

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hirobriz Breezhaler 150 microgramas pó para inalação, cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém maleato de indacaterol equivalente a 150 microgramas de indacaterol.

A dose libertada pelo bocal do inalador é maleato de indacaterol equivalente a 120 microgramas de indacaterol.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 24,8 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação, cápsula.

Cápsulas transparentes (incolores) contendo um pó branco, com “IDL 150” impresso em preto acima de uma barra preta e o logótipo da companhia (ℓ) impresso em preto sob a barra preta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hirobriz Breezhaler é indicado como tratamento broncodilatador de manutenção da obstrução das vias aéreas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é a inalação do conteúdo de uma cápsula de 150 microgramas uma vez por dia, usando o inalador Hirobriz Breezhaler. A dose apenas deve ser aumentada mediante indicação médica.

A inalação do conteúdo de uma cápsula de 300 microgramas uma vez por dia, usando o inalador Hirobriz Breezhaler demonstrou proporcionar benefício clínico adicional no que respeita à dispneia, particularmente em doentes com DPOC grave. A dose máxima é de 300 microgramas uma vez por dia.

Hirobriz Breezhaler deve ser administrado à mesma hora todos os dias.

Se for omitida uma dose, a próxima dose deve ser tomada à hora habitual no dia seguinte.

Populações especiais

População idosa

A concentração plasmática máxima e a exposição sistémica global aumentam com a idade mas não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos.

Compromisso da função hepática

Não é necessário ajuste de dose para doentes com compromisso ligeiro a moderado da função hepática. Não estão disponíveis dados para a utilização de Hirobriz Breezhaler em doentes com compromisso grave da função hepática.

Compromisso da função renal

Não é necessário ajuste de dose para doentes com compromisso da função renal.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Hirobriz Breezhaler na população pediátrica (menos de 18 anos).

Modo de administração

Apenas para utilização por via inalatória. As cápsulas de Hirobriz Breezhaler não devem ser engolidas.

As cápsulas apenas devem ser removidas do blister imediatamente antes da utilização.

As cápsulas apenas devem ser administradas usando o inalador Hirobriz Breezhaler (see secção 6.6). Deve ser usado o inalador Hirobriz Breezhaler fornecido com cada nova prescrição.

Os doentes devem ser instruídos sobre como administrar o medicamento corretamente. Os doentes que não sentiram melhorias na respiração devem ser questionados se estão a engolir o medicamento em vez de o inalar.

Para instruções acerca da utilização do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos outros excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Asma

Hirobriz Breezhaler é um agonista beta₂-adrenérgico de longa duração, que em monoterapia está indicado na DPOC e não deve ser usado na asma devido à ausência de dados sobre resultados de longa duração na asma.

Os agonistas beta₂-adrenérgicos de longa duração podem aumentar o risco de acontecimentos adversos graves relacionados com a asma, incluindo mortes relacionadas com a asma, quando utilizados no tratamento da asma.

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade imediata após a administração de Hirobriz Breezhaler. Se ocorrerem sinais sugestivos de reações alérgicas (em particular, dificuldades em respirar ou engolir, inchaço da língua, lábios e face, urticária, rash cutâneo), Hirobriz Breezhaler deve ser descontinuado e ser instituída terapêutica alternativa.

Broncospasmo paradoxal

Tal como outras terapêuticas inalatórias, a administração de Hirobriz Breezhaler pode resultar em broncospasmo paradoxal que pode por em risco a vida. Se ocorrer broncospasmo paradoxal, Hirobriz Breezhaler deve ser descontinuado imediatamente e substituído por terapêutica alternativa.

Agravamento da doença

Hirobriz Breezhaler não está indicado para o tratamento de episódios agudos de broncospasmo, i.e. como terapêutica de recurso. Em caso de deterioração da DPOC durante o tratamento com Hirobriz Breezhaler, deve ser efetuada uma reavaliação do doente e do regime de tratamento da DPOC. Não é apropriado um aumento da dose diária de Hirobriz Breezhaler para além da dose máxima de 300 microgramas.

Efeitos sistémicos

Ainda que usualmente não tenham sido observados efeitos clinicamente relevantes no sistema cardiovascular após administração de Hirobriz Breezhaler nas doses recomendadas, tal como com outros agonistas beta₂-adrenérgicos, o indacaterol deve ser usado com precaução em doentes com perturbações cardiovasculares (doença arterial coronária, enfarte agudo do miocárdio, arritmias cardíacas, hipertensão), em doentes com perturbações convulsivas ou tirotoxicose e em doentes com resposta aumentada aos agonistas beta₂-adrenérgicos.

Efeitos cardiovasculares

Tal como outros agonistas beta₂-adrenérgicos, o indacaterol pode causar efeitos cardiovasculares clinicamente significativos em alguns doentes, evidenciados por aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e/ou sintomas. Caso ocorram estes efeitos, pode ser necessário descontinuar o tratamento. Adicionalmente, está descrito que os agonistas beta-adrenérgicos podem causar alterações no eletrocardiograma (ECG), tais como aplanamento da onda T, prolongamento do intervalo QT e depressão do segmento ST, ainda que não seja conhecido o significado clínico destas observações. Deste modo, os agonistas beta₂-adrenérgicos de longa duração (LABA) ou medicamentos contendo associações com LABA tal como o Hirobriz Breezhaler, devem ser utilizados com precaução em doentes com prolongamento do intervalo QT conhecido ou suspeito ou tratados com medicamentos que afetam o intervalo QT.

Hipocaliemia

Os agonistas beta₂-adrenérgicos podem produzir hipocaliemia significativa em alguns doentes, o que potencialmente pode levar a reações adversas cardiovasculares. A diminuição do potássio sérico é usualmente transitória, não requerendo suplementação. Em doentes com DPOC grave, a hipocaliemia pode ser potenciada pela hipoxia e pela terapêutica concomitante (ver secção 4.5), o que pode aumentar a suscetibilidade a arritmias cardíacas.

Hiperglicemia

A inalação de doses elevadas de agonistas beta₂-adrenérgicos pode produzir aumento da glucose plasmática. Ao iniciar o tratamento com Hirobriz Breezhaler, a glucose plasmática deve ser monitorizada cuidadosamente em doentes diabéticos.

Durante os estudos clínicos, alterações clinicamente notáveis dos níveis de glucose sérica foram geralmente mais frequentes em 1-2% com Hirobriz Breezhaler nas doses recomendadas do que com placebo. Hirobriz Breezhaler não foi estudado em doentes com diabetes mellitus que não estava bem controlada.

Excipientes

As cápsulas contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos simpaticomiméticos

A administração concomitante de outros medicamentos simpaticomiméticos (isoladamente ou como parte de terapêutica de associação) pode potencializar reações adversas a Hirobriz Breezhaler.

Hirobriz Breezhaler não deve ser usado conjuntamente com outros agonistas beta₂-adrenérgicos de longa duração ou medicamentos contendo agonistas beta₂-adrenérgicos de longa duração.

Tratamento hipocaliémico

O tratamento hipocaliémico concomitante com derivados da metilxantina, corticosteroides ou diuréticos não-poupadores de potássio pode potencializar o possível efeito hipocaliémico dos agonistas beta₂-adrenérgicos, pelo que é necessária precaução (ver secção 4.4).

Bloqueadores beta-adrenérgicos

Os bloqueadores beta-adrenérgicos e os agonistas beta₂-adrenérgicos podem enfraquecer ou antagonizar o efeito de cada um deles quando administrados concomitantemente. Assim, o indacaterol não deve ser administrado conjuntamente com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo colírios) exceto se existirem razões imperiosas para a sua utilização. Caso seja necessário, devem ser preferidos bloqueadores beta-adrenérgicos cardioselectivos, ainda que estes devam ser administrados com precaução.

Interações metabólicas e de transportadores

A inibição dos principais contribuidores para a depuração do indacaterol, CYP3A4 e glicoproteína P (P-gp) aumenta a exposição sistémica do indacaterol até duas vezes. A magnitude do aumento de exposição devido a interações não levanta quaisquer preocupações de segurança dada a experiência de segurança do tratamento com Hirobriz Breezhaler em estudos clínicos com duração de até um ano, com doses até duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada.

O indacaterol não demonstrou causar interações com medicamentos administrados concomitantemente. Investigações *in vitro* indicaram que o potencial para o indacaterol causar interações metabólicas com medicamentos com os níveis de exposição sistémica atingidos na prática clínica é desprezível.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de indacaterol em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva em exposições clinicamente relevantes (ver secção 5.3). Tal como outros agonistas beta₂-adrenérgicos, o indacaterol pode inibir o trabalho de parto devido ao efeito relaxante no músculo liso uterino. Hirobriz Breezhaler apenas deve ser usado durante a gravidez se os benefícios esperados compensarem os potenciais riscos.

Amamentação

Desconhece-se se o indacaterol/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de indacaterol/metabolitos no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para a criança a ser amamentada. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Hirobriz Breezhaler tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Foi observada uma diminuição da taxa de gravidezes em ratos. No entanto, é considerado improvável que o indacaterol vá afetar a capacidade reprodutiva ou a fertilidade em humanos após a inalação da dose máxima recomendada (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Hirobriz Breezhaler sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes com as doses recomendadas foram nasofaringite (14,3%), infeções do trato respiratório superior (14,2%), tosse (8,2%), cefaleias (3,7%) e espasmos musculares (3,5%). Estas foram na grande maioria ligeiras ou moderadas e tornaram-se menos frequentes com a continuação do tratamento.

Nas doses recomendadas, o perfil de reações adversas de Hirobriz Breezhaler em doentes com DPOC mostrou efeitos sistémicos clinicamente insignificantes de estimulação beta₂-adrenérgica. As alterações da média da frequência cardíaca foram inferiores a um batimento por minuto e casos de taquicardia foram pouco frequentes e notificados numa taxa similar à do tratamento com placebo. Não foram detetáveis prolongamentos QT_cF relevantes em comparação com o placebo. A frequência de intervalos QT_cF notáveis [i.e. >450 ms (homens) e >470 ms (mulheres)] e relatos de hipocaliemia foram semelhantes ao placebo. A média das alterações máximas na glucose sérica foi semelhante entre Hirobriz Breezhaler e o placebo.

Resumo tabelado de reações adversas

O programa de desenvolvimento clínico de Fase III de Hirobriz Breezhaler incluiu doentes com um diagnóstico clínico de DPOC moderada a grave. 4.764 doentes foram expostos ao indacaterol por um período até um ano, com doses até duas vezes a dose máxima recomendada. Destes doentes, 2.611 estiveram em tratamento com 150 microgramas uma vez por dia e 1.157 com 300 microgramas uma vez por dia. Aproximadamente 41% dos doentes tinha DPOC grave. A idade média dos doentes foi de 64 anos, com 48% dos doentes tendo 65 anos ou mais, e a maioria (80%) era Caucasiana.

As reações adversas da Tabela 1 estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA, na base de dados de segurança de DPOC. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas apresentam-se em categorias de frequência por ordem decrescente de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 Reações adversas

Reações adversas	Categoria de frequência
Infeções e infestações	
Infeção do trato respiratório superior	Frequentes
Nasofaringite	Frequentes
Sinusite	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	
Hipersensibilidade ¹	Pouco frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Diabetes mellitus e hiperglicemia	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso	
Cefaleias	Frequentes
Tonturas	Frequentes
Parestesias	Pouco frequentes
Cardiopatias	
Doença cardíaca isquêmica	Pouco frequentes
Fibrilhação atrial	Pouco frequentes
Palpitações	Pouco frequentes
Taquicardia	Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Tosse	Frequentes
Dor orofaríngea, incluindo irritação da garganta	Frequentes
Rinorreia	Frequentes
Broncospasmo paradoxal	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Prurido/exantema	Pouco frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Espasmos musculares	Frequentes
Mialgias	Pouco frequentes
Dor musculoesquelética	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Dor torácica não cardíaca	Frequentes
Edema periférico	Frequentes

¹ Foram recebidas notificações de hipersensibilidade em associação com a utilização de Hirobriz Breezhaler durante a experiência pós-comercialização. Estas foram notificadas voluntariamente, a partir de uma população de dimensão incerta pelo que não é sempre possível estimar de forma fiável a frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento. Assim, a frequência foi calculada a partir da experiência de ensaios clínicos.

Com 600 mg uma vez por dia, o perfil de segurança de Hirobriz Breezhaler foi globalmente semelhante ao observado com as doses recomendadas. Uma reação adversa adicional foi tremor (frequente).

Descrição de reações adversas selecionadas

Em estudos clínicos de Fase III, os profissionais de saúde observaram durante as visitas que, em média 17-20% dos doentes tiveram tosse esporádica que ocorreu habitualmente nos 15 segundos após a inalação e que tipicamente durou 5 segundos (cerca de 10 segundos em fumadores atuais). A tosse foi observada com uma frequência mais elevada em doentes do sexo feminino do que masculino, e em fumadores atuais do que em antigos fumadores. Esta tosse sentida após a inalação não levou a que qualquer doente descontinuasse o estudo com as doses recomendadas (a tosse é um sintoma na DPOC e apenas 8,2% dos doentes comunicaram a tosse como um efeito indesejável). Não existe evidência de que a tosse sentida após a inalação esteja associada com broncospasmo, exacerbações, deteriorações da doença ou perda de eficácia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

4.9 Sobredosagem

Doses únicas de 10 vezes a dose terapêutica máxima recomendada foram associadas a um aumento moderado da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e intervalo QT, em doentes com DPOC.

É provável que uma sobredosagem de indacaterol cause efeitos marcados típicos dos estimulantes beta₂-adrenérgicos, i.e. taquicardia, tremor, palpitações, cefaleias, náuseas, vômitos, sonolência, arritmias ventriculares, acidose metabólica, hipocaliemia e hiperglicemia.

Está indicado tratamento de suporte e sintomático. Em casos graves, os doentes devem ser hospitalizados. A utilização de bloqueadores beta cardioselectivos pode ser considerada, mas apenas sob supervisão médica e com extrema precaução, uma vez que a utilização de bloqueadores beta-adrenérgicos pode provocar broncospasmo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos para doenças respiratórias obstrutivas, agonistas seletivos dos recetores adrenérgicos beta₂ código ATC: R03AC18

Mecanismo de ação

Os efeitos farmacológicos dos agonistas dos adrenoreceptores beta₂-são atribuíveis, pelo menos em parte, à estimulação da adenil cilclase intracelular, a enzima que catalisa a conversão da adenosina trifosfato (ATP) em 3',5'-adenosina monofosfato cíclico (monofosfato cíclico). Níveis aumentados de AMP cíclico causam relaxamento do músculo liso brônquico. Estudos *in vitro* demonstraram que o indacaterol, um agonista beta₂-adrenérgico de longa duração, tem uma atividade agonista nos recetores beta₂ mais de 24 vezes superior comparativamente com os recetores beta₁ e uma atividade agonista 20 vezes superior comparativamente com os recetores beta₃.

Quando inalado, o indacaterol atua localmente no pulmão como broncodilatador. O indacaterol é um agonista parcial dos recetores beta₂-adrenérgicos humanos com potência nanomolar. Em brônquio humano isolado, o indacaterol tem um rápido início de ação e uma longa duração de ação.

Ainda que os recetores beta₂ sejam os recetores adrenérgicos predominantes no músculo liso brônquico e os recetores beta₁ sejam os recetores predominantes no coração humano, existem também

recetores beta₂-adrenérgicos no coração humano, compreendendo 10-50% dos recetores adrenérgicos totais. A função precisa dos recetores beta₂-adrenérgicos no coração não é conhecida mas a sua presença levanta a possibilidade de que mesmo os agonistas beta₂-adrenérgicos altamente seletivos possam ter efeitos cardíacos.

Efeitos farmacodinâmicos

Hirobriz Breezhaler, administrado uma vez por dia, em doses de 150 e 300 microgramas proporcionou, de forma consistente, melhorias clinicamente significativas da função pulmonar (medida pelo volume expiratório forçado em um segundo, FEV₁) durante 24 horas num conjunto de estudos clínicos de farmacodinâmica e eficácia. Verificou-se um rápido início de ação, em 5 minutos após a inalação, com um aumento do FEV₁ relativamente ao valor basal de 110-160 ml, comparável ao efeito do agonista beta₂ de atuação rápida salbutamol 200 microgramas, e maior rapidez (estatisticamente significativa) comparativamente com salmeterol/fluticasona 50/500 microgramas. A melhoria média do FEV₁ relativamente aos valores basais foram de 250-330 ml no estado estacionário.

O efeito broncodilatador não dependeu da altura da toma, manhã ou noite.

Hirobriz Breezhaler demonstrou reduzir a hiperinsuflação pulmonar, resultando num aumento da capacidade inspiratória durante o exercício e em repouso, comparativamente com o placebo.

Efeitos na eletrofisiologia cardíaca

Um estudo de 2 semanas, em dupla ocultação, controlado com placebo e comparador ativo (moxifloxacina), em 404 voluntários saudáveis demonstrou prolongamentos médios máximos (IC 90%) do intervalo QT_cF (em milissegundos) de 2,66 (0,55; 4,77) 2,98 (1,02; 4,93) e 3,34 (0,86; 5,82), após doses múltiplas de 150 microgramas, 300 microgramas e 600 microgramas, respetivamente. Não existiu evidência de uma relação concentração-delta QT_c no intervalo de doses estudado.

Conforme demonstrado em 605 doentes com DPOC num estudo de Fase III, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 26 semanas, não existiu uma diferença clinicamente relevante no desenvolvimento de acontecimentos arrítmicos, monitorizados ao longo de 24 horas, durante o período de referência e até 3 vezes durante o período de tratamento de 26 semanas, entre doentes tratados com as doses recomendadas de Hirobriz Breezhaler e doentes que receberam placebo ou tratamento com tiotrópio.

Eficácia e segurança clínicas

O programa de desenvolvimento clínico incluiu estudos clínicos aleatorizados e controlados com 12 semanas (um), seis meses (dois, um dos quais foi prolongado para um ano para avaliar a segurança e tolerabilidade) e um ano (um), em doentes com diagnóstico clínico de DPOC. Estes estudos incluíram avaliações da função pulmonar e de parâmetros relacionados com a saúde como dispneia, exacerbações e qualidade de vida relacionada com a saúde.

Função pulmonar

Hirobriz Breezhaler, administrado uma vez por dia em doses de 150 microgramas e 300 microgramas, mostrou melhorias clinicamente significativas na função pulmonar. No objetivo primário às 12 semanas (FEV₁ às 24 horas), a dose de 150 microgramas resultou num aumento de 130-180 ml comparativamente com o placebo (p<0,001) e num aumento de 60 ml comparativamente com salmeterol 50 microgramas, duas vezes por dia (p<0,001). A dose de 300 microgramas resultou num aumento de 170-180 ml comparativamente com o placebo (p<0,001) e num aumento de 100 ml comparativamente com formoterol 12 microgramas, duas vezes por dia (p<0,001). Ambas as doses resultaram num aumento de 40-50 ml *versus* tiotrópio (estudo aberto) 18 microgramas, uma vez por dia (150 microgramas, p=0,004; 300 microgramas, p=0,01). O efeito broncodilatador de 24 horas de Hirobriz Breezhaler foi mantido desde a primeira dose durante um período de tratamento de um ano sem evidência de perda de eficácia (taquifilaxia).

Benefícios sintomáticos

Ambas as doses demonstraram melhorias estatisticamente significativas no alívio dos sintomas sobre o placebo quanto a dispneia e estado geral de saúde (avaliado por *Transitional Dyspnoea Index* [TDI] e *St. George's Respiratory Questionnaire* [SGRQ], respetivamente). A magnitude de resposta foi geralmente superior do que a observada com comparadores ativos (Tabela 2). Adicionalmente, os doentes tratados com Hirobriz Breezhaler necessitaram de significativamente menos medicação de recurso, tiveram mais dias sem a medicação de recurso ser necessária comparativamente com o placebo e tiveram uma percentagem significativamente superior de dias sem sintomas diurnos.

Uma análise combinada de eficácia durante 6 meses de tratamento demonstrou que a taxa de exacerbações da DPOC foi estatisticamente inferior do que a observada com o placebo. A comparação entre tratamentos comparativamente com placebo mostrou uma relação de taxas de 0,68 (95% IC [0,47; 0,98]; valor p 0,036) e 0,74 (95% IC [0,56; 0,96]; valor p 0,026) para 150 microgramas e 300 microgramas, respetivamente.

A experiência de tratamento disponível em indivíduos de descendência Africana é limitada.

Tabela 2 Alívio dos sintomas aos 6 meses de duração do tratamento

Tratamento Dose (microgramas)	Indacaterol 150 uma vez por dia	Indacaterol 300 uma vez por dia	Tiotrópio 18 uma vez por dia	Salmeterol 50 duas vezes por dia	Formoterol 12 duas vezes por dia	Placebo
Percentagem de doentes que atingiram MCID TDI [†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Percentagem de doentes que atingiram MCID SGRQ [†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Redução no nº de inalações/dia de utilização de medicação de recurso vs. período de referência	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Percentagem de dias sem utilização de medicação de recurso	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/e	42 ^a 42 ^b

Desenho do estudo com ^a: indacaterol 150 microgramas, salmeterol e placebo; ^b: indacaterol 150 e 300 microgramas, tiotrópio e placebo; ^c: indacaterol 300 microgramas, formoterol e placebo

[†] MCID = diferença clinicamente importante mínima (≥ 1 ponto de alteração de TDI, ≥ 4 pontos de alteração em SGRQ)

n/e= não avaliado aos seis meses

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Hirobriz Breezhaler em todos os sub-grupos da população pediátrica na doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O indacaterol é uma molécula quiral com configuração R.

Os dados farmacocinéticos foram obtidos a partir de ensaios clínicos, com voluntários saudáveis e doentes com DPOC:

Absorção

O tempo médio para atingir o pico das concentrações séricas de indacaterol foi de aproximadamente 15 min após administração única ou repetida de doses inaladas. A exposição sistémica ao indacaterol aumentou com o aumento da dose (150 microgramas a 600 microgramas) de forma proporcional. A biodisponibilidade absoluta do indacaterol após uma dose inalada foi em média 43% a 45%. A exposição sistémica resulta de uma combinação de absorção pulmonar e gastrointestinal; cerca de 75% da exposição sistémica resulta da absorção pulmonar e cerca de 25% da absorção gastrointestinal.

As concentrações séricas do indacaterol aumentaram com administração repetida uma vez por dia. O estado estacionário foi atingido em 12 a 14 dias. A taxa média de acumulação do indacaterol, i.e. AUC durante um período de administração de 24 h ao Dia 14 comparativamente com o Dia 1, variou entre 2,9 a 3,5 para doses diárias únicas inaladas entre 150 microgramas e 600 microgramas.

Distribuição

Após perfusão intravenosa, o volume de distribuição do indacaterol durante a fase de eliminação terminal foi de 2557 litros, o que indica uma distribuição extensa. A taxa de ligação *in vitro* ao soro humano e às proteínas plasmáticas foi de 94,1-95,3% e 95,1-96,2%, respetivamente.

Biotransformação

Após administração oral de indacaterol marcado radioativamente num estudo de ADME (absorção, distribuição, metabolismo, excreção) em seres humanos, o indacaterol inalterado foi o principal componente sérico, contribuindo para cerca de um terço da AUC total relacionada com o fármaco, durante 24 horas. O metabolito mais proeminente no soro foi um derivado hidroxilado. Os O-glucoronídeos fenólicos do indacaterol e indacaterol hidroxilado foram os outros metabolitos com presença proeminente. Outros metabolitos identificados foram um diastereoisómero do derivado hidroxilado, um N-glucuronídeo do indacaterol e produtos de desalquilação C e N.

Investigações *in vitro* indicaram que a UGT1A1 é a única isoforma UGT que metaboliza o indacaterol no O-glucoronídeo fenólico. Foram encontrados metabolitos oxidativos em incubações com CYP1A1, CYP2D6 e CYP3A4 recombinantes. Concluiu-se que a CYP3A4 é a isoenzima predominante responsável pela hidroxilação do indacaterol. Investigações *in vitro* indicaram ainda que o indacaterol é um substrato com baixa afinidade para a bomba de refluxo P-gp.

Eliminação

Em ensaios clínicos que incluíram recolha de urina, a quantidade de indacaterol excretado na forma inalterada na urina foi geralmente menor que 2% da dose. A depuração renal do indacaterol foi, em média, entre 0,46 e 1,20 litros/hora. Quando comparada com a depuração plasmática do indacaterol de 23,3 litros/hora, é evidente que a depuração renal tem um papel menos importante (cerca de 2 a 5% da depuração sistémica) na eliminação do indacaterol disponível sistemicamente.

Num estudo de ADME em humanos em que o indacaterol foi administrado oralmente, a excreção fecal foi dominante sobre a via urinária. O indacaterol foi excretado nas fezes humanas primariamente como substância parental inalterada (54% da dose) e, em menor extensão, metabolitos hidroxilados de indacaterol (23% da dose). O balanço de massa foi completo com $\geq 90\%$ da dose recuperada no excretado.

As concentrações séricas de indacaterol diminuíram de forma multifásica com uma semivida média terminal variando entre 45,5 a 126 horas. A semivida efetiva, calculada a partir da acumulação de indacaterol após administração repetida variou entre 40 a 52 horas, o que é consistente com o tempo até ao estado estacionário de aproximadamente 12-14 dias.

Populações especiais

Uma análise da farmacocinética da população mostrou que não existe um efeito clinicamente relevante da idade (adultos até 88 anos), sexo, peso (32-168 kg) ou raça na farmacocinética do indacaterol. Não houve sugestão de qualquer diferença entre subgrupos étnicos nesta população.

Doentes com compromisso ligeiro e moderado da função hepática não apresentaram alterações relevantes na C_{max} ou AUC do indacaterol, nem a ligação às proteínas diferiu entre indivíduos com compromisso ligeiro e moderado da função hepática e os controlos saudáveis. Não foram efetuados estudos em indivíduos com compromisso grave da função hepática.

Devido à pouca contribuição da via urinária para a eliminação total do organismo, não foi efetuado um estudo em indivíduos com compromisso da função renal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos sobre o sistema cardiovascular atribuíveis às propriedades beta₂-agonísticas do indacaterol incluíram taquicardia, arritmias e lesões miocárdicas em cães. Foi observada irritação ligeira da cavidade nasal e da laringe em roedores. Todos estes resultados ocorreram a exposições suficientemente excessivas em relação às antecipadas em seres humanos.

Ainda que o indacaterol não tenha afetado a capacidade reprodutiva geral num estudo de fertilidade em ratos, verificou-se uma diminuição do número de gravidezes na geração F₁ num estudo de pré- e pós-desenvolvimento em ratos, com uma exposição 14 vezes superior à de humanos tratados com Hirobriz Breezhaler. O indacaterol não foi embriotóxico ou teratogénico em ratos ou coelhos.

Os estudos de genotoxicidade não revelaram qualquer potencial mutagénico ou clastogénico. A carcinogenicidade foi avaliada num estudo de dois anos em ratos e num estudo de seis meses em ratinhos transgénicos. Os aumentos da incidência de leiomioma ovárico e hiperplasia focal do músculo liso do ovário em ratos foram consistentes com achados semelhantes notificados para outros agonistas beta₂-adrenérgicos. Não foi observada incidência de carcinogenicidade em ratinhos. As exposições sistémicas (AUC) em ratos e ratinhos aos níveis em que não foram observados efeitos adversos nestes estudos foram pelo menos 7 e 49 vezes superiores, respetivamente, do que em humanos tratados com Hirobriz Breezhaler uma vez por dia com uma dose de 300 microgramas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Lactose mono-hidratada

Corpo da cápsula

Gelatina

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar no blister para proteger da humidade e apenas remover imediatamente antes da utilização.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Hirobriz Breezhaler é um dispositivo de inalação de dose única. O corpo do inalador e a tampa são feitos de acrilonitrilo butadieno estireno; os botões são feitos de metil metacrilato acrilonitrilo butadieno estireno. As agulhas e espigões são feitos de aço inoxidável.

Blisters PA/Alu/PVC – Alu, contendo 10 cápsulas

Embalagem contendo 10 cápsulas e um inalador Hirobriz Breezhaler.

Embalagem contendo 30 cápsulas e um inalador Hirobriz Breezhaler.

Embalagem múltipla contendo 2 embalagens (cada uma contendo 30 cápsulas e 1 inalador).

Embalagem múltipla contendo 3 embalagens (cada uma contendo 30 cápsulas e 1 inalador).

Embalagem múltipla contendo 30 embalagens (cada uma contendo 10 cápsulas e 1 inalador).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cada inalador deve ser eliminado após todas as cápsulas terem sido utilizadas.

Instruções para manuseamento e utilização

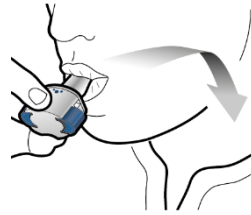
Por favor ler na íntegra as **Instruções para utilização** antes de utilizar Hirobriz Breezhaler.



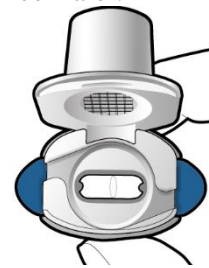
Insira



Perfure e solte

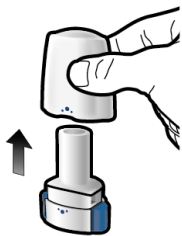


Inale profundamente



Verifique se a cápsula está vazia

1

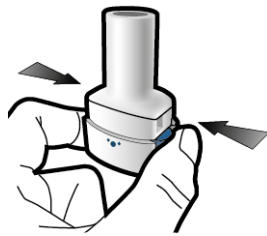


Passo 1a:
Retire a tampa



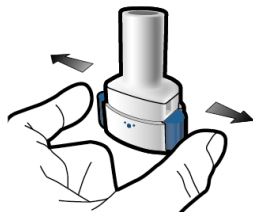
Passo 1b:
Abra o inalador

2



Passo 2a:
Perfure a cápsula uma vez
Segure o inalador verticalmente. Perfure a cápsula pressionando firmemente ambos os botões laterais ao mesmo tempo.

Deve ouvir um barulho quando a cápsula for perfurada.
Perfure a cápsula apenas uma vez.

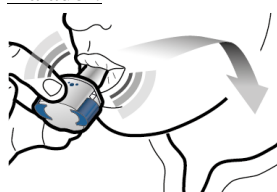


Passo 2b:
Solte os botões laterais

3

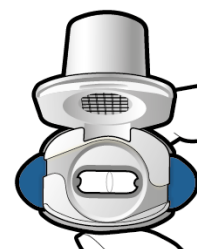


Passo 3a:
Expire totalmente
Não sopre para o inalador.



Passo 3b:
Inale profundamente o medicamento
Segure o inalador conforme a figura. Coloque o aplicador bucal na boca e feche os lábios firmemente à volta do aplicador bucal.
Não pressione os botões laterais.

Verificar ar



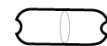
Verifique se a cápsula está vazia
Abra o inalador para verificar se ainda existe algum pó na cápsula.

Se ainda existir pó na cápsula:

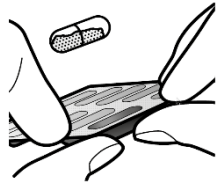
- Feche o inalador.
- Repita os passos 3a a 3c.



Pó remanescente



Vazia



Passo 1c:

Remova a cápsula

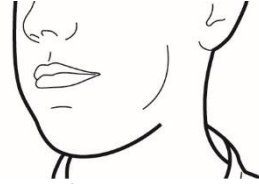
Remova uma cápsula do blister.

Não engula a cápsula.

Inspire rapidamente e o mais profundamente que conseguir.

Durante a inalação vai ouvir um zumbido.

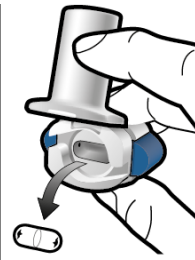
Poderá sentir o sabor do medicamento enquanto inspira.



Passo 3c:

Sustenha a respiração

Sustenha a respiração durante pelo menos 5 segundos.



Retire a cápsula vazia

Coloque a cápsula vazia no seu lixo doméstico.

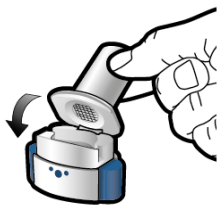
Feche o inalador e reponha a tampa.



Passo 1d:

Insira a cápsula

Nunca coloque a cápsula diretamente no aplicador bucal.



Passo 1e:

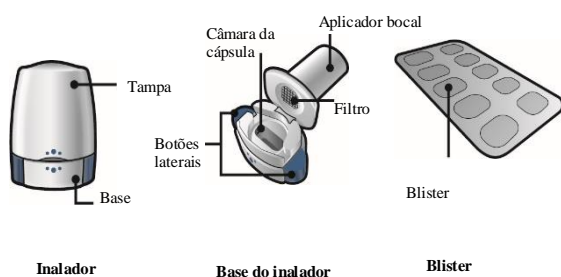
Feche o inalador

Informação importante

- As cápsulas de Hirobriz Breezhaler devem ser sempre conservadas no blister e apenas devem ser retiradas imediatamente antes da utilização.
- Não engula a cápsula.
- Não utilize Hirobriz Breezhaler cápsulas com qualquer outro inalador.
- Não utilize Hirobriz Breezhaler inalador para tomar qualquer outro medicamento em cápsula.
- Nunca coloque a cápsula na sua boca ou no aplicador bucal do inalador.
- Não pressione os botões laterais mais do que uma vez.
- Não sopre para o inalador do bucal.
- Não pressione os botões laterais enquanto inala através do aplicador bucal.
- Não manuseie as cápsulas com as mãos molhadas.
- Nunca limpe o seu inalador com água.

A sua embalagem de Hirobriz Breezhaler Inalador contém:

- Um inalador de Hirobriz Breezhaler
- Um ou mais blisters, cada um contendo 6 ou 10 cápsulas de Hirobriz Breezhaler para serem usadas com o inalador



Perguntas Frequentes

Porque é que o inalador não fez barulho quando inalei?

A cápsula pode estar presa na câmara da cápsula. Se tal acontecer, solte cuidadosamente a cápsula batendo na base do inalador. Inale novamente o medicamento, repetindo os passos 3a a 3c.

O que devo fazer se existir pó remanescente dentro da cápsula?

Não tomou a quantidade suficiente do seu medicamento. Feche o inalador e repita os passos 3a a 3c.

Eu tossi após a inalação isso importa?

Tal pode acontecer. Desde que a cápsula esteja vazia você recebeu quantidade suficiente do seu medicamento.

Senti bocados pequenos da cápsula na minha língua - isso importa?

Tal pode acontecer. Não é prejudicial. A probabilidade da cápsula se partir em pequenos bocados aumenta se a cápsula for perfurada mais do que uma vez.

Limpar o inalador

Limpe o aplicador bucal por dentro e por fora com um pano limpo, seco e sem pelos para remover qualquer resíduo de pó. Mantenha o inalador seco. Nunca limpe o seu inalador com água.

Eliminação do inalador após uso

Cada inalador deve ser eliminado após todas as cápsulas terem sido utilizadas. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os inaladores que já não necessita.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/594/001-005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 30 de novembro de 2009
Data da última renovação: 18 de setembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hirobriz Breezhaler 300 microgramas pó para inalação, cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém maleato de indacaterol equivalente a 300 microgramas de indacaterol.

A dose libertada pelo bocal do inalador é maleato de indacaterol equivalente a 240 microgramas de indacaterol.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 24,6 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação, cápsula.

Cápsulas transparentes (incolors) contendo um pó branco, com “IDL 300” impresso em azul acima de uma barra preta e o logótipo da companhia (ℓ) impresso em azul sob a barra azul.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hirobriz Breezhaler é indicado como tratamento broncodilatador de manutenção da obstrução das vias aéreas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é a inalação do conteúdo de uma cápsula de 150 microgramas uma vez por dia, usando o inalador Hirobriz Breezhaler. A dose apenas deve ser aumentada mediante indicação médica.

A inalação do conteúdo de uma cápsula de 300 microgramas uma vez por dia, usando o inalador Hirobriz Breezhaler demonstrou proporcionar benefício clínico adicional no que respeita à dispneia, particularmente em doentes com DPOC grave. A dose máxima é de 300 microgramas uma vez por dia.

Hirobriz Breezhaler deve ser administrado à mesma hora todos os dias.

Se for omitida uma dose, a próxima dose deve ser tomada à hora habitual no dia seguinte.

Populações especiais

População idosa

A concentração plasmática máxima e a exposição sistémica global aumentam com a idade mas não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos.

Compromisso da função hepática

Não é necessário ajuste de dose para doentes com compromisso ligeiro a moderado da função hepática. Não estão disponíveis dados para a utilização de Hirobriz Breezhaler em doentes com compromisso grave da função hepática.

Compromisso da função renal

Não é necessário ajuste de dose para doentes com compromisso da função renal.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Hirobriz Breezhaler na população pediátrica (menos de 18 anos).

Modo de administração

Apenas para utilização por via inalatória. As cápsulas de Hirobriz Breezhaler não devem ser engolidas.

As cápsulas apenas devem ser removidas do blister imediatamente antes da utilização.

As cápsulas apenas devem ser administradas usando o inalador Hirobriz Breezhaler (see secção 6.6). Deve ser usado o inalador Hirobriz Breezhaler fornecido com cada nova prescrição.

Os doentes devem ser instruídos sobre como administrar o medicamento corretamente. Os doentes que não sentiram melhorias na respiração devem ser questionados se estão a engolir o medicamento em vez de o inalar.

Para instruções acerca da utilização do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos outros excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Asma

Hirobriz Breezhaler é um agonista beta₂-adrenérgico de longa duração, que em monoterapia está indicado na DPOC e não deve ser usado na asma devido à ausência de dados sobre resultados de longa duração na asma.

Os agonistas beta₂-adrenérgicos de longa duração podem aumentar o risco de acontecimentos adversos graves relacionados com a asma, incluindo mortes relacionadas com a asma, quando utilizados no tratamento da asma.

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade imediata após a administração de Hirobriz Breezhaler. Se ocorrerem sinais sugestivos de reações alérgicas (em particular, dificuldades em respirar ou engolir, inchaço da língua, lábios e face, urticária, rash cutâneo), Hirobriz Breezhaler deve ser descontinuado e ser instituída terapêutica alternativa.

Broncospasmo paradoxal

Tal como outras terapêuticas inalatórias, a administração de Hirobriz Breezhaler pode resultar em broncospasmo paradoxal que pode por em risco a vida. Se ocorrer broncospasmo paradoxal, Hirobriz Breezhaler deve ser descontinuado imediatamente e substituído por terapêutica alternativa.

Agravamento da doença

Hirobriz Breezhaler não está indicado para o tratamento de episódios agudos de broncospasmo, i.e. como terapêutica de recurso. Em caso de deterioração da DPOC durante o tratamento com Hirobriz Breezhaler, deve ser efetuada uma reavaliação do doente e do regime de tratamento da DPOC. Não é apropriado um aumento da dose diária de Hirobriz Breezhaler para além da dose máxima de 300 microgramas.

Efeitos sistémicos

Ainda que usualmente não tenham sido observados efeitos clinicamente relevantes no sistema cardiovascular após administração de Hirobriz Breezhaler nas doses recomendadas, tal como com outros agonistas beta₂-adrenérgicos, o indacaterol deve ser usado com precaução em doentes com perturbações cardiovasculares (doença arterial coronária, enfarte agudo do miocárdio, arritmias cardíacas, hipertensão), em doentes com perturbações convulsivas ou tirotoxicose e em doentes com resposta aumentada aos agonistas beta₂-adrenérgicos.

Efeitos cardiovasculares

Tal como outros agonistas beta₂-adrenérgicos, o indacaterol pode causar efeitos cardiovasculares clinicamente significativos em alguns doentes, evidenciados por aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e/ou sintomas. Caso ocorram estes efeitos, pode ser necessário descontinuar o tratamento. Adicionalmente, está descrito que os agonistas beta-adrenérgicos podem causar alterações no eletrocardiograma (ECG), tais como aplanamento da onda T, prolongamento do intervalo QT e depressão do segmento ST, ainda que não seja conhecido o significado clínico destas observações. Deste modo, os agonistas beta₂-adrenérgicos de longa duração (LABA) ou medicamentos contendo associações com LABA tal como o Hirobriz Breezhaler, devem ser utilizados com precaução em doentes com prolongamento do intervalo QT conhecido ou suspeito ou tratados com medicamentos que afetam o intervalo QT.

Hipocaliemia

Os agonistas beta₂-adrenérgicos podem produzir hipocaliemia significativa em alguns doentes, o que potencialmente pode levar a reações adversas cardiovasculares. A diminuição do potássio sérico é usualmente transitória, não requerendo suplementação. Em doentes com DPOC grave, a hipocaliemia pode ser potenciada pela hipoxia e pela terapêutica concomitante (ver secção 4.5), o que pode aumentar a suscetibilidade a arritmias cardíacas.

Hiperglicemia

A inalação de doses elevadas de agonistas beta₂-adrenérgicos pode produzir aumento da glucose plasmática. Ao iniciar o tratamento com Hirobriz Breezhaler, a glucose plasmática deve ser monitorizada cuidadosamente em doentes diabéticos.

Durante os estudos clínicos, alterações clinicamente notáveis dos níveis de glucose sérica foram geralmente mais frequentes em 1-2% com Hirobriz Breezhaler nas doses recomendadas do que com placebo. Hirobriz Breezhaler não foi estudado em doentes com diabetes mellitus que não estava bem controlada.

Excipientes

As cápsulas contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos simpaticomiméticos

A administração concomitante de outros medicamentos simpaticomiméticos (isoladamente ou como parte de terapêutica de associação) pode potencializar reações adversas a Hirobriz Breezhaler.

Hirobriz Breezhaler não deve ser usado conjuntamente com outros agonistas beta₂-adrenérgicos de longa duração ou medicamentos contendo agonistas beta₂-adrenérgicos de longa duração.

Tratamento hipocaliémico

O tratamento hipocaliémico concomitante com derivados da metilxantina, corticosteroides ou diuréticos não-poupadores de potássio pode potencializar o possível efeito hipocaliémico dos agonistas beta₂-adrenérgicos, pelo que é necessária precaução (ver secção 4.4).

Bloqueadores beta-adrenérgicos

Os bloqueadores beta-adrenérgicos e os agonistas beta₂-adrenérgicos podem enfraquecer ou antagonizar o efeito de cada um deles quando administrados concomitantemente. Assim, o indacaterol não deve ser administrado conjuntamente com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo colírios) exceto se existirem razões imperiosas para a sua utilização. Caso seja necessário, devem ser preferidos bloqueadores beta-adrenérgicos cardioselectivos, ainda que estes devam ser administrados com precaução.

Interações metabólicas e de transportadores

A inibição dos principais contribuidores para a depuração do indacaterol, CYP3A4 e glicoproteína P (P-gp) aumenta a exposição sistémica do indacaterol até duas vezes. A magnitude do aumento de exposição devido a interações não levanta quaisquer preocupações de segurança dada a experiência de segurança do tratamento com Hirobriz Breezhaler em estudos clínicos com duração de até um ano, com doses até duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada.

O indacaterol não demonstrou causar interações com medicamentos administrados concomitantemente. Investigações *in vitro* indicaram que o potencial para o indacaterol causar interações metabólicas com medicamentos com os níveis de exposição sistémica atingidos na prática clínica é desprezível.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de indacaterol em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva em exposições clinicamente relevantes (ver secção 5.3). Tal como outros agonistas beta₂-adrenérgicos, o indacaterol pode inibir o trabalho de parto devido ao efeito relaxante no músculo liso uterino. Hirobriz Breezhaler apenas deve ser usado durante a gravidez se os benefícios esperados compensarem os potenciais riscos.

Amamentação

Desconhece-se se o indacaterol/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de indacaterol/metabolitos no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para a criança a ser amamentada. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Hirobriz Breezhaler tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Foi observada uma diminuição da taxa de gravidezes em ratos. No entanto, é considerado improvável que o indacaterol vá afetar a capacidade reprodutiva ou a fertilidade em humanos após a inalação da dose máxima recomendada (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Hirobriz Breezhaler sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes com as doses recomendadas foram nasofaringite (14,3%), infeções do trato respiratório superior (14,2%), tosse (8,2%), cefaleias (3,7%) e espasmos musculares (3,5%). Estas foram na grande maioria ligeiras ou moderadas e tornaram-se menos frequentes com a continuação do tratamento.

Nas doses recomendadas, o perfil de reações adversas de Hirobriz Breezhaler em doentes com DPOC mostrou efeitos sistémicos clinicamente insignificantes de estimulação beta₂-adrenérgica. As alterações da média da frequência cardíaca foram inferiores a um batimento por minuto e casos de taquicardia foram pouco frequentes e notificados numa taxa similar à do tratamento com placebo. Não foram detetáveis prolongamentos QT_cF relevantes em comparação com o placebo. A frequência de intervalos QT_cF notáveis [i.e. >450 ms (homens) e >470 ms (mulheres)] e relatos de hipocaliemia foram semelhantes ao placebo. A média das alterações máximas na glucose sérica foi semelhante entre Hirobriz Breezhaler e o placebo.

Resumo tabelado de reações adversas

O programa de desenvolvimento clínico de Fase III de Hirobriz Breezhaler incluiu doentes com um diagnóstico clínico de DPOC moderada a grave. 4.764 doentes foram expostos ao indacaterol por um período até um ano, com doses até duas vezes a dose máxima recomendada. Destes doentes, 2.611 estiveram em tratamento com 150 microgramas uma vez por dia e 1.157 com 300 microgramas uma vez por dia. Aproximadamente 41% dos doentes tinha DPOC grave. A idade média dos doentes foi de 64 anos, com 48% dos doentes tendo 65 anos ou mais, e a maioria (80%) era Caucasiana.

As reações adversas da Tabela 1 estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA, na base de dados de segurança de DPOC. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas apresentam-se em categorias de frequência por ordem decrescente de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 Reações adversas

Reações adversas	Categoria de frequência
Infeções e infestações	
Nasofaringite	Muito frequentes
Infeção do trato respiratório superior	Muito frequentes
Sinusite	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	
Hipersensibilidade ¹	Pouco frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Diabetes mellitus e hiperglicemia	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	
Cefaleias	Frequentes
Tonturas	Frequentes
Parestesias	Pouco frequentes
Cardiopatias	
Doença cardíaca isquémica	Frequentes
Palpitações	Frequentes
Fibrilhação atrial	Pouco frequentes
Taquicardia	Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Tosse	Frequentes
Dor orofaríngea, incluindo irritação da garganta	Frequentes
Rinorreia	Frequentes
Broncospasmo paradoxal	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Prurido/exantema	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Espasmos musculares	Frequentes
Dor musculoesquelética	Frequentes
Mialgias	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Dor torácica não cardíaca	Frequentes
Edema periférico	Frequentes

¹ Foram recebidas notificações de hipersensibilidade em associação com a utilização de Hirobriz Breezhaler durante a experiência pós-comercialização. Estas foram notificadas voluntariamente, a partir de uma população de dimensão incerta pelo que não é sempre possível estimar de forma fiável a frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento. Assim, a frequência foi calculada a partir da experiência de ensaios clínicos.

Com 600 mg uma vez por dia, o perfil de segurança de Hirobriz Breezhaler foi globalmente semelhante ao observado com as doses recomendadas. Uma reação adversa adicional foi tremor (frequente).

Descrição de reações adversas selecionadas

Em estudos clínicos de Fase III, os profissionais de saúde observaram durante as visitas que, em média 17-20% dos doentes tiveram tosse esporádica que ocorreu habitualmente nos 15 segundos após a inalação e que tipicamente durou 5 segundos (cerca de 10 segundos em fumadores atuais). A tosse foi observada com uma frequência mais elevada em doentes do sexo feminino do que masculino, e em fumadores atuais do que em antigos fumadores. Esta tosse sentida após a inalação e não levou a que qualquer doente descontinuasse o estudo com as doses recomendadas (a tosse é um sintoma na DPOC e apenas 8,2% dos doentes comunicaram a tosse como um efeito indesejável). Não existe evidência de que a tosse sentida após a inalação esteja associada com broncospasmo, exacerbações, deteriorações da doença ou perda de eficácia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Doses únicas de 10 vezes a dose terapêutica máxima recomendada foram associadas a um aumento moderado da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e intervalo QT, em doentes com DPOC.

É provável que uma sobredosagem de indacaterol cause efeitos marcados típicos dos estimulantes beta₂-adrenérgicos, i.e. taquicardia, tremor, palpitações, cefaleias, náuseas, vômitos, sonolência, arritmias ventriculares, acidose metabólica, hipocaliemia e hiperglicemia.

Está indicado tratamento de suporte e sintomático. Em casos graves, os doentes devem ser hospitalizados. A utilização de bloqueadores beta cardioselectivos pode ser considerada, mas apenas sob supervisão médica e com extrema precaução, uma vez que a utilização de bloqueadores beta-adrenérgicos pode provocar broncospasmo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos para doenças respiratórias obstrutivas, agonistas seletivos dos recetores adrenérgicos beta₂ código ATC: R03AC18

Mecanismo de ação

Os efeitos farmacológicos dos agonistas dos adrenoreceptores beta₂-são atribuíveis, pelo menos em parte, à estimulação da adenil cilclase intracelular, a enzima que catalisa a conversão da adenosina trifosfato (ATP) em 3',5'-adenosina monofosfato cíclico (monofosfato cíclico). Níveis aumentados de AMP cíclico causam relaxamento do músculo liso brônquico. Estudos *in vitro* demonstraram que o indacaterol, um agonista beta₂-adrenérgico de longa duração, tem uma atividade agonista nos recetores beta₂ mais de 24 vezes superior comparativamente com os recetores beta₁ e uma atividade agonista 20 vezes superior comparativamente com os recetores beta₃.

Quando inalado, o indacaterol atua localmente no pulmão como broncodilatador. O indacaterol é um agonista parcial dos recetores beta₂-adrenérgicos humanos com potência nanomolar. Em brônquio humano isolado, o indacaterol tem um rápido início de ação e uma longa duração de ação.

Ainda que os recetores beta₂ sejam os recetores adrenérgicos predominantes no músculo liso brônquico e os recetores beta₁ sejam os recetores predominantes no coração humano, existem também

recetores beta₂-adrenérgicos no coração humano, compreendendo 10-50% dos recetores adrenérgicos totais. A função precisa dos recetores beta₂-adrenérgicos no coração não é conhecida mas a sua presença levanta a possibilidade de que mesmo os agonistas beta₂-adrenérgicos altamente seletivos possam ter efeitos cardíacos.

Efeitos farmacodinâmicos

Hirobriz Breezhaler, administrado uma vez por dia, em doses de 150 e 300 microgramas proporcionou, de forma consistente, melhorias clinicamente significativas da função pulmonar (medida pelo volume expiratório forçado em um segundo, FEV₁) durante 24 horas num conjunto de estudos clínicos de farmacodinâmica e eficácia. Verificou-se um rápido início de ação, em 5 minutos após a inalação, com um aumento do FEV₁ relativamente ao valor basal de 110-160 ml, comparável ao efeito do agonista beta₂ de atuação rápida salbutamol 200 microgramas, e maior rapidez (estatisticamente significativa) comparativamente com salmeterol/fluticasona 50/500 microgramas. A melhoria média do FEV₁ relativamente aos valores basais foram de 250-330 ml no estado estacionário.

O efeito broncodilatador não dependeu da altura da toma, manhã ou noite.

Hirobriz Breezhaler demonstrou reduzir a hiperinsuflação pulmonar, resultando num aumento da capacidade inspiratória durante o exercício e em repouso, comparativamente com o placebo.

Efeitos na eletrofisiologia cardíaca

Um estudo de 2 semanas, em dupla ocultação, controlado com placebo e comparador ativo (moxifloxacina), em 404 voluntários saudáveis demonstrou prolongamentos médios máximos (IC 90%) do intervalo QT_cF (em milissegundos) de 2,66 (0,55; 4,77) 2,98 (1,02; 4,93) e 3,34 (0,86; 5,82), após doses múltiplas de 150 microgramas, 300 microgramas e 600 microgramas, respetivamente. Não existiu evidência de uma relação concentração-delta QT_c no intervalo de doses estudado.

Conforme demonstrado em 605 doentes com DPOC num estudo de Fase III, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 26 semanas, não existiu uma diferença clinicamente relevante no desenvolvimento de acontecimentos arrítmicos, monitorizados ao longo de 24 horas, durante o período de referência e até 3 vezes durante o período de tratamento de 26 semanas, entre doentes tratados com as doses recomendadas de Hirobriz Breezhaler e doentes que receberam placebo ou tratamento com tiotrópio.

Eficácia e segurança clínicas

O programa de desenvolvimento clínico incluiu estudos clínicos aleatorizados e controlados com 12 semanas (um), seis meses (dois, um dos quais foi prolongado para um ano para avaliar a segurança e tolerabilidade) e um ano (um), em doentes com diagnóstico clínico de DPOC. Estes estudos incluíram avaliações da função pulmonar e de parâmetros relacionados com a saúde como dispneia, exacerbações e qualidade de vida relacionada com a saúde.

Função pulmonar

Hirobriz Breezhaler, administrado uma vez por dia em doses de 150 microgramas e 300 microgramas, mostrou melhorias clinicamente significativas na função pulmonar. No objetivo primário às 12 semanas (FEV₁ às 24 horas), a dose de 150 microgramas resultou num aumento de 130-180 ml comparativamente com o placebo (p<0,001) e num aumento de 60 ml comparativamente com salmeterol 50 microgramas, duas vezes por dia (p<0,001). A dose de 300 microgramas resultou num aumento de 170-180 ml comparativamente com o placebo (p<0,001) e num aumento de 100 ml comparativamente com formoterol 12 microgramas, duas vezes por dia (p<0,001). Ambas as doses resultaram num aumento de 40-50 ml *versus* tiotrópio (estudo aberto) 18 microgramas, uma vez por dia (150 microgramas, p=0,004; 300 microgramas, p=0,01). O efeito broncodilatador de 24 horas de Hirobriz Breezhaler foi mantido desde a primeira dose durante um período de tratamento de um ano sem evidência de perda de eficácia (taquifilaxia).

Benefícios sintomáticos

Ambas as doses demonstraram melhorias estatisticamente significativas no alívio dos sintomas sobre o placebo quanto a dispneia e estado geral de saúde (avaliado por *Transitional Dyspnoea Index* [TDI] e *St. George's Respiratory Questionnaire* [SGRQ], respetivamente). A magnitude de resposta foi geralmente superior do que a observada com comparadores ativos (Tabela 2). Adicionalmente, os doentes tratados com Hirobriz Breezhaler necessitaram de significativamente menos medicação de recurso, tiveram mais dias sem a medicação de recurso ser necessária comparativamente com o placebo e tiveram uma percentagem significativamente superior de dias sem sintomas diurnos.

Uma análise combinada de eficácia durante 6 meses de tratamento demonstrou que a taxa de exacerbações da DPOC foi estatisticamente inferior do que a observada com o placebo. A comparação entre tratamentos comparativamente com placebo mostrou uma relação de taxas de 0,68 (95% IC [0,47; 0,98]; valor p 0,036) e 0,74 (95% IC [0,56; 0,96]; valor p 0,026) para 150 microgramas e 300 microgramas, respetivamente.

A experiência de tratamento disponível em indivíduos de descendência Africana é limitada.

Tabela 2 Alívio dos sintomas aos 6 meses de duração do tratamento

Tratamento Dose (microgramas)	Indacaterol 150 uma vez por dia	Indacaterol 300 uma vez por dia	Tiotrópio 18 uma vez por dia	Salmeterol 50 duas vezes por dia	Formoterol 12 duas vezes por dia	Placebo
Percentagem de doentes que atingiram MCID TDI [†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Percentagem de doentes que atingiram MCID SGRQ [†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Redução no nº de inalações/dia de utilização de medicação de recurso vs. período de referência	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Percentagem de dias sem utilização de medicação de recurso	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/e	42 ^a 42 ^b

Desenho do estudo com ^a: indacaterol 150 microgramas, salmeterol e placebo; ^b: indacaterol 150 e 300 microgramas, tiotrópio e placebo; ^c: indacaterol 300 microgramas, formoterol e placebo

[†] MCID = diferença clinicamente importante mínima (≥ 1 ponto de alteração de TDI, ≥ 4 pontos de alteração em SGRQ)

n/e= não avaliado aos seis meses

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Hirobriz Breezhaler em todos os sub-grupos da população pediátrica na doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O indacaterol é uma molécula quiral com configuração R.

Os dados farmacocinéticos foram obtidos a partir de ensaios clínicos, com voluntários saudáveis e doentes com DPOC:

Absorção

O tempo médio para atingir o pico das concentrações séricas de indacaterol foi de aproximadamente 15 min após administração única ou repetida de doses inaladas. A exposição sistémica ao indacaterol aumentou com o aumento da dose (150 microgramas a 600 microgramas) de forma proporcional. A biodisponibilidade absoluta do indacaterol após uma dose inalada foi em média 43% a 45%. A exposição sistémica resulta de uma combinação de absorção pulmonar e gastrointestinal; cerca de 75% da exposição sistémica resulta da absorção pulmonar e cerca de 25% da absorção gastrointestinal.

As concentrações séricas do indacaterol aumentaram com administração repetida uma vez por dia. O estado estacionário foi atingido em 12 a 14 dias. A taxa média de acumulação do indacaterol, i.e. AUC durante um período de administração de 24 h ao Dia 14 comparativamente com o Dia 1, variou entre 2,9 a 3,5 para doses diárias únicas inaladas entre 150 microgramas e 600 microgramas.

Distribuição

Após perfusão intravenosa, o volume de distribuição do indacaterol durante a fase de eliminação terminal foi de 2557 litros, o que indica uma distribuição extensa. A taxa de ligação *in vitro* ao soro humano e às proteínas plasmáticas foi de 94,1-95,3% e 95,1-96,2%, respetivamente.

Biotransformação

Após administração oral de indacaterol marcado radioativamente num estudo de ADME (absorção, distribuição, metabolismo, excreção) em seres humanos, o indacaterol inalterado foi o principal componente sérico, contribuindo para cerca de um terço da AUC total relacionada com o fármaco, durante 24 horas. O metabolito mais proeminente no soro foi um derivado hidroxilado. Os O-glucoronídeos fenólicos do indacaterol e indacaterol hidroxilado foram os outros metabolitos com presença proeminente. Outros metabolitos identificados foram um diastereoisómero do derivado hidroxilado, um N-glucuronídeo do indacaterol e produtos de desalquilação C e N.

Investigações *in vitro* indicaram que a UGT1A1 é a única isoforma UGT que metaboliza o indacaterol no O-glucoronídeo fenólico. Foram encontrados metabolitos oxidativos em incubações com CYP1A1, CYP2D6 e CYP3A4 recombinantes. Concluiu-se que a CYP3A4 é a isoenzima predominante responsável pela hidroxilação do indacaterol. Investigações *in vitro* indicaram ainda que o indacaterol é um substrato com baixa afinidade para a bomba de refluxo P-gp.

Eliminação

Em ensaios clínicos que incluíram recolha de urina, a quantidade de indacaterol excretado na forma inalterada na urina foi geralmente menor que 2% da dose. A depuração renal do indacaterol foi, em média, entre 0,46 e 1,20 litros/hora. Quando comparada com a depuração plasmática do indacaterol de 23,3 litros/hora, é evidente que a depuração renal tem um papel menos importante (cerca de 2 a 5% da depuração sistémica) na eliminação do indacaterol disponível sistemicamente.

Num estudo de ADME em humanos em que o indacaterol foi administrado oralmente, a excreção fecal foi dominante sobre a via urinária. O indacaterol foi excretado nas fezes humanas primariamente como substância parental inalterada (54% da dose) e, em menor extensão, metabolitos hidroxilados de indacaterol (23% da dose). O balanço de massa foi completo com $\geq 90\%$ da dose recuperada no excretado.

As concentrações séricas de indacaterol diminuíram de forma multifásica com uma semivida média terminal variando entre 45,5 a 126 horas. A semivida efetiva, calculada a partir da acumulação de indacaterol após administração repetida variou entre 40 a 52 horas, o que é consistente com o tempo até ao estado estacionário de aproximadamente 12-14 dias.

Populações especiais

Uma análise da farmacocinética da população mostrou que não existe um efeito clinicamente relevante da idade (adultos até 88 anos), sexo, peso (32-168 kg) ou raça na farmacocinética do indacaterol. Não houve sugestão de qualquer diferença entre subgrupos étnicos nesta população.

Doentes com compromisso ligeiro e moderado da função hepática não apresentaram alterações relevantes na C_{max} ou AUC do indacaterol, nem a ligação às proteínas diferiu entre indivíduos com compromisso ligeiro e moderado da função hepática e os controlos saudáveis. Não foram efetuados estudos em indivíduos com compromisso grave da função hepática.

Devido à pouca contribuição da via urinária para a eliminação total do organismo, não foi efetuado um estudo em indivíduos com compromisso da função renal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos sobre o sistema cardiovascular atribuíveis às propriedades beta₂-agonísticas do indacaterol incluíram taquicardia, arritmias e lesões miocárdicas em cães. Foi observada irritação ligeira da cavidade nasal e da laringe em roedores. Todos estes resultados ocorreram a exposições suficientemente excessivas em relação às antecipadas em seres humanos.

Ainda que o indacaterol não tenha afetado a capacidade reprodutiva geral num estudo de fertilidade em ratos, verificou-se uma diminuição do número de gravidezes na geração F₁ num estudo de pré- e pós-desenvolvimento em ratos, com uma exposição 14 vezes superior à de humanos tratados com Hirobriz Breezhaler. O indacaterol não foi embriotóxico ou teratogénico em ratos ou coelhos.

Os estudos de genotoxicidade não revelaram qualquer potencial mutagénico ou clastogénico. A carcinogenicidade foi avaliada num estudo de dois anos em ratos e num estudo de seis meses em ratinhos transgénicos. Os aumentos da incidência de leiomioma ovárico e hiperplasia focal do músculo liso do ovário em ratos foram consistentes com achados semelhantes notificados para outros agonistas beta₂-adrenérgicos. Não foi observada incidência de carcinogenicidade em ratinhos. As exposições sistémicas (AUC) em ratos e ratinhos aos níveis em que não foram observados efeitos adversos nestes estudos foram pelo menos 7 e 49 vezes superiores, respetivamente, do que em humanos tratados com Hirobriz Breezhaler uma vez por dia com uma dose de 300 microgramas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Lactose mono-hidratada

Corpo da cápsula

Gelatina

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar no blister para proteger da humidade e apenas remover imediatamente antes da utilização.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Hirobriz Breezhaler é um dispositivo de inalação de dose única. O corpo do inalador e a tampa são feitos de acrilonitrilo butadieno estireno; os botões são feitos de metil metacrilato acrilonitrilo butadieno estireno. As agulhas e espigões são feitos de aço inoxidável.

Blisters PA/Alu/PVC – Alu, contendo 10 cápsulas

Embalagem contendo 10 cápsulas e um inalador Hirobriz Breezhaler.

Embalagem contendo 30 cápsulas e um inalador Hirobriz Breezhaler.

Embalagem múltipla contendo 2 embalagens (cada uma contendo 30 cápsulas e 1 inalador).

Embalagem múltipla contendo 3 embalagens (cada uma contendo 30 cápsulas e 1 inalador).

Embalagem múltipla contendo 30 embalagens (cada uma contendo 10 cápsulas e 1 inalador).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cada inalador deve ser eliminado após todas as cápsulas terem sido utilizadas.

Instruções para manuseamento e utilização

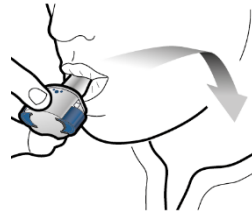
Por favor ler na íntegra as **Instruções para utilização** antes de utilizar Hirobriz Breezhaler.



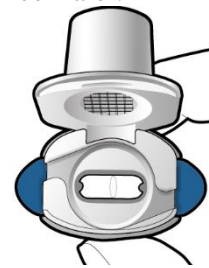
Insira



Perfure e solte

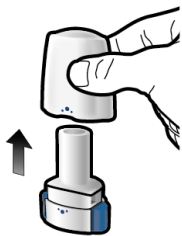


Inale profundamente



Verifique se a cápsula está vazia

1

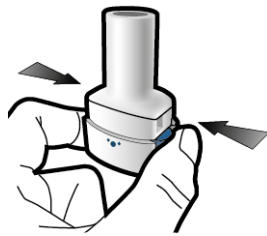


Passo 1a:
Retire a tampa



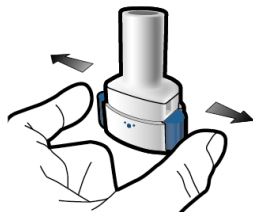
Passo 1b:
Abra o inalador

2



Passo 2a:
Perfure a cápsula uma vez
Segure o inalador verticalmente. Perfure a cápsula pressionando firmemente ambos os botões laterais ao mesmo tempo.

Deve ouvir um barulho quando a cápsula for perfurada.
Perfure a cápsula apenas uma vez.



Passo 2b:
Solte os botões laterais

3

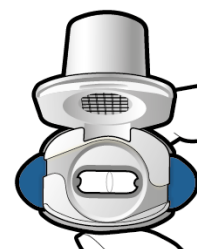


Passo 3a:
Expire totalmente
Não sopre para o inalador.



Passo 3b:
Inale profundamente o medicamento
Segure o inalador conforme a figura. Coloque o aplicador bucal na boca e feche os lábios firmemente à volta do aplicador bucal.
Não pressione os botões laterais.

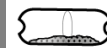
Verificar ar



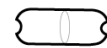
Verifique se a cápsula está vazia
Abra o inalador para verificar se ainda existe algum pó na cápsula.

Se ainda existir pó na cápsula:

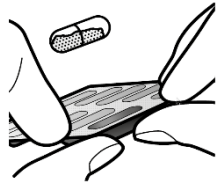
- Feche o inalador.
- Repita os passos 3a a 3c.



Pó remanescente



Vazia



Passo 1c:

Remova a cápsula

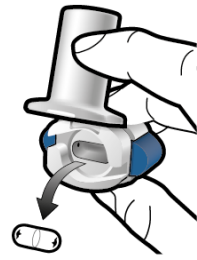
Remova uma cápsula do blister.

Não engula a cápsula.

Inspire rapidamente e o mais profundamente que conseguir.

Durante a inalação vai ouvir um zumbido.

Poderá sentir o sabor do medicamento enquanto inspira.



Retire a cápsula vazia

Coloque a cápsula vazia no seu lixo doméstico.

Feche o inalador e reponha a tampa.



Passo 3c:

Sustenha a respiração

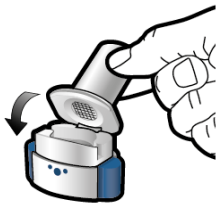
Sustenha a respiração durante pelo menos 5 segundos.



Passo 1d:

Insira a cápsula

Nunca coloque a cápsula diretamente no aplicador bucal.



Passo 1e:

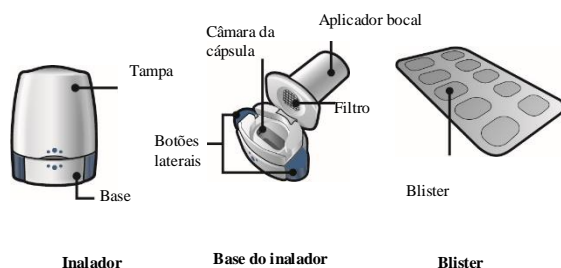
Feche o inalador

Informação importante

- As cápsulas de Hirobriz Breezhaler devem ser sempre conservadas no blister e apenas devem ser retiradas imediatamente antes da utilização.
- Não engula a cápsula.
- Não utilize Hirobriz Breezhaler cápsulas com qualquer outro inalador.
- Não utilize Hirobriz Breezhaler inalador para tomar qualquer outro medicamento em cápsula.
- Nunca coloque a cápsula na sua boca ou no aplicador bucal do inalador.
- Não pressione os botões laterais mais do que uma vez.
- Não sopre para o inalador do bucal.
- Não pressione os botões laterais enquanto inala através do aplicador bucal.
- Não manuseie as cápsulas com as mãos molhadas.
- Nunca limpe o seu inalador com água.

A sua embalagem de Hirobriz Breezhaler Inalador contém:

- Um inalador de Hirobriz Breezhaler
- Um ou mais blisters, cada um contendo 6 ou 10 cápsulas de Hirobriz Breezhaler para serem usadas com o inalador



Perguntas Frequentes

Porque é que o inalador não fez barulho quando inalei?

A cápsula pode estar presa na câmara da cápsula. Se tal acontecer, solte cuidadosamente a cápsula batendo na base do inalador. Inale novamente o medicamento, repetindo os passos 3a a 3c.

O que devo fazer se existir pó remanescente dentro da cápsula?

Não tomou a quantidade suficiente do seu medicamento. Feche o inalador e repita os passos 3a a 3c.

Eu tossi após a inalação isso importa?

Tal pode acontecer. Desde que a cápsula esteja vazia você recebeu quantidade suficiente do seu medicamento.

Senti bocados pequenos da cápsula na minha língua - isso importa?

Tal pode acontecer. Não é prejudicial. A probabilidade da cápsula se partir em pequenos bocados aumenta se a cápsula for perfurada mais do que uma vez.

Limpar o inalador

Limpe o aplicador bucal por dentro e por fora com um pano limpo, seco e sem pelos para remover qualquer resíduo de pó. Mantenha o inalador seco. Nunca limpe o seu inalador com água.

Eliminação do inalador após uso

Cada inalador deve ser eliminado após todas as cápsulas terem sido utilizadas. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os inaladores que já não necessita.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/594/006-010

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 30 de novembro de 2009
Data da última renovação: 18 de setembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança

Os requisitos para apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Hirobriz Breezhaler 150 microgramas pó para inalação, cápsulas
ndacaterol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém maleato de indacaterol equivalente a 150 microgramas de indacaterol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose (consultar o folheto informativo para mais informações) e gelatina.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação, cápsulas

10 cápsulas + 1 inalador

30 cápsulas + 1 inalador

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não engolir as cápsulas.
Apenas para utilização com o inalador contido na embalagem.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via inalatória

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar no blister de origem para proteger da humidade e não retire até imediatamente antes da utilização.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/594/001

10 cápsulas + 1 inalador

EU/1/09/594/002

30 cápsulas + 1 inalador

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Hirobriz Breezhaler 150

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hirobriz Breezhaler 150 microgramas pó para inalação, cápsulas
indacaterol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém maleato de indacaterol equivalente a 150 microgramas de indacaterol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose (consultar o folheto informativo para mais informações) e gelatina.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação, cápsulas

Embalagem múltipla: 60 (2 embalagens de 30 cápsulas e 1 inalador).

Embalagem múltipla: 90 (3 embalagens de 30 cápsulas e 1 inalador).

Embalagem múltipla: 300 (30 embalagens de 10 cápsulas e 1 inalador).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não engolir as cápsulas.

Apenas para utilização com o inalador contido na embalagem.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via inalatória

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar no blister de origem para proteger da humidade e não retirar até imediatamente antes da utilização.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/594/003	60 cápsulas + 2 inalador
EU/1/09/594/004	90 cápsulas + 3 inalador
EU/1/09/594/005	300 cápsulas + 30 inalador

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Hirobriz Breezhaler 150

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (EXCLUÍDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hirobriz Breezhaler 150 microgramas pó para inalação, cápsulas
indacaterol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém maleato de indacaterol equivalente a 150 microgramas de indacaterol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose (consultar o folheto informativo para mais informações) e gelatina.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação, cápsulas

10 cápsulas e 1 inalador. Componente de uma embalagem múltipla. Não deve ser vendido separadamente.

30 cápsulas e 1 inalador. Componente de uma embalagem múltipla. Não deve ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não engolir as cápsulas.

Apenas para utilização com o inalador contido na embalagem.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via inalatória

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar no blister de origem para proteger da humidade e não retire até imediatamente antes da utilização.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/594/003	60 cápsulas + 2 inalador
EU/1/09/594/004	90 cápsulas + 3 inalador
EU/1/09/594/005	300 cápsulas + 30 inalador

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Hirobriz Breezhaler 150

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**FACE INTERNA DA CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM UNITÁRIA E DA
CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA**

1. OUTROS

- | | |
|-------------|-----------------------------------|
| 1 | Insira |
| 2 | Perfure e solte |
| 3 | Inale profundamente |
| Verificação | Verifique se a cápsula está vazia |

Ler o folheto informativo antes de utilizar.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hirobriz Breezhaler 150 microgramas pó para inalação, cápsulas
indacaterol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Apenas para inalação. Não engolir.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Hirobriz Breezhaler 300 microgramas pó para inalação, cápsulas
indacaterol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém maleato de indacaterol equivalente a 300 microgramas de indacaterol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose (consultar o folheto informativo para mais informações) e gelatina.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação, cápsulas

10 cápsulas + 1 inalador

30 cápsulas + 1 inalador

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não engolir as cápsulas.
Apenas para utilização com o inalador contido na embalagem.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via inalatória

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar no blister de origem para proteger da humidade e não retire até imediatamente antes da utilização.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/594/006

10 cápsulas + 1 inalador

EU/1/09/594/007

30 cápsulas + 1 inalador

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Hirobriz Breezhaler 300

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hirobriz Breezhaler 300 microgramas pó para inalação, cápsulas
indacaterol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém maleato de indacaterol equivalente a 300 microgramas de indacaterol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose (consultar o folheto informativo para mais informações) e gelatina.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação, cápsulas

Embalagem múltipla: 60 (2 embalagens de 30 cápsulas e 1 inalador).

Embalagem múltipla: 90 (3 embalagens de 30 cápsulas e 1 inalador).

Embalagem múltipla: 300 (30 embalagens de 10 cápsulas e 1 inalador).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não engolir as cápsulas.

Apenas para utilização com o inalador contido na embalagem.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via inalatória

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar no blister de origem para proteger da humidade e não retirar até imediatamente antes da utilização.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/594/008	60 cápsulas + 2 inalador
EU/1/09/594/009	90 cápsulas + 3 inalador
EU/1/09/594/010	300 cápsulas + 30 inalador

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Hirobriz Breezhaler 300

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (EXCLUÍDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hirobriz Breezhaler 300 microgramas pó para inalação, cápsulas
indacaterol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém maleato de indacaterol equivalente a 300 microgramas de indacaterol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose (consultar o folheto informativo para mais informações) e gelatina.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação, cápsulas

10 cápsulas e 1 inalador. Componente de uma embalagem múltipla. Não deve ser vendido separadamente.

30 cápsulas e 1 inalador. Componente de uma embalagem múltipla. Não deve ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não engolir as cápsulas.

Apenas para utilização com o inalador contido na embalagem.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via inalatória

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar no blister de origem para proteger da humidade e não retire até imediatamente antes da utilização.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/594/008	60 cápsulas + 2 inalador
EU/1/09/594/009	90 cápsulas + 3 inalador
EU/1/09/594/010	300 cápsulas + 30 inalador

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Hirobriz Breezhaler 300

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**FACE INTERNA DA CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM UNITÁRIA E DA
CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA**

1. OUTROS

- | | |
|-------------|-----------------------------------|
| 1 | Insira |
| 2 | Perfure e solte |
| 3 | Inale profundamente |
| Verificação | Verifique se a cápsula está vazia |

Ler o folheto informativo antes de utilizar.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hirobriz Breezhaler 300 microgramas pó para inalação, cápsulas
indacaterol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Apenas para inalação. Não engolir.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Hirobriz Breezhaler 150 microgramas pó para inalação, cápsulas **Hirobriz Breezhaler 300 microgramas pó para inalação, cápsulas** indacaterol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Hirobriz Breezhaler e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Hirobriz Breezhaler
3. Como utilizar Hirobriz Breezhaler
4. Efeitos secundários indesejáveis
5. Como conservar Hirobriz Breezhaler
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Hirobriz Breezhaler e para que é utilizado

O que é Hirobriz Breezhaler

Hirobriz Breezhaler contém a substância ativa indacaterol que pertence a um grupo de medicamentos chamados broncodilatadores. Quando inala o medicamento, ele relaxa os músculos nas paredes das pequenas passagens de ar nos pulmões. Isto ajuda a abrir as vias respiratórias, facilitando a entrada e saída de ar.

Para que é utilizado Hirobriz Breezhaler

Hirobriz Breezhaler é utilizado para facilitar a respiração em doentes adultos que tenham dificuldades respiratórias devido a uma doença pulmonar chamada doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Na DPOC, os músculos que envolvem as vias respiratórias estreitam e isto torna a respiração mais difícil. Este medicamento relaxa estes músculos nos pulmões, facilitando a entrada e saída de ar dos pulmões.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Hirobriz Breezhaler

Não utilize Hirobriz Breezhaler

- se tem alergia ao indacaterol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Hirobriz Breezhaler

- se tem asma (neste caso, não deverá utilizar Hirobriz Breezhaler).
- se tem problemas cardíacos.
- se tem epilepsia.
- se tem problemas da glândula tiroide (tirotoxicose).
- se tem diabetes.

Durante o tratamento com Hirobriz Breezhaler,

- **Pare de usar o medicamento e informe imediatamente o seu médico** se sentir aperto no peito, tosse, sibilos ou dificuldade em respirar imediatamente após tomar o medicamento. Estes podem ser sinais de um problema chamado broncoespasmo.
- **Informe o seu médico imediatamente** se os seus sintomas de DPOC (dificuldade em respirar, sibilos, tosse) não melhorarem ou se se agravarem.

Crianças e adolescentes

Hirobriz Breezhaler **não deve** ser dado a **crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade**.

Outros medicamentos e Hirobriz Breezhaler

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, por favor informe o seu médico se está a tomar:

- medicamentos para problemas respiratórios que sejam semelhantes a Hirobriz Breezhaler (ou seja, medicamentos como salmeterol e formoterol). Terá maior probabilidade de ter efeitos indesejáveis.
- medicamentos chamados beta-bloqueantes que são usados para a tensão arterial elevada ou outros problemas cardíacos (como o propranolol), ou para um problema ocular chamado glaucoma (como o timolol).
- medicamentos que diminuem a quantidade de potássio no sangue. Estes incluem:
 - corticosteroides (ex.: prednisolona),
 - diuréticos usados para a pressão arterial elevada, como a hidroclorotiazida,
 - medicamentos para problemas respiratórios, como a teofilina.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, pensa que pode estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Não deve utilizar Hirobriz Breezhaler a não ser que o seu médico lhe diga para tal.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Hirobriz Breezhaler vá afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Hirobriz Breezhaler contém lactose

Este medicamento contém lactose (açúcar do leite). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como utilizar Hirobriz Breezhaler

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que quantidade de Hirobriz Breezhaler utilizar

- A dose habitual é a inalação do conteúdo de uma cápsula cada dia. O seu médico pode dizer-lhe para utilizar a cápsula de 150 microgramas ou a de 300 microgramas dependendo da sua condição e de como responde ao tratamento. Não tome uma quantidade superior à que lhe for indicada pelo seu médico.
- Utilize o seu inalador à mesma hora em cada dia; o efeito dura 24 horas. Isto assegura que existe sempre quantidade de medicamento suficiente no seu organismo para ajudar a respirar mais facilmente durante o dia e a noite. Também irá ajudar a que se lembre de tomar o medicamento.

Como utilizar Hirobriz Breezhaler

- Nesta embalagem encontrará um inalador e cápsulas (em blisters) que contêm o medicamento na forma de pó para inalação. O inalador Hirobriz Breezhaler permite-lhe inalar o medicamento contido nas cápsulas.
- Utilize apenas as cápsulas com o inalador fornecido na embalagem (inalador Hirobriz Breezhaler). As cápsulas devem manter-se no blister até que necessite de as utilizar.
- Quando iniciar uma nova embalagem, utilize o novo inalador Hirobriz Breezhaler fornecido na embalagem.
- Elimine cada inalador após terem sido utilizadas todas as cápsulas.
- Não engula as cápsulas.
- **Por favor leia as instruções no final deste folheto para mais informações sobre como utilizar o inalador.**

Se utilizar mais Hirobriz Breezhaler do que deveria

Se tiver inalado demasiado Hirobriz Breezhaler ou se alguém utilizar as suas cápsulas, informe o seu médico imediatamente ou dirija-se à urgência hospitalar mais próxima. Mostre a embalagem de Hirobriz Breezhaler. Podem ser necessários cuidados médicos. Pode reparar que o seu coração bate mais rapidamente que o normal, ou pode ter uma dor de cabeça, sentir-se sonolento, enjoado ou ter que vomitar.

Caso se tenha esquecido de utilizar Hirobriz Breezhaler

Se se esquecer de inalar uma dose, inale apenas uma dose à hora habitual no dia seguinte. Não inale uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Durante quanto tempo deve continuar o seu tratamento com Hirobriz Breezhaler

- Continue o seu tratamento com Hirobriz Breezhaler enquanto o médico lhe disser para tal.
- A DPOC é uma doença crónica e deve utilizar Hirobriz Breezhaler **diariamente** e não apenas quando tem problemas respiratórios ou outros sintomas de DPOC.

Se tiver questões sobre durante quanto tempo continuar o seu tratamento com Hirobriz Breezhaler, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves. Informe o seu médico imediatamente.

- se sentir dor forte no peito (frequentes).
- se tiver níveis elevados de açúcar no sangue (diabetes). Se se sentir cansado, com muita sede e fome (sem ganho de peso) e urinar mais do que o habitual (frequentes).
- se sentir batimento cardíaco irregular (pouco frequentes).
- se tiver sintomas de reação alérgica tais como erupção na pele, comichão, urticária, dificuldade em respirar ou engolir, tonturas (pouco frequentes).
- se tiver dificuldade em respirar com pieira ou tosse (pouco frequentes).

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- sintomas gripais. Pode sentir todos ou a maioria dos sintomas seguintes: dor de garganta, corrimento nasal, nariz entupido, espirros, tosse e dor de cabeça.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- sensação de pressão ou dor na face e testa (inflamação dos sinus)
- corrimento nasal
- tosse
- dor de garganta
- dor de cabeça
- tonturas
- palpitações
- espasmos musculares
- mãos, tornozelos ou pés inchados (edema)
- comichão/erupção na pele
- dor no peito
- dor nos músculos, ossos ou articulações

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- batimento cardíaco rápido
- sensação de formiguelo ou entorpecimento
- dor muscular

Algumas pessoas ocasionalmente tosse pouco tempo após a inalação do medicamento. A tosse é um sintoma comum na DPOC. Se sentir tosse pouco depois de inalar o medicamento, não se preocupe. Verifique o seu inalador para verificar se a cápsula está vazia e que tomou a dose completa. Se a cápsula estiver vazia, não há motivo para preocupação. Se a cápsula não estiver vazia, inale novamente conforme indicado.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Hirobriz Breezhaler

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após “VAL” ou “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e não retirar até imediatamente antes da administração.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou mostra sinais de ter sido manipulada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Hirobriz Breezhaler

- Cada cápsula de 150 microgramas de Hirobriz Breezhaler contém 150 microgramas de indacaterol, como maleato de indacaterol. Os outros componentes incluem lactose e a cápsula é feita de gelatina.
- Cada cápsula de 300 microgramas de Hirobriz Breezhaler contém 300 microgramas de indacaterol, como maleato de indacaterol. Os outros componentes incluem lactose e a cápsula é feita de gelatina.

Qual o aspeto de Hirobriz Breezhaler e conteúdo da embalagem

Nesta embalagem encontrará um inalador, juntamente com cápsulas em fitas blister. As cápsulas são transparentes (incolores) e contêm um pó branco.

- As cápsulas de 150 microgramas de Hirobriz Breezhaler são transparentes e incolores. Têm um código de produto “**IDL 150**” impresso em **preto** acima de uma barra **preta** e o logótipo da companhia (ℓ) impresso em **preto** sob a barra **preta**.
- As cápsulas de 300 microgramas de Hirobriz Breezhaler são transparentes e incolores. Têm um código de produto “**IDL 300**” impresso em **azul** acima de uma barra **azul** e o logótipo da companhia (ℓ) impresso em **azul** sob a barra **azul**.

Estão disponíveis as seguintes apresentações:

Embalagem contendo 10 cápsulas e 1 inalador.

Embalagem contendo 30 cápsulas e 1 inalador.

Embalagem múltipla contendo 2 embalagens (cada uma contendo 30 cápsulas e 1 inalador).

Embalagem múltipla contendo 3 embalagens (cada uma contendo 30 cápsulas e 1 inalador).

Embalagem múltipla contendo 30 embalagens (cada uma contendo 10 cápsulas e 1 inalador).

Poderão não ser comercializadas todas as apresentações ou dosagens no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

Fabricante

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nuremberga

Alemanha

Novartis Farmacéutica SA

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Espanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

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

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

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

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUÇÕES PARA UTILIZAÇÃO DO INALADOR HIROBRIZ BREEZHALER

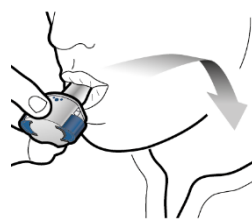
Por favor ler na íntegra as **Instruções para utilização** antes de utilizar Hirobriz Breezhaler.



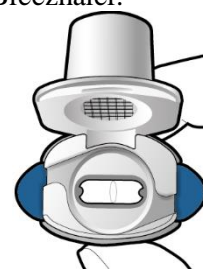
Insira



Perfure e solte

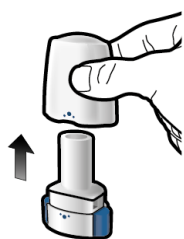


Inale profundamente

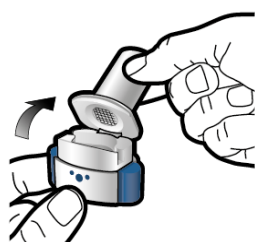


Verifique se a cápsula está vazia

1

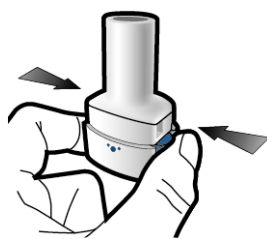


Passo 1a:
Retire a tampa



Passo 1b:
Abra o inalador

2



Passo 2a:
Perfure a cápsula uma vez
Segure o inalador verticalmente. Perfure a cápsula pressionando firmemente ambos os botões laterais ao mesmo tempo.

Deve ouvir um barulho quando a cápsula for perfurada.
Perfure a cápsula apenas uma vez.

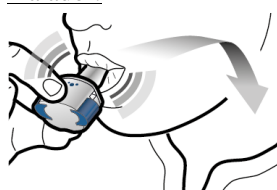


Passo 2b:
Solte os botões laterais

3

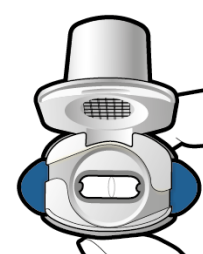


Passo 3a:
Expire totalmente
Não sopre para o inalador.



Passo 3b:
Inale profundamente o medicamento
Segure o inalador conforme a figura. Coloque o aplicador bucal na boca e feche os lábios firmemente à volta do aplicador bucal.
Não pressione os botões laterais.

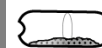
Verificar ar



Verifique se a cápsula está vazia
Abra o inalador para verificar se ainda existe algum pó na cápsula.

Se ainda existir pó na cápsula:

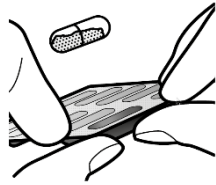
- Feche o inalador.
- Repita os passos 3a a 3c.



Pó remanescente



Vazia



Passo 1c:

Remova a cápsula

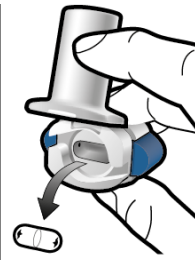
Remova uma cápsula do blister.

Não engula a cápsula.

Inspire rapidamente e o mais profundamente que conseguir.

Durante a inalação vai ouvir um zumbido.

Poderá sentir o sabor do medicamento enquanto inspira.



Retire a cápsula vazia

Coloque a cápsula vazia no seu lixo doméstico.

Feche o inalador e reponha a tampa.



Passo 3c:

Sustenha a respiração

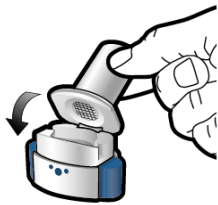
Sustenha a respiração durante pelo menos 5 segundos.



Passo 1d:

Insira a cápsula

Nunca coloque a cápsula diretamente no aplicador bucal.



Passo 1e:

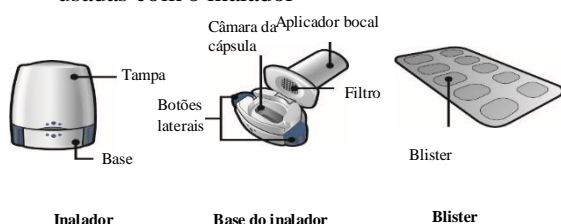
Feche o inalador

Informação importante

- As cápsulas de Hirobriz Breezhaler devem ser sempre conservadas no blister e apenas devem ser retiradas imediatamente antes da utilização.
- Não engula a cápsula.
- Não utilize Hirobriz Breezhaler cápsulas com qualquer outro inalador.
- Não utilize Hirobriz Breezhaler inalador para tomar qualquer outro medicamento em cápsula.
- Nunca coloque a cápsula na sua boca ou no aplicador bucal do inalador.
- Não pressione os botões laterais mais do que uma vez.
- Não sobre para o inalador do bucal.
- Não pressione os botões laterais enquanto inala através do aplicador bucal.
- Não manuseie as cápsulas com as mãos molhadas.
- Nunca limpe o seu inalador com água.

A sua embalagem de Hirobriz Breezhaler Inalador contém:

- Um inalador de Hirobriz Breezhaler
- Um ou mais blisters, cada um contendo 6 ou 10 cápsulas de Hirobriz Breezhaler para serem usadas com o inalador



Perguntas Frequentes

Porque é que o inalador não fez barulho quando inalei?

A cápsula pode estar presa na câmara da cápsula. Se tal acontecer, solte cuidadosamente a cápsula batendo na base do inalador. Inale novamente o medicamento, repetindo os passos 3a a 3c.

O que devo fazer se existir pó remanescente dentro da cápsula?

Não tomou a quantidade suficiente do seu medicamento. Feche o inalador e repita os passos 3a a 3c.

Eu tossi após a inalação isso importa?

Tal pode acontecer. Desde que a cápsula esteja vazia você recebeu quantidade suficiente do seu medicamento.

Senti bocados pequenos da cápsula na minha língua - isso importa?

Tal pode acontecer. Não é prejudicial. A probabilidade da cápsula se partir em pequenos bocados aumenta se a cápsula for perfurada mais do que uma vez.

Limpar o inalador

Limpe o aplicador bucal por dentro e por fora com um pano limpo, seco e sem pelos para remover qualquer resíduo de pó. Mantenha o inalador seco. Nunca limpe o seu inalador com água.

Eliminação do inalador após uso

Cada inalador deve ser eliminado após todas as cápsulas terem sido utilizadas. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os inaladores que já não necessita.