ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enerzair Breezhaler 114 micrograme/46 micrograme/136 micrograme pulbere de inhalat capsule

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține indacaterol 150 µg (sub formă de acetat), bromură de glicopironiu 63 µg echivalent cu glicopironiu 50 µg și furoat de mometazonă 160 µg.

Fiecare doză eliberată (doza care iese din piesa bucală a inhalatorului) conține indacaterol 114 µg (sub formă de acetat), bromură de glicopironiu 58 µg echivalent cu 46 µg de glicopironiu și furoat de mometazonă 136 µg.

Excipient(ţi) cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere de inhalat, capsulă (pulbere de inhalat).

Capsule cu capac transparent, de culoare verde, și corp transparent, incolor, conținând o pulbere albă, cu codul „IGM150-50-160” inscripționat cu cerneală neagră deasupra a două linii negre pe corpul capsulei și cu logo-ul companiei inscripționat cu cerneală neagră și înconjurat de o linie neagră pe capacul capsulei.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Enerzair Breezhaler este indicat în tratamentul de întreţinere al astmului la pacienți adulți care nu sunt controlați adecvat cu un tratament de întreținere combinat care constă în asocierea dintre un beta$_2$-agonist cu durată lungă de acțiune și o doză mare de corticosteroid în administrare inhalatorie, care au prezentat una sau mai multe exacerbări astmatice în anul anterior.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Doza recomandată constă în inhalarea conţinutului unei capsule, o dată pe zi.

Doza maximă recomandată este de 114 µg/46 µg/136 µg, o dată pe zi.

Se recomandă administrarea zilnică a tratamentului în acelaşi moment al zilei. Acesta se poate administra indiferent de momentul zilei. Dacă o doză este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai repede posibil. Pacienţilor trebuie să li se recomande să nu utilizeze mai mult de o doză pe zi.

Grupe speciale de pacienţi
Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (cu vârsta de 65 de ani şi peste această vârstă) (vezi pct. 5.2).

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Trebuie procedat cu precauție la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau boală renală terminală care necesită dializă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficienţă hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, prin urmare, acesta trebuie utilizat la acești pacienți numai dacă beneficiul anticipat depășește riscul posibil (vezi pct. 5.2).

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea Enerzair Breezhaler la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Numai pentru administrare inhalatorie. Capsulele nu trebuie ingerate.

Capsulele trebuie administrate numai cu ajutorul inhalatorului (vezi pct. 6.6) furnizat cu fiecare prescripție.

Pacienţii trebuie instruiţi cu privire la modul corect de administrare a medicamentului. Pacienţii care nu prezintă o ameliorare a respiraţiei trebuie întrebaţi dacă utilizează medicamentul pe cale orală în loc să-l administreze pe cale inhalatorie.

Capsulele trebuie scoase din blister înainte de utilizare.

După inhalare, pacienții trebuie să-și clătească gura cu apă, fără să înghită (vezi pct. 4.4 și 6.6).

Pentru instrucţiuni privind utilizarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Informații pentru pacienții care utilizează un senzor pentru Enerzair Breezhaler
Ambalajul poate conține un senzor electronic care se atașează la baza inhalatorului.

Senzorul și aplicația nu sunt necesare pentru administrarea medicamentului la pacient. Senzorul și aplicația nu controlează sau nu interferează cu eliberarea medicamentului utilizând inhalatorul.

Medicul prescriptor poate discuta cu pacientul dacă este adecvată utilizarea senzorului și a aplicației.

Pentru instrucțiuni detaliate privind modul de utilizare a senzorului și aplicației, a se vedea Instrucțiunile de utilizare incluse în ambalajul senzorului și cu aplicația.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Agravarea bolii

Acest medicament nu trebuie utilizat pentru tratarea simptomelor acute ale astmului, inclusiv episoade acute de bronhospasm, pentru care este necesar un bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune. O utilizare crescută a bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune pentru atenuarea simptomelor indică deteriorarea controlului și pacienții trebuie reevaluați de un medic.

Pacienții nu trebuie să oprească tratamentul, fără supervizarea unui medic, dat fiind faptul că simptomele pot reapărea după întreruperea administrării.

Se recomandă ca tratamentul cu acest medicament să nu fie oprit brusc. Dacă pacienții consideră tratamentul ineficace, aceștia trebuie să continue tratamentul, dar trebuie să se adreseze medicului. Utilizarea crescută a bronhodilatatoarelor indică o agravare a bolii existente și necesită o reevaluare a tratamentului. Agravarea bruscă și progresivă a simptomelor astmului are potențial letal. Pacientul trebuie să efectueze de urgență o evaluare medicală.

Hipersensibilitate

Au fost raportate reacţii de hipersensibilitate imediate după administrarea acestui medicament. Dacă apar semne care sugerează reacţii alergice, mai ales angioedem (incluzând dificultăţi la respiraţie sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor şi feţei), urticarie sau erupţii cutanate tranzitorii, tratamentul trebuie întrerupt imediat şi trebuie instituit tratament alternativ.

Bronhospasm paradoxal

Similar altor terapii inhalatorii, administrarea acestui medicament poate determina bronhospasm paradoxal, care poate fi letal. În acest caz, tratamentul trebuie întrerupt imediat şi trebuie instituit tratament alternativ.

Efecte cardiovasculare

Similar altor medicamente care conțin agoniști beta$_2$-adrenergici, acest medicament poate avea un efect cardiovascular semnificativ din punct de vedere clinic la unii pacienți, măsurat după creșterile frecvenței pulsului, tensiunii arteriale și/sau altor simptome. Dacă apar astfel de efecte, este posibil ca tratamentul să trebuiască să fie întrerupt definitiv.

Medicamentul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu tulburări cardiovasculare (boală arterială coronariană, infarct miocardic acut, aritmii cardiace, hipertensiune arterială), tulburări convulsive sau tirotoxicoză, și la pacienții care răspund neobișnuit de bine la agoniștii beta$_2$-adrenergici.

Pacienţii cu boală cardiacă ischemică instabilă, antecedente de infarct în ultimele 12 luni, insuficienţă ventriculară stângă, clasa III/IV (NYHA), aritmii, hipertensiune arterială necontrolată, boală cerebrovasculară sau antecedente de sindrom de interval QT prelungit și pacienții tratați cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QTc au fost excluşi din studiile din programul de dezvoltare clinică a indacaterol/glicopironiu/furoat de mometazonă. Astfel, se consideră necunoscute rezultatele privind siguranța la aceste populații.

În timp ce s-a raportat că agoniştii beta$_2$-adrenergici produc modificări ale electrocardiogramei (ECG), cum sunt aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT şi subdenivelarea segmentului ST, semnificaţia clinică a acestor observaţii nu este cunoscută.

Prin urmare, agoniştii beta$_2$-adrenergici cu durată lungă de acțiune (BADLA) sau medicamente care conțin BADLA, cum este Enerzair Breezhaler, trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu prelungire cunoscută sau suspectată a intervalului QT sau care sunt tratați cu medicamente care afectează intervalul QT.

Hipokaliemie asociată cu beta-agoniști

Agoniştii beta$_2$-adrenergici pot determina hipokaliemie semnificativă la unii pacienţi, care poate determina reacţii adverse cardiovasculare. De regulă, scăderea concentraţiei plasmatice a potasiului este tranzitorie şi nu necesită administrarea de săruri de potasiu. La pacienţii cu astm sever, hipokaliemia poate fi potenţată de hipoxie şi de tratamentul concomitent, care pot creşte susceptibilitatea la aritmii cardiace (vezi pct. 4.5).

Nu au fost observate efecte relevante din punct de vedere clinic ale hipokaliemiei în cadrul studiilor clinice cu indacaterol/glicopironiu/furoat de mometazonă administrat în doza terapeutică recomandată.

Hiperglicemie

Inhalarea de doze mari de agonişti beta$_2$-adrenergici și corticosteroizi poate determina creşterea glicemiei. După începerea tratamentului, glicemia trebuie monitorizată mai atent la pacienţii cu diabet zaharat.

Medicamentul nu a fost investigat la pacienți cu diabet zaharat de tipul 1 sau diabet zaharat necontrolat de tipul 2.

Efect anticolinergic asociat administrării de glicopironiu

Similar altor medicamente anticolinergice, acest medicament trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu glaucom cu unghi închis sau retenție urinară.

Pacienţii trebuie informaţi cu privire la semnele şi simptomele glaucomului cu unghi închis acut și trebuie instruiți să întrerupă administrarea tratamentului și să contacteze medicul imediat dacă apar orice astfel de semne sau simptome.

Pacienţii cu insuficienţă renală severă

La pacienţii cu insuficienţă renală severă (rată de filtrare glomerulară estimată sub 30 ml/minut şi 1,73 m^2), inclusiv la cei cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă, trebuie procedat cu precauție (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Prevenirea infecţiilor orofaringiene

Pentru a reduce riscul apariției infecției cu candida orofaringiană, pacienții trebuie sfătuiți să-și clătească gura sau să facă gargară cu apă, fără să înghită, sau să se spele pe dinți după inhalarea dozei prescrise.

Efecte sistemice ale corticosteroizilor

Pot apărea efecte sistemice ale corticosteroizilor administrați pe cale inhalatorie, mai ales la doze mari, administrate pe perioade prelungite de timp. Există o probabilitate mult mai mică ca aceste efecte să apară comparativ cu administrarea corticosteroizilor orali și pot varia de la un pacient la altul și între diferitele preparate corticosteroidiene.

Efecte sistemice posibile pot include sindrom Cushing, caracteristici cushingoide, supresie a glandelor adrenale, creștere întârziată la copii și adolescenți, scădere a densității minerale a oaselor, cataractă, glaucom și, mai rar, o serie de efecte psihologice sau comportamentale, inclusiv hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (mai ales la copii). Prin urmare, este important ca doza de corticosteroid cu administrare inhalatorie să fie scăzută până la cea mai mică doză la care se menține controlul efectiv al astmului.

Poate fi raportată tulburare vizuală la administrarea de corticosteroizi sistemici și topici (inclusiv administrare intranazală, inhalatorie și intraoculară). Pacienții care se prezintă cu simptome cum sunt vedere tulbure sau alte tulburări vizuale trebuie trimiși la medicul oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile ale tulburărilor de vedere, care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, cum este corioretinopatie seroasă centrală (CSCR), care au fost raportate după utilizarea de corticosteroizi sistemici și topici.

Acest medicament trebuie administrat cu precauție la pacienții cu tuberculoză pulmonară sau la cei cu infecții cronice sau netratate.

Excipienţi

Acest medicament conține lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu au fost efectuate studii specifice cu indacaterol/glicopironiu/furoat de mometazonă privind interacţiunile. Informaţiile referitoare la posibilele interacţiuni se bazează pe posibilele interacţiuni ale fiecăreia dintre cele două substanţe active.

Medicamente cunoscute a prelungi intervalul QTc

Similar altor medicamente care conțin un agonist $beta_2$-adrenergic, acest medicament trebuie administrat cu precauție la pacienții tratați cu inhibitori de monoaminoxidază, antidepresive triciclice sau medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT, deoarece orice efect al acestora asupra intervalului QT poate fi accentuat. Medicamentele cunoscute a prelungi intervalul QT pot crește riscul de apariție a aritmiilor ventriculare (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Tratament hipokaliemiant

Administrarea concomitentă a tratamentului hipokaliemiant cu derivaţi de metilxantină, corticosteroizi sau diuretice care nu economisesc potasiu poate potenţa posibilul efect hipokaliemiant al agoniştilor $beta_2$-adrenergici (vezi pct. 4.4).

Blocante beta-adrenergice

Blocantele beta-adrenergice pot reduce sau antagoniza efectul agoniştilor $beta_2$-adrenergici. Ca urmare, acest medicament nu trebuie administrat concomitent cu blocante beta-adrenergice decât dacă este absolut necesar. Dacă este necesar, este de preferat administrarea de blocante beta-adrenergice cardioselective, deşi acestea trebuie utilizate cu precauţie.

Interacțiunea cu inhibitori CYP3A4 și P-glicoproteinei

Inhibarea CYP3A4 și a P-glicoproteinei (P-gp) nu are niciun impact asupra siguranței dozelor terapeutice ale Enerzair Breezhaler.

Inhibarea contributorilor cheie la clearance-ul indacaterolului (CYP3A4 și P-gp) sau clearance-ul furoatului de mometazonă (CYP3A4) crește expunerea sistemică a indacaterolului sau furoatului de mometazonă de până la două ori.

Dată fiind concentrația plasmatică foarte mică atinsă după administrarea inhalatorie a dozei, sunt improbabile interacțiunile semnificative din punct de vedere clinic cu furoatul de mometazonă. Totuși, poate exista un potențial de creștere a expunerii sistemice la furoatul de mometazonă atunci când se administrează concomitent inhibitori potenți CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, nelfinavir, ritonavir, cobicistat).

Cimetidina sau alţi inhibitori ai transportului de cationi organici

În cadrul unui studiu clinic efectuat la voluntari sănătoşi, cimetidina, un inhibitor al transportului de cationi organici, considerat a avea o contribuţie la excreţia pe cale renală a glicopironiului, a crescut expunerea totală (ASC) la glicopironiu cu 22% şi a redus clearance-ul renal al acestuia cu 23%. Având în vedere amploarea acestor modificări, nu se anticipează nicio interacţiune clinic relevantă când glicopironiul este administrat concomitent cu cimetidină sau alţi inhibitori ai transportului de cationi organici.

Alți agoniști antimuscarinici și $beta_2$-adrenergici cu acțiune de lungă durată

Nu a fost studiată administrarea concomitentă a acestui medicament în asociere cu alte medicamente care conțin antagoniști muscarinici sau agoniști $beta_2$-adrenergici cu durată lungă de acțiune și aceasta nu este recomandată dat fiind că poate accentua reacțiile adverse (vezi pct. 4.8 și 4.9).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Există date insuficiente provenite din utilizarea Enerzair Breezhaler sau a componentelor sale individuale (indacaterol, glicopironiu și furoat de mometazonă) la femeile gravide pentru a se putea stabili existența unui risc.

Indacaterol și glicopironiu nu au fost teratogene la șobolan și iepure după administrarea subcutanată, respectiv inhalatorie (vezi pct. 5.3). În studiile privind reproducerea la animal la femele gestante de șoarece, șobolan și iepure, furoatul de mometazonă a determinat incidența crescută a malformațiilor fetale și o incidență scăzută a supraviețuirii și dezvoltării fetale.

Similar altor medicamente care conțin agoniști beta$_2$-adrenergici, indacaterolul poate inhiba travaliul, din cauza efectului relaxant asupra muşchiului neted uterin.

Medicamentul trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul anticipat pentru pacientă justifică posibilul risc asupra fătului.

Alăptarea

Nu sunt disponibile informații privind prezența indacaterolului, glicopironiului sau furoatului de mometazonă în laptele uman, efectele asupra sugarului alăptat sau efectele asupra producției de lapte. Alți corticosteroizi inhalatori similari furoatului de mometazonă trec în laptele uman. Indacaterolul, glicopironiul și furoatul de mometazonă au fost identificați în laptele femelelor de șobolan care alăptau. Glicopironiu a atins concentrații de până la 10 ori mai mari în laptele femelelor de șobolan care alăptau decât în sângele acestora după administrarea intravenoasă.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratament, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile privind toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi alte date provenite de la animal nu au indicat o problemă privind fertilitatea, atât la masculi, cât şi la femele.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Acest medicament nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Cele mai frecvente reacții adverse în decurs de 52 săptămâni au fost astmul (exacerbare) (41,8%), rinofaringita (10,9%), infecția căilor respiratorii superioare (5,6%) și cefaleea (4,2%).

Listă sub formă de tabel al reacţiilor adverse observate

Reacţiile adverse sunt enumerate conform bazei de date MedDRA, clasificate pe aparate, sisteme şi organe (Tabelul 1). Frecvența reacțiilor adverse se bazează pe studiul IRIDIUM. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse sunt clasificate în funcţie de frecvenţă, cele mai frecvente reacţii fiind menţionate primele. În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității. În plus, categoria corespunzătoare de frecvenţă pentru fiecare reacţie adversă se bazează pe următoarea convenţie (CIOMS III): foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100); rare (≥1/10 000 şi <1/1 000); foarte rare (<1/10 000).

Tabelul 1 Reacţii adverse

Aparate, sisteme şi organe	Reacții adverse	Categoria de frecvenţă
Infecţii şi infestări	Rinofaringită	Foarte frecvente
	Infecție a căilor respiratorii superioare	Frecvente
	Candidoză*[1]	Frecvente
	Infecție a căilor urinare*[2]	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate*[3]	Frecvente
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Hiperglicemie*[4]	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Cataractă	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee*[5]	Frecvente
Tulburări cardiace	Tahicardie*[6]	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Astm (exacerbare)	Foarte frecvente
	Durere oro-faringiană *[7]	Frecvente
	Tuse	Frecvente
	Disfonie	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Gastroenterită*[8]	Frecvente
	Xerostomie*[9]	Mai puțin frecvente
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii*[10]	Mai puțin frecvente
	Prurit*[11]	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Durere musculo-scheletică*[12]	Frecvente
	Spasme musculare	Frecvente
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Disurie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Febră	Frecvente

* Indică grupe de termeni agreați din cele trei studii de fază 3:
1 Candidoză orală, candidoză orofaringiană.
2 Bacteriurie asimptomatică, bacteriurie, cistită, uretrită, infecție a căilor urinare, infecție virală a căilor urinare.
3 Erupție determinate de administrarea medicamentului, hipersensibilitate la medicament, hipersensibilitate, erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate tranzitorii pruritice, urticarie.
4 Creșterea glicemiei, hiperglicemie.
5 Cefalee, cefalee de tensiune.
6 Tahicardie sinusală, tahicardie supraventriculară, tahicardie.
7 Odinofagie, disconfort orofaringian, durere orofaringiană, iritație a gîtului.
8 Gastrită cronică, enterită, gastrită, gastroenterită, inflamație gastro-intestinală.
9 Xerostomie, senzație de gât uscat.
10 Erupție determinate de administrarea medicamentului, erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate tranzitorii papulare, erupții cutanate tranzitorii pruritice.
11 Prurit oftalmic, prurit, prurit genital.
12 Dorsalgie, durere musculo-scheletică la nivel toracic, durere musculo-scheletică, mialgie, durere cervicală.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj suspectat, trebuie inițiate măsuri generale de susținere și tratament simptomatic.

Există probabilitatea ca o supradoză să producă semne, simptome sau efecte adverse asociate cu acțiunile farmacologice ale componentelor individuale (de exemplu, tahicardie, tremor, palpitații, cefalee, greață, vărsături, somnolență, aritmii ventriculare, acidoză metabolică, hipokalemie, hiperglicemie, tensiune intraoculară crescută [care determină apariția durerii, tulburărilor de vedere sau înroșirea ochilor], constipație sau dificultăți de urinare, supresia funcției axului hipotalamic-hipofizar-suprarenal).

Utilizarea beta-blocantelor cardioselective poate fi avută în vedere pentru tratarea efectelor beta$_2$-adrenergice, dar numai sub supravegherea unui medic și cu precauție extremă, dat fiind faptul că utilizarea blocantelor beta-adrenergice poate provoca bronhospasm. În cazuri grave, pacienții trebuie spitalizați.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii, adrenergice în asociere cu anticolinergice, inclusiv combinații triple cu corticosteroizi. Codul ATC: R03AL12

Mecanism de acţiune

Acest medicament este o combinație de indacaterol, un agonist beta$_2$-adrenergic, cu durată lungă de acțiune (BADLA), glicopironiu, un antagonist al receptorilor muscarinici cu durată lungă de acțiune (LAMA) și furoat de mometazonă, un corticosteroid sintetic cu administrare inhalatorie (CSI).

Indacaterol
Efectele farmacologice ale agoniștilor beta$_2$-adrenoceptori, inclusiv indacaterol, pot fi atribuite, cel puțin parțial, valorilor crescute ale 3', 5'-adenozin monofosfat (AMP ciclic), care determină relaxarea musculaturii netede de la nivelul bronhiilor.

Atunci când este administrat inhalator, indacaterolul acţionează local la nivelul plămânului, ca bronhodilatator. Indacaterolul este un agonist parţial al receptorului uman beta$_2$-adrenergic, cu potenţă nanomolară. La nivelul bronhiilor izolate umane, acțiunea indacaterolului are un debut rapid și este de durată.

Deşi receptorii beta$_2$-adrenergici sunt receptori adrenergici predominanţi la nivelul muşchiului neted bronşic, iar receptorii beta$_1$-adrenergici sunt receptori predominanţi la nivelul inimii, există şi receptori beta$_2$-adrenergici la nivelul inimii, reprezentând 10-50% din totalul receptorilor adrenergici.

Glicopironiu
Glicopironiul acționează prin blocarea acțiunii bronhoconstrictoare a acetilcolinei la nivelul celulelor musculaturii netede a căilor aeriene, astfel dilatând căile aeriene. Acesta a demonstrat o selectivitate de 4 până la 5 ori mai mare pentru receptorii umani M3 și M1 față de receptorul uman M2 în studii privind legarea competitivă. Are un debut rapid de acțiune după criteriul parametrilor cinetici observați de asociere/disociere și după debutul acțiunii după inhalare în studii clinice. Acțiunea de lungă durată poate fi parțial atribuită concentrațiilor susținute ale medicamentului la nivelul plămânilor, așa cum se reflectă în timpul terminal prelungit de înjumătățire plasmatică al glicopironiului după inhalare prin inhalator în contrast cu timpul de înjumătățire plasmatică după administrarea intravenoasă (vezi pct. 5.2).

Furoat de mometazonă
Furoatul de mometazonă este un corticosteroid sintetic cu o mare afinitate pentru receptorii glucocorticoizi și proprietăți antiinflamatorii locale. *In vitro*, furoatul de mometazonă inhibă eliberarea leukotrienelor din leucocite la pacienții alergici. În cultura celulară, furoatul de mometazonă a demonstrat o potență mare în inhibarea sintezei și eliberarea IL-1, IL-5, IL-6 și TNF-alpha. De asemenea, este un inhibitor potent al producției de leukotriene și al producției de Th2 citokine IL-4 și IL-5 din celulele T CD4+ umane.

Efecte farmacodinamice

Profilul răspunsului farmacodinamic al acestui medicament este caracterizat de debutul rapid de acțiune, la 5 minute de la administrare și efectul susținut în interval de 24 ore de la administrarea doze.

Profilul răspunsului farmacodinamic este în continuare caracterizat de volumul expirator forțat al picului mediu crescut în prima secundă (VEMS) a 172 ml după administrarea indacaterol/glicopironiu/furoat de mometazonă 114 µg/46 µg/136 µg o dată pe zi comparativ cu salmeterol/fluticazonă 50 µg/500 µg de două ori pe zi.

Nu s-a observat tahifilaxie la beneficiile funcției pulmonare ale Enerzair Breezhaler în timp.

Intervalul QTc
Efectul acestui medicament asupra intervalului QT nu a fost evaluat într-un studiu amplu privind intervalul QT (TQT). Pentru furoatul de mometazonă, nu se cunosc proprietăți de prelungire a intervalului QTc.

Eficacitate și siguranță clinică

Comparație între Enerzair Breezhaler și combinațiile de CSI/BADLA
Siguranța și eficacitatea Enerzair Breezhaler la pacienții adulți cu astm persistent au fost evaluate în studiul randomizat, dublu-orb, de fază 3 (IRIDIUM). Studiul IRIDIUM a fost un studiu cu durata de 52 săptămâni care a evaluat Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/ 68 µg, o dată pe zi (N=620), și 114 µg/46 µg/136 µg o dată pe zi (N=619) comparativ cu indacaterol/furoat de mometazonă 125 µg/127,5 µg o dată pe zi (N=617), respectiv 125 µg/260 µg o dată pe zi (N=618). Un al treilea braț de control activ a inclus pacienți tratați cu salmeterol/propionat de fluticazonă 50 µg/500 µg de două ori pe zi (N=618). Toți pacienții au trebuit să aibă simptome de astm (scor ACQ-7 ≥1,5) și să administreze terapie de întreținere pentru astm, utilizând o terapie de asociere care a constat într-un corticosteroid sintetic, administrat pe cale inhalatorie, în doză medie sau mare (CSI), și BADLA timp de minimum 3 luni înainte de înrolarea în studiu. Vârsta medie a fost de 52,2 ani. La screening, 99,9% dintre pacienți au raportat un istoric de exacerbare în anul anterior. La înrolarea în studiu, cele mai frecvente medicații raportate pentru astmul au fost doza medie de CSI în asociere cu un BADLA (62,6%) și o doză mare de CSI în asociere cu un BADLA (36,7%).

Obiectivul principal al studiului a fost acela de a demonstra superioritatea fie a Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/68 µg o dată pe zi față de indacaterol/furoat de mometazonă 125 µg/127,5 µg o dată pe zi, fie a Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg o dată pe zi față de indacaterol/furoat de mometazonă 125 µg/260 µg o dată pe zi, prin prisma valorilor plasmatice minime VEMS în săptămâna 26.

Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg o dată pe zi a demonstrat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic al valorilor plasmatice minime VEMS în săptămâna 26 comparativ cu indacaterol/furoat de mometazonă în doza corespunzătoare. De asemenea, au fost observate îmbunătățiri clinic semnificative ale funcției pulmonare (modificare față de inițiale VEMS în săptămâna 26, flux expirator maxim dimineața și seara) comparativ cu salmeterol/ propionat de fluticazonă 50 µg/500 µg de două ori pe zi. Observațiile din săptămâna 52 au corespuns celor din săptămâna 26 (vezi Tabelul 2).

Toate grupele de tratament au evidențiat îmbunătățiri relevante din punct de vedere clinic ale ACQ-7 în săptămâna 26 față de valoarea inițială, totuși, nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere statistic între grupe. Modificarea medie față de valoarea inițială a ACQ-7 în săptămâna 26 (criteriu final secundar cheie) și săptămâna 52 a fost în jur de -1 pentru toate grupele de tratament. Ratele de respondenți ACQ-7 (definite ca scădere a modificării scorului cu ≥0,5) la diferite momente în timp sunt descrise în Tabelul 2.

Exacerbările au fost un criteriu final secundar (nu parte a strategiei de testare pentru confirmare). Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg o dată pe zi a demonstrat o scădere a ratei anuale a exacerbărilor comparativ cu salmeterol/ propionat de fluticazonă 50 µg/500 µg de două ori pe zi și indacaterol/furoat de mometazonă 125 µg/260 µg o dată pe zi (vezi Tabelul 2).

Rezultatele privind criteriile finale principale cele mai relevante din punct de vedere clinic sunt descrise în Tabelul 2.

Tabelul 2 Rezultate ale criteriilor finale principale și secundare în studiul IRIDIUM în săptămânile 26 și 52

Obiectiv final	Punct în timp/ Durată	Enerzair Breezhaler[1] comparativ cu IND/MF[2]	Enerzair Breezhaler[1] comparativ cu SAL/FP[3]
Funcția pulmonară			
Concentrații minime VEMS[4]			
Diferență de tratament Valoare p (IÎ 95%)	Săptămâna 26 (obiectiv final principal)	65 ml <0,001 (31, 99)	119 ml <0,001 (85, 154)
	Săptămâna 52	86 ml <0,001 (51, 120)	145 ml <0,001 (111, 180)
Flux expirator maxim mediu seara (PEF)			
Diferență de tratament (IÎ 95%)	Săptămâna 52*	18,7 l/min (13,4, 24,1)	34,8 l7/min (29,5, 40,1)
Flux expirator maxim mediu seara (PEF)			
Diferență de tratament (IÎ 95%)	Săptămâna 52*	17,5 l/min (12,3, 22,8)	29,5 l/min (24,2, 34,7)
Simptome			
Respondenți ACQ (Procentaj de pacienți care au realizat o diferență clinică minimp importantă (MCID) față de valoarea inițială cu ACQ ≥0,5)			
Procentaj	Săptămâna 4	66% vs 63%	66% vs 53%
Risc relativ (IÎ 95%)		1,21 (0,94, 1,54)	1,72 (1,35, 2,20)
Procentaj	Săptămâna 12	68% vs 67%	68% vs 61%
Risc relativ (IÎ 95%)		1,11 (0,86, 1,42)	1,35 (1,05, 1,73)
Procentaj	Săptămâna 26	71% vs 74%	71% vs 67%
Risc relativ (IÎ 95%)		0,92 (0,70, 1,20)	1,21 (0,93, 1,57)
Procentaj	Săptămâna 52	79% vs 78%	79% vs 73%
Risc relativ (IÎ 95%)		1,10 (0,83, 1,47)	1,41 (1,06, 1,86)
Rată anualizată a exacerbărilor astmului			
Exacerbări moderate sau severe			
AR	Săptămâna 52	0,46 vs 0,54	0,46 vs 0,72
RR** (IÎ 95%)	Săptămâna 52	0,85 (0,68, 1,04)	0,64 (0,52, 0,78)
Exacerbări severe			
AR	Săptămâna 52	0,26 vs 0,33	0,26 vs 0,45
RR** (IÎ 95%)	Săptămâna 52	0,78 (0,61, 1,00)	0,58 (0,45, 0,73)

* Valoare medie pentru durata tratamentului.
** RR <1,00 favorizează indacaterol/glicopironiu/furoat de mometazonă.
1 Doză medie de Enerzair Breezhaler: 114 mcg/46 mcg/136 mcg o dată pe zi.
2 IND/MF: indacaterol/furoat de mometazonă doză medie: 125 mcg/260 mcg o dată pe zi.
Furoat de mometazonă 136 mcg din Enerzair Breezhaler este comparabil cu furoatul de mometazonă 260 mcg din indacaterol/furoat de mometazonă.
3 SAL/FP: salmeterol/ propionat de fluticazonă doză mare: 50 mcg/500 mcg de două ori pe zi (doză conținut).
4 Concentrații minime VEMS: media a două valori VEMS măsurate la 23 ore 15 min și 23 ore 45 min după doza de seară.

Criteriu final principal (VEMS minim în săptămâna 26) și criteriu final secundar cheie (scorul ACQ-7 în săptămâna 26) au fost parte din strategia de testare de confirmare și, astfel, controlată pentru multiplicitate. Toate celelalte criterii nu au fost parte din strategia de testare de confirmare.
RR = risc relativ, AR = rată anualizată
od = o dată pe zi, bid = de două ori pe zi

Comparaţie între Enerzair Breezhaler şi administrarea combinaţiei deschise, concomitentă, de salmeterol/fluticazonă + tiotropium
A fost efectuat un studiu randomizat, parțial orb, controlat activ, de non-inferioritate (ARGON), care a comparat Enerzair Breezhaler 114 mcg/46 mcg/136 mcg administrat o dată pe zi (N=476) și 114 mcg/46 mcg/68 mcg administrat o dată pe zi (N=474) cu administrarea concomitentă de salmeterol/propionat de fluticazonă 50 mcg/500 mcg administrat de două ori pe zi + tiotropium 5 mcg administrat o dată pe zi (N=475) pe durata a 24 săptămâni de tratament.

Enerzair Breezhaler a demonstrat non-inferioritate față de salmeterol/fluticazonă + tiotropium, acesta fiind obiectivul primar (modificare față de valoarea inițială a scorului Chestionarului privind calitatea vieții/Asthma Quality of Life Questionnaire [AQLQ-S]), la pacienți care au prezentat anterior simptome în pofida administrării terapiei cu CSI și BADLA, cu o diferență de 0,073 (limită confidență [CL] unilaterală 97,5%: -0,027).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu indacaterol/glicopironiu/furoat de mometazonă la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în astm (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbție

După inhalarea Enerzair Breezhaler, timpul median până la atingerea concentraţiilor plasmatice maxime ale indacaterolului, glicopironiului și furoatului de mometazonă a fost de aproximativ 15 minute, 5 minut, respectiv 1 oră.

Pe baza datelor *in vitro*, se anticipează că doza din fiecare componentă administrată în monoterapie la nivelul plămânului este similară pentru asocierea indacaterol/glicopironiu/furoat de mometazonă și componentele în monoterapie. Expunerea la starea de echilibru la indacaterol, glicopironiu și furoat de mometazonă după inhalarea asocierii a fost similară expunerii sistemice după inhalarea maleatului indacaterol, glicopironiului sau furoatului de mometazonă în monoterapie.

După inhalarea asocierii, biodisponibilitatea absolută a fost estimată în jur de 45% pentru indacaterol, 40% pentru glicopironiu și sub 10% pentru furoat de mometazonă.

Indacaterol
Concentraţiile plasmatice ale indacaterolului au crescut cu administrarea repetată, o dată pe zi. Concentraţiile plasmatice la starea de echilibru au fost atinse în 12 până la 14 de zile. Rata medie de acumulare a indacaterolului, şi anume ASC, la un interval de administrare a dozelor de 24 ore, în ziua 14 comparativ cu ziua 1, s-a situat între 2,9 și 3,8 pentru dozele administrate inhalator o dată pe zi, cuprinse între 60 și 480 mcg (doza eliberată). Expunerea sistemică rezultă dintr-o combinație de absorbție pulmonară și gastrointestinală; aproximativ 75% din expunerea sistemică a provenit din absorbția pulmonară și aproximativ 25% din absorbția gastro-intestinală.

Glicopironiu
Aproximativ 90% din expunerea sistemică după inhalare se datorează absorbției pulmonare și 10% se datorează absorbției gastro-intestinale. Biodisponibilitatea absolută a glicopironiului administrat oral a fost estimată la aproximativ 5%.

Furoat de mometazonă
Concentrațiile de furoat de mometazonă au crescut cu administrarea repetată o dată pe zi cu ajutorul inhalatorului Breezhaler. Starea de echilibru a fost atinsă după 12 zile. Raportul mediu de acumulare al furoatului de mometazonă, și anume ASC în intervalul de 24 ore de dozare, în ziua 14 comparativ cu ziua 1, s-a situat în intervalul 1,28 la 1,40 pentru dozele administrate inhalator o dată pe zi, între 68 și 136 µg ca parte a asocierii indacaterol/glicopironiu/furoat de mometazonă.

După administrarea orală de furoat de mometazonă, biodisponibilitatea sistemică orală absolută a furoatului de mometazonă a fost estimată a fi foarte redusă (<2%).

Distribuție

Indacaterol
După administrarea în perfuzie intravenoasă, volumul de distribuţie (V_z) al indacaterolului a fost de 2 361 până la 2 557 litri, indicând o distribuţie extensivă. *In vitro,* legarea de proteinele umane serice şi plasmatice a fost de aproximativ 94,1 până la 95,3%, respectiv 95,1 până la 96,2%.

Glicopironiu
După administrarea intravenoasă, volumul de distribuţie a glicopironiului la starea de echilibru (V_{ss}) a fost de 83 litri, iar volumul de distribuţie în faza terminală (V_z) a fost de 376 litri. Volumul aparent de distribuţie în faza terminală după administrarea inhalatorie ($V_{z/F}$) a fost de 7 310 litri, fapt ce reflectă eliminarea mult mai lentă după inhalare. Legarea glicopironiului de proteinele plasmatice umane *in vitro* a fost de 38% până la 41%, la concentraţii plasmatice cuprinse între 1 şi 10 nanograme/ml. Aceste concentrații au fost de minimum 6 ori mai mari decât valorile maxime la starea de echilibru atinse în plasmă pentru schema de dozare 44 µg o dată pe zi.

Furoat de mometazonă
După administrarea în perfuzie intravenoasă, V_d este de 332 litri. *In vitro,* legarea de proteinele pentru furoatul de mometazonă este mare, 98% până la 99% în intervalul de concentrație 5 până la 500 ng/ml.

Metabolizare

Indacaterol
La om, după administrarea orală de indicaterol marcat radioactiv într-un studiu ADME (absorbţie, distribuţie, metabolizare, eliminare), indacaterolul nemodificat a fost principala componentă prezentă în plasmă, reprezentând aproximativ o treime din valoarea totală a ASC a medicamentului, într-un interval de 24 de ore. Principalul metabolit plasmatic a fost un derivat hidroxilat. Alţi metaboliţi principali au fost derivaţii O-glucuronoconjugaţi fenolici ai indacaterolului şi indacaterol hidroxilat. Alţi metaboliţi identificaţi au fost un diastereomer al derivatului hidroxilat, un N-glucuronoconjugat al indacaterolului şi derivaţi C- şi N-dealchilaţi.

Investigațiile *in vitro* au indicat faptul că UGT1A1 a fost singura izoformă UGT care a metabolizat indacaterolul în O-glucuronoconjugat fenolic. Au fost găsiți metaboliţii oxidativi in incubații cu CYP1A1, CYP2D6 și CYP3A4 recombinant. Se conchide că CYP3A4 este izoenzima responsabilă predominant de hidroxilarea indacaterolului. De asemenea, investigaţiile *in vitro* au indicat că indacaterolul este un substrat cu afinitate mică pentru pompa de eflux a gp-P.

In vitro, izoforma UGT1A1 are o contribuţie majoră la clearance-ul metabolic al indacaterolului. Cu toate acestea, conform unui studiu clinic efectuat la populaţii cu diverse genotipuri UGT1A1, expunerea sistemică la indacaterol nu este influenţată în mod semnificativ de genotipul UGT1A1.

Glicopironiu
Studii cu privire la metabolizare efectuate *in vitro* au arătat căi metabolice pentru bromura de glicopironiu, comparabile între animale şi oameni. Nu au fost identificaţi metaboliţi specific umani. S-au observat hidroxilarea, din care rezultă o varietate de metaboliţi monohidroxilaţi şi dihidroxilaţi, şi hidroliza directă care duce la formarea derivaţilor acidului carboxilic (M9).

Investigațiile *in vitro* au arătat că numeroase izoenzime CYP contribuie la metabolizarea oxidativă a glicopironiului. Există probabilitatea ca hidroliza care duce la formarea M9 să fie catalizată de membri ai familiei de colinesteraze.

După inhalare, expunerea sistemică la M9 a fost, în medie, de același ordin de mărime ca expunerea la medicamentul nemetabolizat. Dat fiind că studiile *in vitro* nu au evidențiat metabolizare pulmonară și M9 a avut o importanță minoră în circulație (aproximativ 4% din C_{max} și ASC ale medicamentului nemetabolizat) după administrarea imtravenoasă, se presupune că M9 se formează din fracția de doză ingerată de bromură de glicopironiu inhalată prin hidroliză pre-sistemică și/sau prin metabolizarea de prim pasaj. După inhalare, ca și după administrarea intravenoasă, au fost identificate în urină numai cantități mici de M9 (și anume, ≤0,5% din doză). Au fost identificați în urina umană glucuronid și/sau conjugați de sulfat de glicopironiu, după inhalarea repetată, reprezentând aproximativ 3% din doză.

Studiile de inhibare efectuate *in vitro* au demonstrat că bromura de glicopironiu nu are o capacitate relevantă de inhibare a CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4/5, a transportorilor de eflux MDR1, MRP2 sau MXR, şi a transportorilor de absorbţie OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 sau OCT2. Studiile de inducţie enzimatică efectuate *in vitro* nu au arătat o inducţie relevantă din punct de vedere clinic a bromurii de glicopironiu pentru izoenzimele citocromului P450 testate, sau pentru UGT1A1 şi transportorii MDR1 și MRP2.

Furoat de mometazonă
Partea dintr-o doză inhalată de furoat de mometazonă care a fost ingerată și absorbită în tractul gastro-intestinal este metabolizată extensiv în multipli metaboliți. Nu există metaboliți majori detectabili în plasmă. La nivelul microzomilor hepatici la om, furoatul de mometazonă este metabolizat de CYP3A4.

Eliminare

Indacaterol
În studiile clinice, cantitatea de indacaterol excretată nemodificată prin urină a fost, în general, mai mică de 2% din doza eliberată. Clearance-ul renal al indacaterolului a fost, în medie, între 0,46 şi 1,20 litri/oră. Comparativ cu clearance-ul plasmatic al indacaterolului de 18,8 până la 23,3 litri/oră, este evident că clearance-ul renal joacă un rol minor (aproximativ 2 până la 6% din clearance-ul sistemic) în eliminarea indacaterolului disponibil sistemic.

La om, într-un studiu ADME, în care indacaterolul administrat oral, eliminarea fecală a fost predominantă, comparativ cu eliminarea urinară. Indacaterolul a fost excretat prin materiile fecale, în primul rând, ca substanţă nemodificată (54% din doză) şi, într-o măsură mai mică, sub formă de metaboliţi hidroxilaţi ai indacaterolului (23% din doză). Echilibrul masei a fost complet, ≥90% din doză fiind recuperat în produșii de excreție.

Concentraţiile plasmatice ale indacaterolului au scăzut multifazic, cu un timp de înjumătăţire plasmatică mediu prin eliminare variind între 45,5 până la 126 ore. Timpul efectiv de înjumătăţire plasmatică, calculat din acumularea indacaterolului după administrarea de doze repetate, a variat între 40 şi 52 ore, ceea ce este conform cu timpul observat de aproximativ 12-14 zile până la atingerea stării de echilibru.

Glicopironiu
După administrarea intravenoasă de bromură de glicopironiu marcată cu [^{3}H], excreţia urinară medie a markerului radioactiv la 48 ore a reprezentat 85% din doză. Un rest de 5% a fost identificat în bilă. Astfel, bilanțul masic a fost aproape complet.

Eliminarea renală a medicamentului nemetabolizat reprezintă între 60 şi 70% din totalul clearance-ului glicopironiului disponibil sistemic, în timp ce clearance-ul non-renal este cuprins între 30 şi 40%. Clearance-ul biliar contribuie la clearance-ul non-renal, dar cea mai mare parte a clearance-ului non-renal este datorat metabolizării.

Clearance-ul renal mediu al glicopironiului a fost cuprins între 17,4 şi 24,4 litri/oră. Secreţia tubulară activă contribuie la eliminarea renală a glicopironiului. Un procent de până la 20% din doza eliberată a fost regăsit în urină, sub formă de medicament nemetabolizat.

Concentraţiile plasmatice de glicopironiu au scăzut într-un mod multifazic. Timpul mediu de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a fost mai lung după administrarea inhalatorie (33 până la 57 ore), comparativ cu administrarea intravenoasă (6,2 ore) şi administrarea orală (2,8 ore). Modelul de eliminare sugerează absorbţie pulmonară de durată şi/sau transfer de glicopironiu în circulaţia sistemică la şi după 24 ore de la inhalare.

Furoat de mometazonă
După administrarea în perfuzie intravenoasă, furoat de mometazonă are un timp terminal de eliminare $T_{½}$ de aproximativ 4,5 ore. O doză administrată inhalator, marcată radioactiv, este eliminată, în principal, în fecale (74%) și, în măsură mai mică, în urină (8%).

Interacțiuni

Administrarea concomitentă de indacaterol, glicopironiu și furoat de mometazonă, pe cale inhalatorie, la starea de echilibru, nu a afectat farmacocinetica niciuneia dintre substanțele active.

Grupe speciale de pacienţi

O analiză farmacocinetică populațională la pacienții cu astm, după inhalarea Enerzair Breezhaler, nu a evidențiat un efect semnificativ al vârstei, sexului, masei corporale, statusului de fumător, ratei inițiale de filtrare glomerulară estimată (eRFG) și VEMS la momentul inițial asupra expunerii sistemice la glicopironiu sau furoat de mometazonă.

Pacienţi cu insuficienţă renală
Efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii indacaterolului, glicopironiului și furoatului de mometazonă nu a fost evaluat în studii dedicate cu Enerzair Breezhaler. Într-o analiză de farmacocinetică populațională, rata estimată a filtrării glomerulare (eRFG) nu a fost o covariantă semnificativă din punct de vedere statistic pentru expunerea sistemică la indacaterol, glicopironiu și furoat de mometazonă după administrarea Enerzair Breezhaler la pacienții cu astm.

Datorită contribuţiei foarte mici a eliminării urinare din volumul total excretat de organism de indacaterol și furoat de mometazonă, nu au fost investigate efectele insuficienței renale asupra expunerii sistemice (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficienţa renală are impact asupra expunerii sistemice la glicopironiu administrat în monoterapie. O creştere medie moderată a expunerii sistemice totale (ASC_{final}) de până la 1,4 ori a fost înregistrată la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată, iar la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi boli renale în stadiul terminal creşterea ASC_{final} a fost de până la 2,2 ori. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale privind glicopironiul la pacienții cu astm după administrarea Enerzair Breezhaler, ASC_{0-24h} a crescut cu 27% sau a scăzut cu 19% pentru pacienții cu RFG absolută de 58, respectiv 143 ml/minut, comparativ cu un pacient cu RFG absolută de 93 ml/minut. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale privind glicopironiu la pacienţii cu BPOC şi insuficienţă renală uşoară până la moderată (rată de filtrare glomerulară estimată RFG ≥30 ml/minut și 1,73 m^2), glicopironiul poate fi administrat la dozele recomandate.

Pacienţi cu insuficienţă hepatică
Efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii indacaterolului, glicopironiului și furoatului de mometazonă nu a fost evaluat la subiecții cu insuficiență hepatică după administrarea Enerzair Breezhaler. Totuși, au fost efectuate studii cu componentele în monoterapie, indacaterol și furoat de mometazonă (vezi pct. 4.2).

Indacaterol
Pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată nu au prezentat modificări relevante ale C_{max} sau ASC ale indacaterolului şi nici legarea de proteinele plasmatice nu a diferit între pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată şi subiecţii sănătoşi. Nu au fost efectuate studii la subiecți cu insuficiență hepatică severă.

Glicopironiu
Nu au fost efectuate studii clinic la pacienții cu insuficiență hepatică. Glicopironiul este eliminat, în principal, din circulația sistemică prin excreție renală. Nu se consideră că insuficiența metabolismului hepatic al glicopironiului are ca rezultat o creștere relevantă din punct de vedere clinic a expunerii sistemice.

Furoat de mometazonă
Un studiu care a evaluat administrarea unei doze unice administrate inhalator de 400 mcg furoat de mometazonă, cu ajutorul inhalatorului de pulbere uscată, la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară (n=4), moderată (n=4) și severă (n=4), a evidențiat faptul că au existat numai 1 sau 2 subiecți din fiecare grupă, cu concentrații plasmatice maxime detectabile de furoat de mometazonă (variind între 50 și 105 pcg/ml). Concentrațiile plasmatice maxime observate par să crească cu severitatea insuficienței hepatice; totuși, nivelurile detectabile (limita inferioară de cuantificare din test a fost de 50 pcg/ml).

Alte grupe speciale de pacienţi
Nu există diferenţe majore în ceea ce priveşte valoarea expunerii sistemice totale (ASC) pentru indacaterol, glicopironiu sau furoat de mometazonă între subiecţii japonezi şi cei caucazieni. Nu există date farmacocinetice suficiente pentru alte etnii sau rase. Expunerea sistemică totală (ASC) pentru glicopironiu poate fi până la de 1,8 ori mai mare la pacienții cu astm cu masa corporală mică (35 kg) și până la de 2,5 ori mai mare la pacienții cu astm și masa corporală mică (35 kg) și RFG absolută mică (45 ml/minut).

5.3 Date preclinice de siguranţă

Nu au fost efectuate studii cu asocierea indacaterol, glicopironiu și furoat de mometazonă. Evaluările non-clinice pentru fiecare monoterapie și produsele de asociere indacaterol/mometazonă și indacaterol/glicopironiu sunt prezentate mai jos:

Indacaterol

La câine, efectele asupra sistemului cardiovascular atribuite proprietăților beta$_2$-agoniste ale indacaterolului au inclus tahicardie, aritmii și leziuni miocardice. La rozătoare, s-a observat o iritabilitate ușoară la nivelul cavităţii nazale şi laringelui.

Studiile privind genotoxicitatea nu au indicat potențial mutagen sau clastogen.

Carcinogenitatea a fost evaluată într-un studiu la șobolan, cu durata de doi ani, și un studiu la șoarece transgenic, cu durata de șase ani. Incidențele crescute ale leiomiomului ovarian benign și hiperplaziei focale a musculaturii ovariene netede la șobolan au corespuns informațiilor similare raportate pentru alți agoniști beta$_2$-adrenergici. Nu s-au identificat dovezi ale carcinogenității la șoarece.

Toate aceste observaţii au fost înregistrate la expuneri semnificativ mai mari decât cele anticipate la om.

După administrarea subcutanată într-un studiu la iepure, reacțiile adverse ale indacaterol asupra sarcinii și dezvoltării embrio-fetale au putut fi demonstrate numai la doze de peste 500 ori mai mari decât cele care au urmat administrării inhalării zilnice de 150 µg la om (în funcție de $ASC_{0\text{-}24\,h}$).

Deşi indacaterolul nu a afectat capacitatea generală de reproducere în cadrul unui studiu privind fertilitatea efectuat la şobolan, s-a observat o scădere a numărului de descendente F_1 gestante în studiul efectuat la şobolan în faza de peridezvoltare şi postdezvoltare, la o expunere de 14 ori mai mare decât cea obţinută la oamenii trataţi cu indacaterol. Indacaterolul nu a fost embriotoxic sau teratogen la şobolan sau iepure.

Glicopironiu

Efectele care sunt atribuite proprietăților glicopironiului de antagonist al receptorilor muscarinici au inclus creșteri ușoare până la moderate ale frecvenței cardiace la câine, opacifierea cristalinului la șobolan și modificări reversibile asociate cu secreții diminuate ale glandelor la șobolan și câine. La șobolan au fost observate iritabilitate ușoară sau modificări adaptative ale căilor respiratorii. Toate aceste date au apărut la expuneri suficient peste cele anticipate la om.

Studiile de genotoxicitate nu au evidențiat niciun potențial mutagen sau clastogen pentru glicopironiu. Studiile de carcinogenitate la șoareci transgeni, la care medicamentul s-a administrat pe cale orală, și la șobolan, la care medicamentul s-a administrat pe cale inhalatorie, nu au adus dovezi de carcinogenitate.

Glicopironiul nu a fost teratogen la șobolan sau iepure după administrarea pe cale inhalatorie. Glicopironiul și metaboliții săi nu au traversat în măsură semnificativă bariera placentară la femele de șoarece, iepure și câine. Datele publicate privind glicopironiul administrat la animal nu au indicat probleme de toxicitate a funcției de reproducere. La șobolan, fertilitatea și dezvoltarea prenatală și postanatală nu au fost afectate.

Furoat de mometazonă

Toate efectele observate sunt specifice clasei glucocorticoizilor și sunt asociate efectelor farmacologice exagerate ale glucocorticoizilor.

Furoatul de mometazonă nu a evidențiat nicio activitate genotoxică într-o baterie standard de teste *in vitro* și *in vivo*.

În studiile privind carcinogenitatea la șoareci și șobolani, furoatul de mometazonă administrat pe cale inhalatorie nu a demonstrat nicio creștere semnificativă din punct de vedere statistic a incidenței tumorilor.

Similar altor glucocorticoizi, furoatul de mometazonă este teratogen la rozătoare și iepure. Efectele observate au fost hernie ombilicală, palatoschizis la șoareci și ageneza vezicii biliare, hernie ombilicală și flexarea labelor din față la iepure. De asemenea, au existat reduceri ale luării materne în greutate, efecte asupra creșterii fetale (greutate corporală fetală mai mică și/sau osificare întârziată) la șobolan, iepure și șoarece, și incidență redusă a supraviețuirii descendenților la șoarece. În studiile privind funcția de reproducere, furoatul de mometazonă administrat subcutanat la o doză de 15 µg/kg a prelungit gestația și a apărut travaliul dificil, cu o scădere a incidenței supraviețuirii și masei corporale a descendenților.

Studiile de evaluare a riscului de mediu au arătat că mometazona poate reprezenta un risc pentru apele de suprafață (vezi pct. 6.6).

Asocierea indacaterol și glicopironiu

Informațiile obținute în timpul studiilor preclinice de siguranță privind indacaterol/glicopironiu au corespuns efectelor farmacologice cunoscute ale componentelor indacaterol sau glicopironiu în monoterapie.

Efectul asupra frecvenței cardiace pentru indacaterol/glicopironiu a fost crescut ca intensitate și durată comparativ cu modificările observate pentru fiecare component în monoterapie.

De asemenea, s-au observat scurtarea intervalelor la electrocardiografie și scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Indacaterol administrat numai la câine sau în asocierea indacaterol/glicopironiu a fost asociat cu o incidență similar a leziunilor miocardice.

Asocierea indacaterol și furoat de mometazonă

Informațiile obținute în timpul studiilor de toxicitate privind inhalarea, cu o durată de 13 săptămâni, au fost predominant atribuite componentei furoat de mometazonă și au constituit efecte farmacologice tipice ale glucocorticoizilor. S-au observat frecvențe cardiace crescute la administrarea indacaterol la câine, după administrarea indacaterol/furoat de mometazonă sau indacaterol în monoterapie.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Conţinutul capsulei

Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu

Învelişul capsulei

Hipromeloză
Cerneală de inscripţionare

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Corpul şi capacul inhalatorului sunt confecţionate din acrilonitril-butadien-stiren, butoanele sunt confecţionate din metacrilat de metil acrilonitril-butadien-stiren. Acele şi arcurile sunt din oţel inoxidabil.

Blister perforat din PA-Al-PVC / Al pentru eliberarea unei unităţi dozate. Fiecare blister conține 10 capsule.

Ambalaj unic care conţine 10 x 1, 30 x 1 sau 90 x 1 capsule, împreună cu 1 inhalator.
Ambalaj care conţine 30 x 1 capsule, împreună cu 1 inhalator și 1 senzor.
Ambalaje colective care conţin 150 (15 ambalaje a câte 10 x 1) capsule și 15 inhalatoare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Trebuie utilizat inhalatorul furnizat cu fiecare nouă prescripţie. Inhalatorul din fiecare ambalaj trebuie aruncat după ce au fost utilizate toate capsulele din ambalaj.

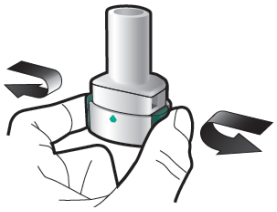
Acest medicament poate reprezenta un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

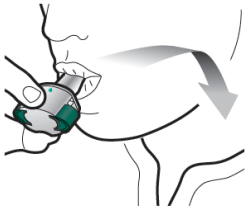
Instrucțiuni de manipulare și utilizare

Instrucțiunile de utilizare se vor citi integral înainte de a utiliza Enerzair Breezhaler.

Introducere



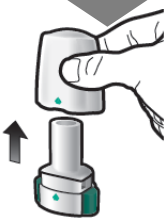
Perforare și eliberare



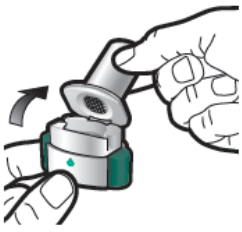
Inhalare cu putere

Verificare dacă capsula este goală

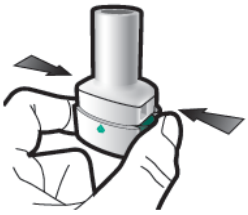
1



Pasul 1a:
Se scoate capacul.



2



Pasul 2a:
Se perforează capsula o singură dată.
Se ține inhalatorul în poziție verticală.
Se perforează capsula, ținând apăsat ferm și simultan ambele butoane laterale.

Ar trebui să se audă un zgomot atunci când capsula este perforată.
Se perforează capsula o singură dată.

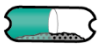
3

Pasul 3a:
Se expiră complet.
Nu se expiră în inhalator.

Verificare

Se verifică dacă capsula este goală.
Se deschide inhalatorul pentru a vedea dacă în capsulă a rămas pulbere.

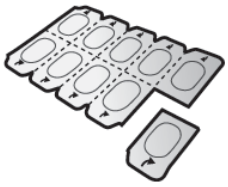
Dacă în capsulă a rămas pulbere:
- Se închide inhalatorul.
- Se repetă pașii 3a până la 3d.

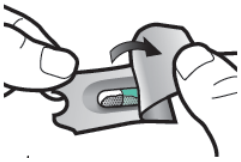


Pulbere rămasă

Capsulă goală

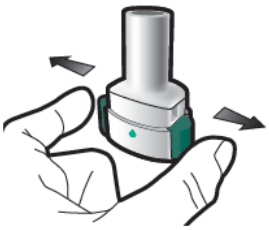
Pasul 1b:
Se deschide inhalatorul.





Pasul 1c:
Se scoate capsula
Se separă unul dintre blistere de pe blisterul mare.
Se desface blisterul și se scoate capsula.
Nu se împinge capsula prin folie.
Nu se înghite capsula.

Pasul 1d:
Se introduce capsula.
Nu se pune niciodată capsula direct în piesa bucală.



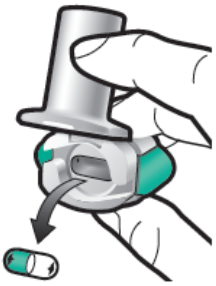
Step 2b:
Se eliberează butoanele laterale.

Pasul 3b:
Se inhalează adânc medicamentul.
Se ține inhalatorul ca în ilustrație.
Se pune piesa bucală în gură și se strâng ferm buzele în jurul acesteia.
Nu se apasă butoanele laterale.

Se inspiră rapid și cât de adânc se poate.
În timpul inhalării, se va auzi un sunet de învârtire.
Este posibil să se simtă gustul medicamentului în timpul inhalării.

Pasul 3c:
Pacientul își va ține respirația.
Pacientul își va ține respirația timp de până la 5 secunde.

Pasul 3d:
Se clătește cavitatea bucală.
Se clătește cavitatea bucală cu apă după administrarea fiecărei doze și se elimină din gură.



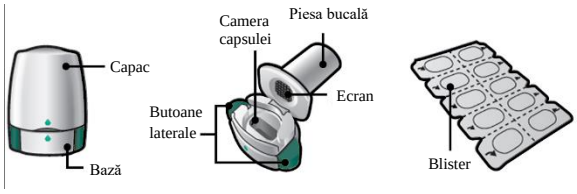
Se scoate capsula goală.
Se aruncă capsula goală la deșeuri menajere.
Se închide inhalatorul și apoi i se pune capacul.

Informații importante
- Enerzair Breezhaler capsule trebuie păstrat numai în blisterul principal și scos numai înainte de utilizare.

 Pasul 1e: **Se închide inhalatorul.**			• Nu se împinge capsula prin folie pentru a o scoate de pe blister. • Nu se înghite capsula. • Nu se utilizează Enerzair Breezhaler capsule cu niciun alt inhalator. • Nu se utilizează inhalatorul Enerzair Breezhaler pentru a administra niciun alt medicament sub formă de capsule. • Nu se pun niciodată capsulele direct în gură sau în piesa bucală a inhalatorului. • Butoanele laterale nu se apasă de mai mult de o dată. • Nu se suflă în piesa bucală. • Nu se apasă butoanele laterale în timpul inhalării prin piesa bucală. • Nu se umblă cu capsulele cu mâinile umede. • Nu se spală niciodată inhalatorul cu apă.

Ambalajul cu inhalator Enerzair Breezhaler conține:

- Un inhalator Enerzair Breezhaler
- Unul sau mai multe carduri cu blister, fiecare conținând 10 capsule Enerzair Breezhaler, care vor fi utilizate în inhalator.



Inhalator **Baza inhalatorului** **Card blister**

Întrebări frecvente

De ce inhalatorul nu a făcut un zgomot când am inhalat?
Este posibil să se fi blocat capsula în camera capsulei. Dacă se întâmplă acest lucru, se eliberează capsula, lovind ușor baza inhalatorului. Se inhalează medicamentul din nou, repetând pașii 3a până la 3d.

Ce trebuie să fac dacă a mai rămas pulbere în capsulă?
Este posibil să nu fi administrat suficient medicament. Se închide inhalatorul și se repetă pașii 3a până la 3d.

Am tușit în timpul inhalării – contează?
Acest lucru se poate întâmpla. Atâta timp cât capsula este goală, s-a administrat suficient medicament.

Am simțit bucăți mici de capsulă pe limbă – contează?
Acest lucru se poate întâmpla, fără să fie nociv. Șansele de rupere a capsulei în bucăți mici cresc dacă aceasta este perforată de mai multe ori.

Curățarea inhalatorului
Se șterge piesa bucală în interior și exterior, cu o cârpă curată, uscată și fără scame pentru a îndepărta orice reziduuri de pulbere. Se păstrează inhalatorul uscat. Nu se spală niciodată inhalatorul cu apă.

Eliminarea inhalatorului după utilizare
Se aruncă fiecare inhalator după ce au fost utilizate toate capsulele. Pacientul trebuie să întrebe farmacistul cum se aruncă inhalatoarele.

Pentru instrucţiuni de utilizare a senzorului și aplicației, a se vedea Instrucțiunile de utilizare furnizate în ambalajul senzorului și aplicației.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1438/001-005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

3 iulie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR-ul aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului.

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA AMBALAJULUI UNIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enerzair Breezhaler 114 micrograme/46 micrograme/136 micrograme pulbere de inhalat capsule indacaterol/glicopironiu/furoat de mometazonă

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare doză eliberată conține indacaterol 114 micrograme (sub formă de acetat), glicopironiu 46 micrograme (echivalent cu bromură de glicopironiu 58 micrograme) și furoat de mometazonă 136 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conține și lactoză și stearat de magneziu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Pulbere de inhalat, capsulă

10 x 1 capsule + 1 inhalator
30 x 1 capsule + 1 inhalator
90 x 1 capsule + 1 inhalator

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
A se utiliza numai cu inhalatorul furnizat în ambalaj.
Nu înghiţiţi capsulele.
Administrare inhalatorie
Tratament pentru 90 zile.

'Se va include codul QR'
Scanați pentru mai multe informații sau vizitați: www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Inhalatorul din fiecare ambalaj trebuie aruncat după ce au fost utilizate toate capsulele din ambalaj.

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Enerzair Breezhaler

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA AMBALAJULUI UNIC CONȚINÂND SENZOR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enerzair Breezhaler 114 micrograme/46 micrograme/136 micrograme pulbere de inhalat capsule indacaterol/glicopironiu/furoat de mometazonă

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare doză eliberată conține indacaterol 114 micrograme (sub formă de acetat), glicopironiu 46 micrograme (echivalent cu bromură de glicopironiu 58 micrograme) și furoat de mometazonă 136 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conține și lactoză și stearat de magneziu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Pulbere de inhalat, capsulă

30 x 1 capsule + 1 inhalator + 1 sensor

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
A se utiliza numai cu inhalatorul furnizat în ambalaj.
Nu înghiţiţi capsulele.
Administrare inhalatorie

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Inhalatorul din fiecare ambalaj trebuie aruncat după ce au fost utilizate toate capsulele din ambalaj.

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1438/003 30 x 1 capsule + 1 inhalator + 1 senzor

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Enerzair Breezhaler

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI UNIC CONȚINÂND SENZOR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enerzair Breezhaler 114 micrograme/46 micrograme/136 micrograme pulbere de inhalat capsule indacaterol/glicopironiu/furoat de mometazonă

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare doză eliberată conține indacaterol 114 micrograme (sub formă de acetat), glicopironiu 46 micrograme (echivalent cu bromură de glicopironiu 58 micrograme) și furoat de mometazonă 136 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conține și lactoză și stearat de magneziu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Pulbere de inhalat, capsulă

30 x 1 capsule + 1 inhalator

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
A se utiliza numai cu inhalatorul furnizat în ambalaj.
Nu înghiţiţi capsulele.
Administrare inhalatorie

'Se va include codul QR'
Scanați pentru mai multe informații sau vizitați: www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Inhalatorul din fiecare ambalaj trebuie aruncat după ce au fost utilizate toate capsulele din ambalaj.

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1438/003 30 x 1 capsulă + 1 inhalator + 1 sensor

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Enerzair Breezhaler

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enerzair Breezhaler 114 micrograme/46 micrograme/136 micrograme pulbere de inhalat capsule indacaterol/glicopironiu/furoat de mometazonă

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare doză eliberată conține indacaterol 114 micrograme (sub formă de acetat), glicopironiu 46 micrograme (echivalent cu bromură de glicopironiu 58 micrograme) și furoat de mometazonă 136 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conține și lactoză și stearat de magneziu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Pulbere de inhalat, capsulă

Ambalaj colectiv: 150 (15 ambalaje a câte 10 x 1) capsule + 15 inhalatoare

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
A se utiliza numai cu inhalatorul furnizat în ambalaj.
Nu înghiţiţi capsulele.
Administrare inhalatorie

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Inhalatorul din fiecare ambalaj trebuie aruncat după ce au fost utilizate toate capsulele din ambalaj.

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1438/005 150 (15 ambalaje a câte 10 x 1) capsule + 15 inhalatoare

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Enerzair Breezhaler

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJ COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enerzair Breezhaler 114 micrograme/46 micrograme/136 micrograme pulbere de inhalat capsule indacaterol/glicopironiu/furoat de mometazonă

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare doză eliberată conține indacaterol 114 micrograme (sub formă de acetat), glicopironiu 46 micrograme (echivalent cu bromură de glicopironiu 58 micrograme) și furoat de mometazonă 136 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conține și lactoză și stearat de magneziu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Pulbere de inhalat, capsulă

10 x 1 capsule + 1 inhalator. Componentă a ambalajului colectiv. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
A se utiliza numai cu inhalatorul furnizat în ambalaj.
Nu înghiţiţi capsulele.
Administrare inhalatorie

'Se va include codul QR'
Scanați pentru mai multe informații sau vizitați: www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Inhalatorul din fiecare ambalaj trebuie aruncat după ce au fost utilizate toate capsulele din ambalaj.

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1438/005 150 (15 ambalaje a câte 10 x 1) capsule + 15 inhalatoare

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Enerzair Breezhaler

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CAPAC INTERIOR

- **CUTIA AMBALAJULUI UNIC**
- **CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI UNIC CONȚINÂND SENZOR, ȘI**
- **CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJ COLECTIV**

1. ALTE INFORMAŢII

1 Introducere
2 Perforare și eliberare
3 Inhalare cu putere
Verificare Verificare dacă capsula este goală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CAPAC INTERIOR AL CUTIEI AMBALAJULUI UNIC CONȚINÂND SENZOR

1. ALTE INFORMAȚII

Vă rugăm să citiți prospectul din ambalajul Enerzair Breezhaler și instrucțiunile de utilizare furnizate în ambalajul senzorului.

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg pulbere de inhalat
indacaterol/glicopironiu/furoat de mometazonă

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

Numai administrare inhalatorie

B. PROSPECTUL

Prospect: Informaţii pentru utilizator

Enerzair Breezhaler 114 micrograme/46 micrograme/136 micrograme pulbere de inhalat capsule
indacaterol/glicopironiu/furoat de mometazonă

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect

1. Ce este Enerzair Breezhaler şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Enerzair Breezhaler
3. Cum să utilizaţi Enerzair Breezhaler
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Enerzair Breezhaler
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Instrucțiuni pentru utilizarea inhalatorului Enerzair Breezhaler

1. Ce este Enerzair Breezhaler şi pentru ce se utilizează

Ce este Enerzair Breezhaler și cum acționează
Enerzair Breezhaler conține trei substanțe active:
- indacaterol
- glicopironiu
- furoat de mometazonă

Indacaterol și glicopironiu aparțin unui grup de medicamente numit bronhodilatatoare. Acestea acționează în diverse moduri pentru a relaxa mușchii căilor aeriene mici de la nivelul plămânilor, ceea ce contribuie la deschiderea căilor respiratorii și ușurează intrarea și ieșirea aerului de la nivelul plămânilor. Când sunt administrate regulat, acestea ajută deschiderea permanentă a căilor aeriene mici.

Furoat de mometazonă aparține unui grup de medicamente numite corticosteroizi (sau steroizi). Corticosteroizii reduc umflarea și iritația (inflamația) la nivelul căilor respiratorii mici de la nivelul plămânilor și ușurează treptat problemele respiratorii. De asemenea, corticosteroizii ajută la prevenirea atacurilor de astm.

Pentru ce este utilizat Enerzair Breezhaler
Enerzair Breezhaler este utilizat în mod regulat ca tratament al astmului la adulți.

Astmul este o boală pulmonară gravă și cronică, în care mușchii din jurul căilor aeriene mici devin mai contractați (bronhoconstricție) și inflamați. Simptomele apar și dispar și includ scurtarea respirației, respirație șuierătoare, senzație de presiune în piept și tuse.

Trebuie să utilizați Enerzair Breezhaler în fiecare zi și nu numai atunci când aveți probleme respiratorii sau alte simptome ale astmului. Acest lucru va asigura controlul adecvat al astmului dumneavoastră. Nu utilizați acest medicament pentru a atenua un atac brusc de lipsă de aer sau respirație șuierătoare.

Dacă aveți orice întrebări cu privire la modul în care funcționează Enerzair Breezhaler sau de ce acest medicament v-a fost prescris, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Enerzair Breezhaler

Urmați cu atenție toate instrucțiunile medicului.

Nu utilizaţi Enerzair Breezhaler
- dacă sunteţi alergic la indacaterol, glicopironiu, furoat de mometazonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă considerați că puteți fi alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Atenţionări şi precauţii
Înainte să utilizaţi Enerzair Breezhaler adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, dacă oricare dintre următoarele este valabilă în cazul dumneavoastră:
- aveţi probleme ale inimii, inclusiv bătăi neregulate sau rapide ale inimii;
- aveţi probleme ale glandei tiroide;
- dacă vi s-a spus vreodată că aveţi diabet zaharat sau cantitate crescută de zahăr în sânge;
- dacă suferiți de convulsii sau crize;
- dacă aveţi probleme severe ale rinichilor;
- dacă aveţi probleme severe ale ficatului;
- dacă aveți o cantitate mică a potasiului din sânge;
- dacă aveți o problemă la nivelul ochilor numită glaucom cu unghi închis;
- dacă aveți dificultate în eliminarea urinei;
- dacă aveți tuberculoză (TB) la nivelul plămânilor sau orice infecții cronice sau netratate.

În timpul tratamentului cu Enerzair Breezhaler
Întrerupeţi administrarea acestui medicament şi solicitaţi asistenţă medicală imediat dacă aveți oricare dintre următoarele:
- senzaţie de apăsare în piept, tuse, respiraţie şuierătoare sau lipsă de aer imediat după inhalarea Enerzair Breezhaler (semne că medicamentul îngustează în mod neașteptat căile respiratorii, cunoscut sub denumirea de bronhospasm paradoxal);
- dificultate la respirație sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor sau feţei, erupţii trecătoare pe piele, mâncărime şi urticarie (semne ale unei reacţii alergice);
- durere sau disconfort la nivelul ochilor, încețoșarea temporară a vederii, halouri ale vederii (cercuri luminoase în jurul luminilor) sau imagini colorate îm asociere cu ochi înroșiți (semne ale unui episod acut de glaucom cu unghi închis).

Copii şi adolescenţi
Nu administraţi acest medicament copiilor sau adolescenților (cu vârsta sub 18 ani) pentru că nu a fost studiat la această categorie de vârstă.

Enerzair Breezhaler împreună cu alte medicamente
Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizaţi, aţi utilizat recent sau s-ar putea să utilizaţi orice alte medicamente. În special, vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră dacă utilizaţi:

- medicamente care scad nivelul de potasiu din sânge. Acestea includ diuretice (care cresc producția de urină și pot fi utilizate pentru a trata tensiunea arterială mare, de exemplu, hidroclorotiazidă), alte bronchodilatatoare, cum sunt metilxantinele, utilizate pentru probleme respiratorii (de exemplu, teofilină) sau corticosteroizi (de exemplu, prednisolon);
- antidepresive triciclice sau inhibitori de monoaminooxidază (medicamente utilizate în tratamentul depresiei);
- orice medicamente care pot fi similare cu Enerzair Breezhaler (conțin substanțe active similare); utilizarea lor concomitentă poate crește riscul apariției reacțiilor adverse posibile;
- medicamente numite beta-blocante, care pot fi utilizate pentru tensiune arterială mare sau alte probleme ale inimii (cum este propranolol) sau o problemă la nivelul ochiului, numită glaucom (cum este timolol);
- ketoconazol sau itraconazol (medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice);
- ritonavir, nelfinavir sau cobicistat (medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor HIV).

Sarcina şi alăptarea
Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă puteți utiliza Enerzair Breezhaler.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor
Este improbabil ca acest medicament să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

Enerzair Breezhaler conține lactoză
Acest medicament conține aproximativ 25 mg per capsulă. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să discutați cu acesta înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să utilizaţi Enerzair Breezhaler

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Cât de mult Enerzair Breezhaler să inhalați
Doza obişnuită constă în inhalarea conţinutului unei capsule în fiecare zi. Trebuie să inhalaţi medicamentul numai o dată pe zi. Nu utilizaţi mai mult decât vă recomandă medicul dumneavoastră.

Trebuie să utilizați Enerzair Breezhaler în fiecare zi, chiar și atunci când astmul nu vă deranjează.

Când să inhalaţi Enerzair Breezhaler
Inhalați Enerzair Breezhaler la aceeaşi oră, în fiecare zi. Acest lucru va ajuta la controlarea simptomelor dumneavoastră pe întreaga durată a zilei și nopții. De asemenea, acest lucru vă va ajuta să vă amintiţi să utilizaţi medicamentul.

Cum trebuie să utilizaţi Enerzair Breezhaler

- Enerzair Breezhaler se administrează numai pe cale inhalatorie.
- În această cutie, veţi găsi un inhalator şi capsule care conţin medicamentul. Inhalatorul vă permite să inhalaţi medicamentul conţinut în capsulă. Utilizaţi capsulele numai cu inhalatorul furnizat în această cutie. Capsulele trebuie să rămână în blister până când trebuie să le folosiţi.
- Îndepărtaţi folia de pe blister pentru a-l deschide - **nu împingeţi capsula prin folie**.
- Când începeţi o nouă cutie, utilizaţi noul inhalator furnizat în cutie.
- Aruncaţi inhalatorul din fiecare ambalaj după ce au fost utilizate toate capsulele din ambalaj.
- Nu înghiţiţi capsulele.
- **Vă rugăm să citiţi instrucţiunile de utilizare de pe verso-ul acestui prospect, pentru mai multe informaţii despre cum trebuie folosit inhalatorul.**

Dacă ambalajul dumneavoastră conține un senzor pentru Enerzair Breezhaler

- Sensorul și aplicația nu sunt absolut necesare pentru administrarea medicamentului dumneavoastră. Senzorul nu necesită conectarea la aplicație atunci când administrați medicamentul dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră va decide dacă utilizarea senzorului și aplicației sunt adecvate pentru dumneavoastră.
- Senzorul electronic pentru Enerzair Breezhaler va fi atașat la baza inhalatorului Enerzair Breezhaler.
- Senzorul confirmă că ați utilizat Enerzair Breezhaler, înregistrând și monitorizând acționările acestuia și zgomotul de învârtire a capsulei pe durata inhalării, dar nu va monitoriza dacă ați administrat doza medicamentului dumneavoastră.
- Senzorul se va utiliza cu aplicația Propeller de pe telefonul dumneavoastră sau un alt dispozitiv compatibil. Senzorul este legat la aplicația Propeller prin Bluetooth.
- Vă rugăm să citiți instrucțiunile de utilizare furnizate în ambalajul senzorului și aplicației pentru mai multe informații privind modul de utilizare a senzorului pentru Enerzair Breezhaler și aplicație.
- După utilizarea tuturor capsulelor de Enerzair Breezhaler din ambalaj, se mută senzorul la inhalatorul nou din ambalajul următor de Enerzair Breezhaler.

Dacă simptomele dumneavoastră nu se ameliorează

Dacă astmul dumneavoastră nu se ameliorează sau se agravează după ce ați început utilizarea Enerzair Breezhaler, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă utilizaţi mai mult Enerzair Breezhaler decât trebuie

Dacă aţi inhalat accidental prea mult din acest medicament, trebuie fie să vă adresaţi imediat medicului dumneavoastră, fie să mergeţi la spital pentru recomandări. Este posibil să aveți nevoie de asistență medicală.

Dacă uitaţi să utilizaţi Enerzair Breezhaler

Dacă uitaţi să inhalaţi o doză la ora obişnuită, inhalaţi o doză cât mai repede posibil în aceeaşi zi. Apoi, inhalaţi doza următoare, ca de obicei, în ziua următoare. Nu inhalaţi mai mult de o doză în aceeaşi zi.

Dacă încetaţi să utilizaţi Enerzair Breezhaler

Nu încetați administrarea Enerzair Breezhaler dacă medicul dumneavoastră nu vă spune acest lucru. Simptomele astmului dumneavoastră pot reveni dacă încetați utilizarea acestui medicament.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacţii adverse pot fi grave
Opriți administrarea Enerzair Breezhaler și adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane
- dificultate la respirație sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor sau feţei, erupții trecătoare pe piele, mâncărime și urticarie (semn de reacție alergică).

Alte reacţii adverse
Alte reacții adverse includ reacțiile enumerate mai jos. Dacă aceste reacții adverse devin severe, vă rugăm să vă adresați medicului, farmacistului sau asistentei medicale.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult 1 din 10 persoane
- durere în gât
- secreții nazale
- dificultate bruscă la respirație și senzație de presiune în piept, însoțite de respirație șuierătoare sau tuse

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane
- candidoză orală (semne de candidoză). După ce ați terminat de administrat doza, clătiți-vă gura cu apă sau apă de gură, apoi scuipați. Astfel veți preveni apariția candidozei orale.
- nevoia frecventă de urinare și durere sau senzație de arsură la urinare (semne de infecție ale căilor urinare)
- durere de cap
- bătăi rapide ale inimii
- tuse
- modificarea vocii (răgușeală)
- diaree, crampe abdominale, greață și vărsături (gastroenterită)
- durere la nivelul mușchilor, oaselor sau articulațiilor (semne ale durerii musculoscheletice)
- spasm muscular
- febră

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane.
- uscăciune a gurii
- erupții trecătoare pe piele
- cantitate mare de zahăr în sânge
- mâncărime la nivelul pielii
- dificultate și durere la urinare (semne ale disuriei)
- tulburarea cristalinului (semne ale cataractei)

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Enerzair Breezhaler

- Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
- Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
- A se păstra capsulele în blisterul original pentru a fi protejate de lumină și umiditate şi a nu se scoate capsula din ambalaj decât înainte de administrare.
- Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.
- Dacă ambalajul dumneavoastră conține un senzor electronic pentru Enerzair Breezhaler, se vor consulta instrucțiunile de utilizare din ambalajul senzorului pentru instrucțiuni detaliate privind modul de păstrare și momentul când acesta trebuie eliminat.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Enerzair Breezhaler

- Substanţele active sunt indacaterol (sub formă de acetat), glicopironiu (sub formă de bromură) și furoat de mometazonă. Fiecare capsulă de Enerzair Breezhaler conține indacaterol 150 micrograme (sub formă de acetat), bromură de glicopironiu 63 micrograme (echivalent cu 50 micrograme de glicopironiu) și furoat de mometazonă 160 micrograme. Fiecare doză eliberată (doza care iese din piesa bucală a inhalatorului) conține indacaterol 114 micrograme (sub formă de acetat), bromură de glicopironiu 58 micrograme (echivalent cu glicopironiu 46 micrograme) și furoat de mometazonă 136 micrograme.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat și stearat de magneziu (vezi „Enerzair Breezhaler conține lactoză” la pct. 2).

Cum arată Enerzair Breezhaler şi conţinutul ambalajului

În acest ambalaj veţi găsi un dispozitiv numit inhalator şi capsule în blistere. Unele capsule conțin, de asemenea, un dispozitiv cu senzor. Capsulele sunt transparente și conțin o pulbere de culoare albă. Acestea au un cod de produs „IGM150-50-160” inscripționat deasupra a două linii pe corpul capsulei, cu un logo inscripționat cu cerneală neagră și înconjurat cu o linie neagră pe capac.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaje:
Ambalaj unic conținând 10 x 1, 30 x 1 sau 90 x 1 capsule, cu 1 inhalator.
Ambalaj conținând 30 x 1 capsule, cu 1 inhalalator și 1 senzor.
Ambalaje colective conținând 15 cutii, fiecare conținând 10 x 1 capsule, cu 1 inhalator.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürenberg
Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

Irlanda
Novartis Irlanda 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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

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

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Acest prospect a fost revizuit în

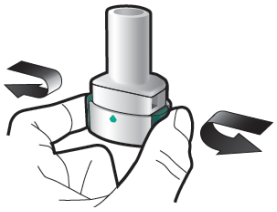
Alte surse de informaţii
Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

Instrucţiuni de utilizare pentru Enerzair Breezhaler

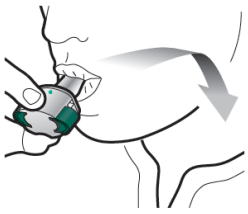
Vă rugăm să citiți integral instrucțiunile de utilizare pentru inhalatorul Enerzair Breezhaler înainte de utilizare. Aceste instrucțiuni sunt, de asemenea, disponibile prin scanarea codului QR sau vizitând www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

"Se va include codul QR"

Introducere



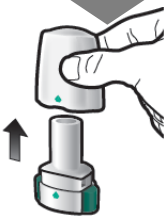
Perforare și eliberare



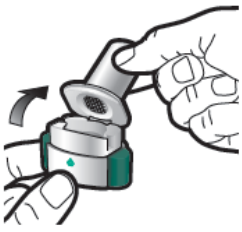
Inhalare cu putere

Verificare dacă capsula este goală

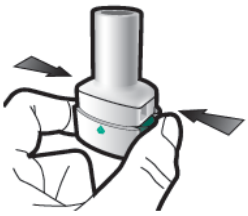
1



Pasul 1a:
Se scoate capacul.



2



Pasul 2a:
Se perforează capsula o singură dată.
Se ține inhalatorul în poziție verticală.
Se perforează capsula, ținând apăsat ferm și simultan ambele butoane laterale.

Ar trebui să se audă un zgomot atunci când capsula este perforată.
Se perforează capsula o singură dată.

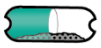
3

Pasul 3a:
Se expiră complet.
Nu se expiră în inhalator.

Verificare

Se verifică dacă capsula este goală.
Se deschide inhalatorul pentru a vedea dacă în capsulă a rămas pulbere.

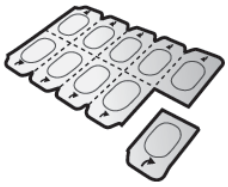
Dacă în capsulă a rămas pulbere:
- Se închide inhalatorul.
- Se repetă pașii 3a până la 3d.

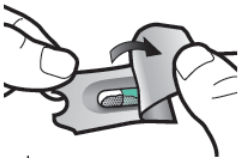


Pulbere rămasă

Capsulă goală

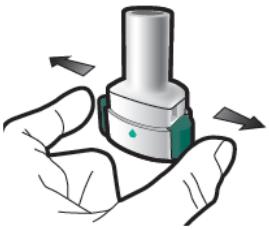
Pasul 1b:
Se deschide inhalatorul.





Pasul 1c:
Se scoate capsula
Se separă unul dintre blistere de pe blisterul mare.
Se desface blisterul și se scoate capsula.
Nu se împinge capsula prin folie.
Nu se înghite capsula.

Pasul 1d:
Se introduce capsula.
Nu se pune niciodată capsula direct în piesa bucală.



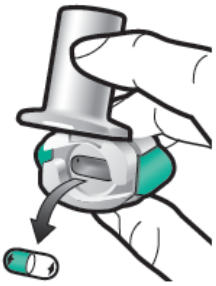
Step 2b:
Se eliberează butoanele laterale.

Pasul 3b:
Se inhalează adânc medicamentul.
Se ține inhalatorul ca în ilustrație.
Se pune piesa bucală în gură și se strâng ferm buzele în jurul acesteia.
Nu se apasă butoanele laterale.

Se inspiră rapid și cât de adânc se poate.
În timpul inhalării, se va auzi un sunet de învârtire.
Este posibil să se simtă gustul medicamentului în timpul inhalării.

Pasul 3c:
Pacientul își va ține respirația.
Pacientul își va ține respirația timp de până la 5 secunde.

Pasul 3d:
Se clătește cavitatea bucală.
Se clătește cavitatea bucală cu apă după administrarea fiecărei doze și se elimină din gură.



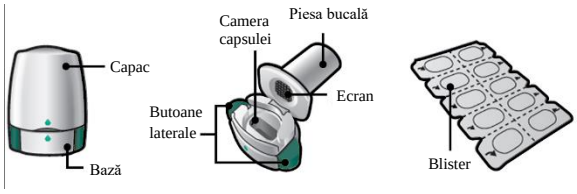
Se scoate capsula goală.
Se aruncă capsula goală la deșeuri menajere.
Se închide inhalatorul și apoi i se pune capacul.

Informații importante
- Enerzair Breezhaler capsule trebuie păstrat numai în blisterul principal și scos numai înainte de utilizare.

 Pasul 1e: **Se închide inhalatorul.**			• Nu se împinge capsula prin folie pentru a o scoate de pe blister. • Nu se înghite capsula. • Nu se utilizează Enerzair Breezhaler capsule cu niciun alt inhalator. • Nu se utilizează inhalatorul Enerzair Breezhaler pentru a administra niciun alt medicament sub formă de capsule. • Nu se pun niciodată capsulele direct în gură sau în piesa bucală a inhalatorului. • Butoanele laterale nu se apasă de mai mult de o dată. • Nu se suflă în piesa bucală. • Nu se apasă butoanele laterale în timpul inhalării prin piesa bucală. • Nu se umblă cu capsulele cu mâinile umede. • Nu se spală niciodată inhalatorul cu apă.

Ambalajul cu inhalator Enerzair Breezhaler conține:

- Un inhalator Enerzair Breezhaler
- Unul sau mai multe carduri cu blister, fiecare conținând 10 capsule Enerzair Breezhaler, care vor fi utilizate în inhalator.



Inhalator **Baza inhalatorului** **Card blister**

Întrebări frecvente

De ce inhalatorul nu a făcut un zgomot când am inhalat?
Este posibil să se fi blocat capsula în camera capsulei. Dacă se întâmplă acest lucru, se eliberează capsula, lovind ușor baza inhalatorului. Se inhalează medicamentul din nou, repetând pașii 3a până la 3d.

Ce trebuie să fac dacă a mai rămas pulbere în capsulă?
Este posibil să nu fi administrat suficient medicament. Se închide inhalatorul și se repetă pașii 3a până la 3d.

Am tușit în timpul inhalării – contează?
Acest lucru se poate întâmpla. Atâta timp cât capsula este goală, s-a administrat suficient medicament.

Am simțit bucăți mici de capsulă pe limbă – contează?
Acest lucru se poate întâmpla, fără să fie nociv. Șansele de rupere a capsulei în bucăți mici cresc dacă aceasta este perforată de mai multe ori.

Curățarea inhalatorului
Se șterge piesa bucală în interior și exterior, cu o cârpă curată, uscată și fără scame pentru a îndepărta orice reziduuri de pulbere. Se păstrează inhalatorul uscat. Nu se spală niciodată inhalatorul cu apă.

Eliminarea inhalatorului după utilizare
Se aruncă fiecare inhalator după ce au fost utilizate toate capsulele. Pacientul trebuie să întrebe farmacistul cum se aruncă inhalatoarele.