skal høre en lyd når det stikkes hull på kapselen.
Stikk hull på kapselen kun én gang.



Trinn 2b:
Slipp sideknappene



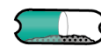
Trinn 3b:
Inhale legemidlet dyppt inn

Hold inhalatoren som vist på bildet. Ta munnstykket i munnen og lukk leppene tett rundt det.
Ikke trykk på sideknappene. Pust inn hurtig og så dyppt du kan. Under inhalering skal du høre en surrende lyd. Det kan hende du smaker legemiddelet når du inhalerer.



Trinn 3c:
Hold pusten
Hold pusten i opptil 5 sekunder.

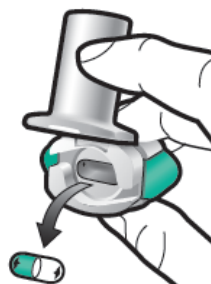
Trinn 3d:
Skyll munnen
Skyll munnen med vann etter hver dose og spytt ut.



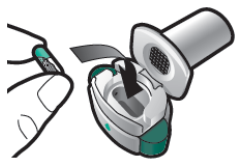
Gjenværende pulver



Tom



Fjern tom kapsel
Kast den tomme kapselen sammen med husholdningsavfallet. Lukk inhalatoren og sett på beskyttelseshetten.



Trinn 1d:

Innsetting av kapsel

Legg aldri en kapsel direkte inn i munnstykket.



Trinn 1e:

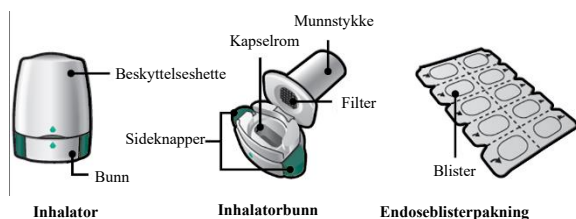
Lukk inhalatoren

Viktig informasjon

- Enerzair Breezhaler-kapsler må alltid oppbevares i blisterpakningen og skal kun fjernes rett før bruk.
- Ikke trykk kapselen gjennom folien for å fjerne den fra blisteret.
- Ikke svelg kapselen.
- Ikke bruk Enerzair Breezhaler-kapsler sammen med andre inhalatorer.
- Ikke bruk Enerzair Breezhaler-inhalatoren til å ta andre legemidler som er kapsler.
- Legg aldri kapselen inn i munnen din eller i munnstykket på inhalatoren.
- Ikke trykk på sideknappene mer enn én gang.
- Ikke blås inn i munnstykket.
- Ikke trykk på sideknappene samtidig som du inhalerer gjennom munnstykket.
- Ikke håndter kapslene med våte hender.
- Vask aldri inhalatoren med vann.

Energair Breezhaler-inhalatorpakning inneholder:

- Én Energair Breezhaler-inhalator
- En eller flere endoseblisterpakninger, hver inneholder 10 Energair Breezhaler-kapsler som skal brukes i inhalatoren



Ofte stilte spørsmål

Hvorfor laget ikke inhalatoren lyd da jeg inhalerte?

Kapselen kan sitte fast i kapselrommet. Dersom dette skjer, løsne kapselen ved å slå forsiktig på bunnen av inhalatoren. Inhaler legemiddelet igjen ved å gjenta trinn 3a til 3d.

Hva skal jeg gjøre dersom det er pulver igjen i kapselen?

Du har ikke fått nok av legemidlet ditt. Lukk inhalatoren og gjenta trinn 3a til 3d.

Jeg hostet etter inhalering, gjør dette noe?

Dette kan skje. Så lenge kapselen er tom, har du fått nok av legemidlet ditt.

Jeg kjente små biter av kapselen på tungen min, gjør dette noe?

Dette kan skje. Det er ikke skadelig. Sannsynligheten for at kapselen brytes ned i små biter vil øke dersom kapselen stikkes hull på mer enn én gang.

Rengjøring av inhalatoren

Tørk munnstykket på inn- og utsiden med en ren, tørr klut som ikke loer, for å fjerne rester av pulver. Hold inhalatoren tørr. Vask aldri inhalatoren med vann.

Kast inhalatoren etter bruk

Hver inhalator skal kastes etter at alle kapslene er brukt. Spør på apoteket hvordan legemidler og inhalatorer, som ikke lenger er i bruk, skal kastes.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1438/001
EU/1/20/1438/002
EU/1/20/1438/004
EU/1/20/1438/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. juli 2020

Dato for siste fornyelse: 14. februar 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG TIL ENKELTPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enerzair Breezhaler 114 mikrog/46 mikrog/136 mikrog inhalasjonspulver, harde kapsler
indakaterol/glykopyrronium/mometasonfuroat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitte dose inneholder 114 mikrogram indakaterol (som acetat), 46 mikrogram glykopyrronium (tilsvarende 58 mikrogram glykopyrroniumbromid) og 136 mikrogram mometasonfuroat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktosemonohydrat og magnesiumstearat. Les pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, hard kapsel

10 x 1 kapsler + 1 inhalator

30 x 1 kapsler + 1 inhalator

90 x 1 kapsler + 1 inhalator

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til bruk sammen med inhalatoren som følger med pakningen.

Kapslene må ikke svelges.

Bruk til inhalasjon

Behandling i 90 dager.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Inhalatoren i hver pakning skal kastes etter at alle kapslene i pakningen har blitt brukt.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Enerzair Breezhaler

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG TIL MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enerzair Breezhaler 114 mikrog/46 mikrog/136 mikrog inhalasjonspulver, harde kapsler
indakaterol/glykopyrronium/mometasonfuroat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitte dose inneholder 114 mikrogram indakaterol (som acetat), 46 mikrogram glykopyrronium (tilsvarende 58 mikrogram glykopyrroniumbromid) og 136 mikrogram mometasonfuroat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktosemonohydrat og magnesiumstearat. Les pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, hard kapsel

Multipakning: 150 (15 pakninger à 10 x 1) kapsler + 15 inhalatorer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til bruk sammen med inhalatoren som følger med pakningen.

Kapslene må ikke svelges.

Bruk til inhalasjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Inhalatoren i hver pakning skal kastes etter at alle kapslene i pakningen har blitt brukt.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1438/005

150 (15 pakninger à 10 x 1) kapsler + 15 inhalatorer

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Enerzair Breezhaler

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

INNERKARTONG TIL MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enerzair Breezhaler 114 mikrog/46 mikrog/136 mikrog inhalasjonspulver, harde kapsler
indakaterol/glykopyrronium/mometasonfuroat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitte dose inneholder 114 mikrogram indakaterol (som acetat), 46 mikrogram glykopyrronium (tilsvarende 58 mikrogram glykopyrroniumbromid) og 136 mikrogram mometasonfuroat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktosemonohydrat og magnesiumstearat. Les pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, hard kapsel

10 x 1 kapsler + 1 inhalator. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til bruk sammen med inhalatoren som følger med pakningen.

Kapslene må ikke svelges.

Bruk til inhalasjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Inhalatoren i hver pakning skal kastes etter at alle kapslene i pakningen har blitt brukt.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1438/005

150 (15 pakninger à 10 x 1) kapsler + 15 inhalatorer

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Enerzair Breezhaler

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

INNERLOKK PÅ

- **ENKELTPAKNINGENS YTTERKARTONG**
- **INNERKARTONG TIL MULTIPAKNING**

1. ANNET

- 1 Sett inn kapselen
 - 2 Perforer og frigjør
 - 3 Inhaler dypt
- Sjekk Sjekk at kapselen er tom

Les pakningsvedlegget før bruk.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enerzair Breezhaler 114 mikrog/46 mikrog/136 mikrog inhalasjonspulver
indakaterol/glykopyrronium/mometasonfuroat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Kun til inhalasjon

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Energair Breezhaler 114 mikrogram/46 mikrogram/136 mikrogram inhalasjonspulver, harde kapsler

indakaterol/glykopyrronium/mometasonfuroat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Energair Breezhaler er og hva det brukes mot
 2. Hva du må vite før du bruker Energair Breezhaler
 3. Hvordan du bruker Energair Breezhaler
 4. Mulige bivirkninger
 5. Hvordan du oppbevarer Energair Breezhaler
 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
- Bruksanvisning for Energair Breezhaler-inhalator

1. Hva Energair Breezhaler er og hva det brukes mot

Hva Energair Breezhaler er og hvordan det virker

Energair Breezhaler inneholder tre virkestoffer:

- indakaterol
- glykopyrronium
- mometasonfuroat

Indakaterol og glykopyrronium tilhører en gruppe legemidler kalt bronkodilatorer. De får musklene rundt de små luftveiene i lungene til å slappe av på ulike måter. Dette hjelper til med å åpne luftveiene og gjør det dermed lettere å få luft inn i og ut av lungene. Når de tas regelmessig, hjelper de til med å holde de små luftveiene åpne.

Mometasonfuroat tilhører en gruppe legemidler kalt kortikosteroider (eller steroider). Kortikosteroider reduserer hevelse og irritasjon (betennelse) i de små luftveiene i lungene og forbedrer dermed gradvis pusteproblemer. Kortikosteroider hjelper også til å forebygge astmaanfall.

Hva Energair Breezhaler brukes mot

Energair Breezhaler brukes regelmessig som behandling mot astma hos voksne.

Astma er en alvorlig langvarig lungesykdom hvor musklene rundt de små luftveiene strammes inn (bronkokonstriksjon) og blir betente. Symptomer kommer og går og inkluderer kortpustethet, pipende pust, tetthet i brystet og hoste.

Du skal bruke Energair Breezhaler hver dag, og ikke kun når du har pusteproblemer eller andre astmasymptomer. Dette vil sikre at astmaen kontrolleres på en god måte. Ikke bruk dette legemidlet mot plutselige anfall av kortpustethet eller pipende pust.

Snakk med lege dersom du har spørsmål om hvordan Energair Breezhaler virker eller hvorfor dette legemidlet har blitt forskrevet til deg.

2. Hva du må vite før du bruker Enerzair Breezhaler

Følg alle anvisningene fra legen nøye.

Bruk ikke Enerzair Breezhaler

- dersom du er allergisk overfor indakaterol, glykopyrronium, mometasonfuroat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med lege dersom du tror du kan være allergisk.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier **før** du bruker Enerzair Breezhaler dersom noe av det følgende gjelder deg:

- dersom du har hjerteproblemer, inkludert uregelmessig eller rask puls.
- dersom du har problemer med skjoldbruskkjertelen.
- dersom du har blitt fortalt at du har diabetes eller høyt blodsukker.
- dersom du opplever anfall eller kramper.
- dersom du har alvorlige nyreproblemer.
- dersom du har alvorlige leverproblemer.
- dersom du har lavt kaliumnivå i blodet.
- dersom du har en øyesykdom kalt trangvinkelglaukom.
- dersom du har problemer med å urinere.
- dersom du har tuberkulose i lungene eller andre langvarige eller ubehandlede infeksjoner.

Under behandling med Enerzair Breezhaler

Slutt å bruke dette legemidlet og få medisinsk hjelp umiddelbart dersom du har noe av det følgende:

- tetthet i brystet, hoste, pipende pust eller kortpustethet umiddelbart etter bruk av Enerzair Breezhaler (tegn på at legemidlet uventet strammer igjen luftveiene, kjent som paradoksal bronkospasme).
- vansker med å puste eller svelge, opphovning av tungen, lepper eller ansikt, hudutslett, kløe eller elveblest (tegn på en allergisk reaksjon).
- smerter eller ubehag i øynene, midlertidig sløret syn, regnbuesyn (at man ser lyse sirkler rundt lys) eller fargede bilder i sammenheng med røde øyne (tegn på et anfall med trangvinkelglaukom).

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom (under 18 år) da det ikke har blitt undersøkt hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Enerzair Breezhaler

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Snakk særlig med lege eller apotek dersom du bruker:

- legemidler som reduserer mengden kalium i blodet. Disse inkluderer diuretika (som øker urinproduksjonen og kan brukes mot høyt blodtrykk, f.eks. hydroklortiazid), andre bronkodilatorer som metylxantiner brukt mot pusteproblemer (f.eks. teofyllin) eller kortikosteroider (f.eks. prednisolon).
- trisykliske antidepressiva eller monoaminoksidasehemmere (legemidler som brukes mot depresjon).
- ethvert legemiddel som kan ligne på Enerzair Breezhaler (inneholder lignende virkestoffer); samtidig bruk kan øke risikoen for bivirkninger.
- legemidler kalt betablokkere som brukes mot høyt blodtrykk eller andre hjerteproblemer (f.eks. propranolol) eller mot grønn stær (glaukom) (f.eks. timolol).
- ketokonazol eller itraconazol (legemidler mot soppinfeksjoner).
- ritonavir, nelfinavir eller kobicistat (legemidler mot hivinfeksjon).

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil diskutere med deg om du kan bruke Enerzair Breezhaler.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at dette legemidlet vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Enerzair Breezhaler inneholder laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Enerzair Breezhaler

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye Enerzair Breezhaler du skal inhalere

Den vanlige dosen er å inhalere innholdet i én kapsel hver dag. Du trenger kun å bruke dette legemidlet én gang daglig. Ikke bruk mer enn det legen sier du skal bruke.

Du skal bruke Enerzair Breezhaler hver dag selv om du ikke er plaget av astmaen din.

Når skal du inhalere Enerzair Breezhaler?

Inhaler Enerzair Breezhaler til samme tid hver dag. Dette vil kontrollere symptomene dine gjennom dagen og natten. Det vil også hjelpe deg å huske å ta den.

Hvordan inhalere Enerzair Breezhaler

- Enerzair Breezhaler er til bruk ved inhalasjon.
- I denne pakningen finner du en inhalator og kapsler som inneholder legemidlet. Inhalatoren lar deg inhalere legemidlet som er i kapselen. Bruk kun kapslene sammen med inhalatoren vedlagt i denne pakningen. Kapslene skal være i blisteret inntil du skal bruke dem.
- Fjern beskyttelseslaget fra blisteret for å åpne det. **Ikke trykk kapselen gjennom folien.**
- Når du starter på en ny pakning, skal du bruke den nye inhalatoren som følger med i den nye pakningen.
- Kast inhalatoren i hver pakning etter at alle kapslene i pakningen har blitt brukt.
- Kapslene må ikke svelges.
- **Les bruksanvisningen på den andre siden av dette pakningsvedlegget for mer informasjon om hvordan inhalatoren brukes.**

Dersom symptomene ikke blir bedre

Snakk med lege dersom astmaen ikke blir bedre eller dersom den blir verre etter at du har startet å bruke Enerzair Breezhaler.

Dersom du tar for mye av Enerzair Breezhaler

Kontakt lege eller sykehus for råd umiddelbart dersom du ved et uhell inhalerer for mye av dette legemidlet. Du kan ha behov for medisinsk tilsyn.

Dersom du har glemt å ta Enerzair Breezhaler

Dersom du glemmer å inhalere en dose til vanlig tid, skal du inhalere én dose så snart som mulig den dagen. Inhaler den neste dosen som normalt dagen etter. Ikke inhaler to doser på samme dag.

Dersom du avbryter behandlingen med Enerzair Breezhaler

Ikke avbryt behandlingen med Enerzair Breezhaler med mindre legen forteller deg at du skal gjøre det. Dersom du avbryter behandlingen, kan astmasymptomene komme tilbake.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige

Slutt å bruke Enerzair Breezhaler og få medisinsk hjelp umiddelbart dersom du har noe av følgende:

Vanlige: kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer

- puste- eller svelgevansker, opphovning av tunge, lepper eller ansikt, hudutslett, kløe og elveblest (tegn på en allergisk reaksjon).

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger inkluderer følgende listet opp nedenfor. Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom disse bivirkningene blir alvorlige.

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- sår hals, rennende nese (nasofaryngitt)
- plutselige vansker med å puste og en følelse av tetthet i brystet med pipende pust eller hosting (forverring av astma)

Vanlige: kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer

- trøske (tegn på candida-infeksjon i munnen). Etter at du er ferdig med å ta dosen, skyll munnen med vann eller munnskyll og spytt ut. Dette hjelper til å forhindre trøske.
- hyppig trang til å urinere og smerter eller brennende følelse ved urinerings (tegn på urinveisinfeksjon)
- hodepine
- hurtig hjerterytme
- hoste
- forandret stemme (heshet)
- diaré, magekramper, kvalme og oppkast (gastroenteritt)
- smerter i muskler, bein eller ledd (tegn på muskel-skjelettsmerter)
- muskelspasmer
- feber
- øvre luftveisinfeksjon
- smerter i munn og svelg (orofarynks)

Mindre vanlige: kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer

- munntørrhet
- utslett
- høyt blodsukkernivå (hyperglykemi)
- hudkløe
- problemer og smerter ved urinerings (tegn på dysuri)
- tilsløring av øyelinsen (tegn på grå stær)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Enerzair Breezhaler

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisteret etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

- Oppbevares ved høyst 30 °C.
- Oppbevar kapslene i den originale blisterpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Ikke ta ut kapslene før umiddelbart før bruk.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Enerzair Breezhaler

- Virkestoffer er indakaterol (som acetat), glykopyrronium (som bromid) og mometasonfuroat. Hver kapsel inneholder 150 mikrogram indakaterol (som acetat), 63 mikrogram glykopyrroniumbromid (tilsvarende 50 mikrogram glykopyrronium) og 160 mikrogram mometasonfuroat. Hver avgitte dose (dosen som forlater munnstykket på inhalatoren) inneholder 114 mikrogram indakaterol (som acetat), 58 mikrogram glykopyrroniumbromid (tilsvarende 46 mikrogram glykopyrronium) og 136 mikrogram mometasonfuroat.
- De andre innholdsstoffene i kapselen er laktosemonohydrat og magnesiumstearat (se «Enerzair Breezhaler inneholder laktose» i avsnitt 2).
- Innholdsstoffene i kapselskallet er hypromellose, karragenan, kaliumklorid, jernoksid, gul (E172), indigokarmin (E132), renset vann og trykkblekk.
 - Innholdsstoffene i trykkblekket er jernoksid, svart (E172), isopropanol, propylenglykol (E1520), hypromellose (E464) og renset vann.

Hvordan Enerzair Breezhaler ser ut og innholdet i pakningen

I denne pakningen finner du en inhalator og kapsler i blisterbrett. Kapslene er gjennomsiktige og inneholder hvitt pulver. De har svart produktkode «IGM150-50-160» trykket over to svarte linjer på hoveddelen, med en logo trykket i svart, omgitt av en svart linje på hetten.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

Enkeltpakning som inneholder 10 x 1, 30 x 1 eller 90 x 1 harde kapsler, sammen med 1 inhalator.

Multipakninger som består av 15 esker, hver med 10 x 1 harde kapsler, sammen med 1 inhalator.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

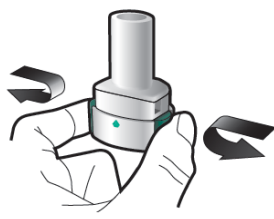
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Bruksanvisning for Enerzair Breezhaler

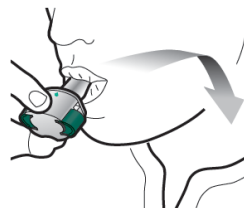
Les hele bruksanvisningen for Enerzair Breezhaler-inhalatoren før bruk.



Sett inn kapselen



Perforer og frigjør



Inhaler dypt



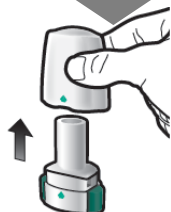
Sjekk at kapselen er tom

1

2

3

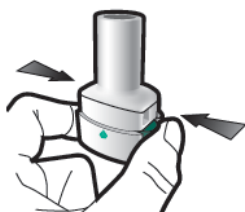
Sjekk



Trinn 1a:
Ta av beskyttelseshetten



Trinn 1b:
Åpne inhalatoren



Trinn 2a:
Stikk hull på kapselen én gang
Hold inhalatoren loddrett.
Stikk hull på kapselen ved å trykke hardt på begge sideknappene samtidig.
Du skal høre en lyd når det stikkes hull på kapselen.
Stikk hull på kapselen kun én gang.



Trinn 2b:
Slipp sideknappene



Trinn 3a:
Pust ut fullstendig
Ikke blås inn i inhalatoren.



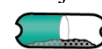
Trinn 3b:
Inhaler legemidlet dypt inn
Hold inhalatoren som vist på bildet.
Ta munnstykket i munnen og lukk leppene tett rundt det.
Ikke trykk på sideknappene.



Sjekk at kapselen er tom
Åpne inhalatoren og se om det er noe pulver igjen i kapselen.

Dersom det er pulver igjen i kapselen:

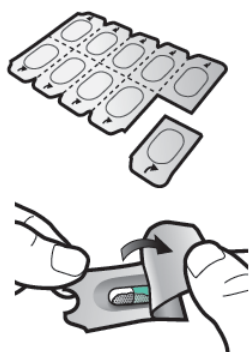
- Lukk inhalatoren.
- Gjenta trinn 3a til 3d.



Gjenstående pulver



Tom



Trinn 1c:

Ta ut kapsel fra blister

Separer én blisterenhet fra endoseblisterpakningen.

Riv av folien på blisteret og ta ut kapselen.

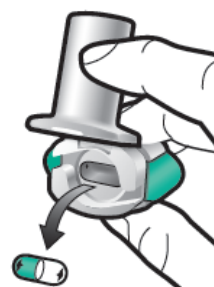
Ikke trykk kapselen gjennom folien.

Ikke svelg kapselen.

Pust inn hurtig og så dypt du kan.

Under inhalering skal du høre en surrende lyd.

Det kan hende du smaker legemiddelet når du inhalerer.



Trinn 3c:

Hold pusten

Hold pusten i opptil 5 sekunder.

Trinn 3d:

Skyll munnen

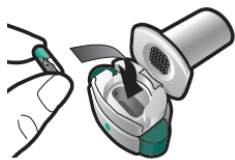
Skyll munnen med vann etter hver dose og spytt ut.

Fjern tom kapsel

Kast den tomme kapselen sammen med

husholdningsavfallet.

Lukk inhalatoren og sett på beskyttelseshetten.



Trinn 1d:

Innsetting av kapsel

Legg aldri en kapsel direkte inn i munnstykket.



Trinn 1e:

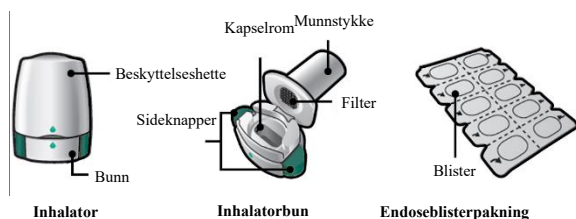
Lukk inhalatoren

Viktig informasjon

- Enerzair Breezhaler-kapsler må alltid oppbevares i blisterpakningen og skal kun fjernes rett før bruk.
- Ikke trykk kapselen gjennom folien for å fjerne den fra blisteret.
- Ikke svelg kapselen.
- Ikke bruk Enerzair Breezhaler-kapsler sammen med andre inhalatorer.
- Ikke bruk Enerzair Breezhaler-inhalatoren til å ta andre legemidler som er kapsler.
- Legg aldri kapselen inn i munnen din eller i munnstykket på inhalatoren.
- Ikke trykk på sideknappene mer enn én gang.
- Ikke blås inn i munnstykket.
- Ikke trykk på sideknappene samtidig som du inhalerer gjennom munnstykket.
- Ikke håndter kapslene med våte hender.
- Vask aldri inhalatoren med vann.

Enerzair Breezhaler-inhalatorpakning inneholder:

- Én Enerzair Breezhaler-inhalator
- En eller flere endoseblisterpakninger, hver inneholder 10 Enerzair Breezhaler-kapsler som skal brukes i inhalatoren



Ofte stilte spørsmål

Hvorfor laget ikke inhalatoren lyd da jeg inhalerte?

Kapselen kan sitte fast i kapselrommet. Dersom dette skjer, løsne kapselen ved å slå forsiktig på bunnen av inhalatoren. Inhaler legemiddelet igjen ved å gjenta trinn 3a til 3d.

Hva skal jeg gjøre dersom det er pulver igjen i kapselen?

Du har ikke fått nok av legemidlet ditt. Lukk inhalatoren og gjenta trinn 3a til 3d.

Jeg hostet etter inhalering, gjør dette noe?

Dette kan skje. Så lenge kapselen er tom, har du fått nok av legemidlet ditt.

Jeg kjente små biter av kapselen på tungen min, gjør dette noe?

Dette kan skje. Det er ikke skadelig. Sannsynligheten for at kapselen brytes ned i små biter vil øke dersom kapselen stikkes hull på mer enn én gang.

Rengjøring av inhalatoren

Tørk munnstykket på inn- og utsiden med en ren, tørr klut som ikke loer, for å fjerne rester av pulver. Hold inhalatoren tørr. Vask aldri inhalatoren med vann.

Kast inhalatoren etter bruk

Hver inhalator skal kastes etter at alle kapslene er brukt. Spør på apoteket hvordan legemidler og inhalatorer, som ikke lenger er i bruk, skal kastes.