

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xoterna Breezhaler 85 micrograme/43 micrograme capsule cu pulbere de inhalat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține maleat de indacaterol 143 micrograme, echivalent cu indacaterol 110 micrograme și bromură de glicopiriniu 63 micrograme, echivalent cu glicopiriniu 50 micrograme.

Fiecare doză eliberată (doza care iese prin piesa bucală a inhalatorului) conține maleat de indacaterol 110 micrograme, echivalent cu indacaterol 85 micrograme și bromură de glicopiriniu 54 micrograme, echivalent cu glicopiriniu 43 micrograme.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză 23,5 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu pulbere de inhalat (pulbere de inhalat)

Capsule cu capac transparent, de culoare galbenă și corp transparent, incolor, conținând o pulbere albă până la aproape albă, cu codul „IGP110.50” inscripționat cu cerneală albastră sub două linii albastre pe corpul capsulei și cu logo-ul companiei () inscripționat cu cerneală neagră pe capac.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xoterna Breezhaler este indicat în tratamentul bronhodilatator de întreținere pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată constă în inhalarea conținutului unei capsule, o dată pe zi, utilizând inhalatorul Xoterna Breezhaler.

Se recomandă administrarea zilnică a Xoterna Breezhaler, în același moment a zilei. Dacă se omite administrarea unei doze, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil, în aceeași zi. Pacienților trebuie să li se recomande să nu utilizeze mai mult de o doză pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Xoterna Breezhaler poate fi utilizat în doza recomandată la pacienții vârstnici (cu vârsta de 75 de ani și peste această vârstă).

Insuficiență renală

Xoterna Breezhaler poate fi utilizat în doza recomandată la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal care

necesită dializă, acesta trebuie utilizat numai dacă beneficiul depășește posibilul risc (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Xoterna Breezhaler poate fi utilizat la doza recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată. Nu sunt disponibile date privind utilizarea Xoterna Breezhaler la pacienții cu insuficiență hepatică severă, prin urmare, se recomandă precauție la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Xoterna Breezhaler nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) în indicația BPOC. Siguranța și eficacitatea Xoterna Breezhaler la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Numai pentru administrare inhalatorie. Capsulele nu trebuie ingerate. Trebuie utilizat inhalatorul furnizat cu fiecare prescripție nouă.

Capsulele trebuie administrate numai cu ajutorul inhalatorului Xoterna Breezhaler (vezi pct. 6.6).

Pacienții trebuie instruiți cu privire la modul corect de administrare a medicamentului. Pacienții care nu prezintă o ameliorare a respirației trebuie întrebați dacă utilizează medicamentul pe cale orală în loc să-l administreze pe cale inhalatorie.

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Xoterna Breezhaler nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care conțin alți agoniști beta-adrenergici cu acțiune de lungă durată sau antagoniști muscarinici cu acțiune de lungă durată, adică grupele farmacoterapeutice cărora le aparțin substanțele active din compoziția Xoterna Breezhaler (vezi pct. 4.5).

Astm bronșic

Xoterna Breezhaler nu trebuie utilizat în tratamentul astmului bronșic, din cauza lipsei datelor privind această indicație.

Agoniștii beta₂-adrenergici cu acțiune de lungă durată pot determina creșterea riscului de apariție a reacțiilor adverse grave asociate astmului bronșic, inclusiv decese asociate astmului bronșic, când sunt utilizați în tratamentul astmului bronșic.

A nu se utiliza în fază acută

Xoterna Breezhaler nu este indicat pentru tratamentul inițial al episoadelor acute de bronhospasm.

Hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate imediate după administrarea de indacaterol sau glicopironiū, care sunt substanțele active din compoziția Xoterna Breezhaler. Dacă apar semne care sugerează reacții alergice, mai ales angioedem (dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupții cutanate tranzitorii, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie instituit tratament alternativ.

Bronhospasm paradoxal

Administrarea Xoterna Breezhaler poate determina bronhospasm paradoxal, care poate fi letal. În acest caz, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie instituit tratament alternativ.

Efecte anticolinergice asociate administrării de glicopironiu

Glaucom cu unghi închis

Nu sunt disponibile date la pacienții cu glaucom cu unghi închis, prin urmare, Xoterna Breezhaler trebuie administrat cu precauție la acești pacienți.

Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele glaucomului cu unghi închis și trebuie să întrerupă administrarea Xoterna Breezhaler dacă prezintă oricare dintre aceste semne sau simptome.

Retenție urinară

Nu sunt disponibile date la pacienții cu retenție urinară, prin urmare, Xoterna Breezhaler trebuie administrat cu precauție la acești pacienți.

Pacienții cu insuficiență renală severă

O creștere medie moderată a expunerii sistemice totale (ASC_{final}) la glicopironiu de până la 1,4 ori a fost observată la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată și de până la 2,2 ori la pacienți cu insuficiență renală severă și boală renală în stadiu terminal. La pacienții cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară estimată sub 30 ml/min și 1,73 m²), inclusiv la cei cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă, Xoterna Breezhaler trebuie utilizat numai dacă beneficiul anticipat depășește riscul posibil (vezi pct. 5.2). Acești pacienți trebuie monitorizați strict pentru depistarea posibilelor reacții adverse.

Efecte cardiovasculare

Xoterna Breezhaler trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (boală arterială coronariană, infarct miocardic acut, aritmii cardiace, hipertensiune arterială).

La unii pacienți, agonistii beta₂-adrenergici pot avea un efect cardiovascular semnificativ clinic, evaluat prin creșterea alurii ventriculare, tensiunii arteriale și/sau agravarea simptomelor. Dacă apar astfel de efecte la administrarea acestui medicament, tratamentul trebuie întrerupt. În plus, s-a raportat că agonistii beta-adrenergici produc modificări ale electrocardiografei (ECG), cum sunt aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT și subdenivelarea segmentului ST, deși semnificația clinică a acestor observații nu este cunoscută. Prin urmare, agonistii beta₂-adrenergici cu acțiune de lungă durată (LABA) sau medicamente care conțin LABA, cum este Xoterna Breezhaler, trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu prelungire cunoscută sau suspectată a intervalului QT sau tratați cu medicamente care modifică intervalul QT.

Pacienții cu boală cardiacă ischemică instabilă, insuficiență ventriculară stângă, antecedente de infarct miocardic, aritmii (exclusiv fibrilații atriale stabile cronice), antecedente de sindrom de interval QT prelungit sau al căror QTc (metoda Fridericia) a fost prelungit (>450 ms) au fost excluși din studiile clinice și, prin urmare, nu există experiență la aceste grupe de pacienți. Xoterna Breezhaler trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți.

Hipokaliemie

Agonistii beta₂-adrenergici pot determina hipokaliemie semnificativă la unii pacienți, care poate determina reacții adverse cardiovasculare. De regulă, scăderea concentrației plasmatice a potasiului este tranzitorie și nu necesită administrarea de săruri de potasiu. La pacienții cu BPOC severă, hipokaliemia poate fi potențată de hipoxie și de tratamentul concomitent, care pot crește susceptibilitatea la aritmii cardiace (vezi pct. 4.5).

În cadrul studiilor clinice cu Xoterna Breezhaler administrat în doza terapeutică recomandată, nu au fost observate efecte relevante din punct de vedere clinic ale hipokaliemiei (vezi pct. 5.1).

Hiperglicemie

Inhalarea de doze mari de agoniști beta₂-adrenergici poate determina creșterea glicemiei. După începerea tratamentului cu Xoterna Breezhaler, glicemia trebuie monitorizată mai atent la pacienții cu diabet zaharat.

În timpul studiilor clinice de lungă durată, mai mulți pacienți cărora li se administra Xoterna Breezhaler în doza recomandată au prezentat modificări semnificative clinic ale glicemiei (4,9%), comparativ cu cei la care se administra placebo (2,7%). Xoterna Breezhaler nu a fost studiat la pacienții cu diabet zaharat care nu era bine controlat terapeutic, prin urmare, se recomandă utilizarea cu precauție și monitorizarea adecvată.

Tulburări generale

Xoterna Breezhaler trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu tulburări convulsivante sau tireotoxicoză și la pacienții care răspund în mod neobișnuit la tratamentul cu agoniști beta₂-adrenergici.

Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă pe cale inhalatorie de indacaterol și glicopiriniu nu a influențat farmacocinetica niciuneia dintre substanțele active, la atingerea stării de echilibru a ambelor substanțe active.

Nu au fost efectuate studii specifice cu Xoterna Breezhaler privind interacțiunile. Informațiile privind posibilele interacțiuni se bazează pe posibilele interacțiuni ale fiecăreia dintre cele două substanțe active.

Utilizare concomitentă nerecomandată

Blocante beta-adrenergice

Blocantele beta-adrenergice pot reduce sau antagoniza efectul agoniștilor beta₂-adrenergici. Ca urmare, Xoterna Breezhaler nu trebuie administrat concomitent cu blocante beta-adrenergice (incluzând picături oftalmice), decât dacă este absolut necesar. Dacă este necesar, este de preferat administrarea de blocante beta-adrenergice cardioselective, deși acestea trebuie utilizate cu precauție.

Anticolinergice

Administrarea concomitentă a Xoterna Breezhaler cu alte medicamente conținând substanțe anticolinergice nu a fost studiată, prin urmare, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Medicamente simpatomimetice

Administrarea concomitentă a altor medicamente simpatomimetice (în monoterapie sau ca parte a unei terapii asociate) poate potența reacțiile adverse la indacaterol (vezi pct. 4.4).

Precauție necesară la administrarea concomitentă

Tratament hipokaliemiant

Administrarea concomitentă a tratamentului hipokaliemiant cu derivați de metilxantină, corticosteroizi sau diuretice care nu economisesc potasiu poate potența posibilul efect hipokaliemiant al agoniștilor beta₂-adrenergici și, ca urmare, aceste medicamente trebuie utilizate cu precauție (vezi pct. 4.4).

A se avea în vedere la administrarea concomitentă

Interacțiuni metabolice și pe bază de transportator

Inhibarea factorilor-cheie care contribuie la clearance-ul indacaterolului, CYP3A4 și glicoproteina P (gp-P), crește expunerea sistemică la indacaterol până la de două ori. Amploarea creșterilor expunerii determinată de interacțiuni nu ridică probleme legate de siguranță, dată fiind experiența privind siguranța tratamentului cu indacaterol în studii clinice cu durată de până la un an, cu administrarea de doze de până la de două ori mai mari decât doza terapeutică maximă recomandată de indacaterol.

Cimetidina sau alți inhibitori ai transportului de cationi organici

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Xoterna Breezhaler la gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice nocive directe sau indirecte asupra funcției de reproducere la expuneri clinic relevante (vezi pct. 5.3).

Indacaterol poate inhiba travaliul, din cauza efectului relaxant asupra mușchiului neted uterin. Prin urmare, Xoterna Breezhaler trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul anticipat pentru pacientă justifică posibilul risc asupra fătului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă indacaterolul, glicopironiul și metaboliții acestora se excretă în laptele uman. Datele farmacocinetice/toxicologice au evidențiat eliminarea indacaterolului, glicopironiului și a metaboliților lor în laptele femelelor de șobolan care alăptau. Administrarea Xoterna Breezhaler la femeile care alăptează trebuie avută în vedere numai dacă beneficiul anticipat al mamei este mai mare decât orice posibil risc asupra copilului (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și alte date provenite de la animale nu au indicat o problemă privind fertilitatea, atât la masculi, cât și la femele.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Acest medicament nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, apariția amețelilor poate influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Prezentarea profilului de siguranță se bazează pe experiența privind administrarea Xoterna Breezhaler și utilizarea în monoterapie a substanțelor active.

Rezumatul profilului de siguranță

Experiența privind Xoterna Breezhaler referitoare la siguranță a constat în expunerea pe o perioadă de până la 15 luni, la doza terapeutică recomandată.

Xoterna Breezhaler a determinat reacții adverse similare celor observate în cazul utilizării în monoterapie a substanțelor active din compoziția sa. Deoarece conține indacaterol și glicopiriniu, se poate anticipa că tipul și severitatea reacțiilor adverse asociate cu fiecare dintre aceste substanțe active pot fi valabile și pentru combinație.

Profilul de siguranță este caracterizat prin simptome tipice anticolinergice și beta-adrenergice asociate substanțelor active individuale ale combinației. Alte reacții adverse foarte frecvente asociate cu administrarea medicamentului (minimum 3% dintre pacienți tratați cu Xoterna Breezhaler și, de asemenea, la o valoare mai mare decât în cazul administrării de placebo) au fost tuse, rinofaringită și cefalee.

Rezumat sub formă de tabel al reacțiilor adverse observate

Reacțiile adverse identificate în timpul studiilor clinice și din raportările de după punerea pe piață sunt enumerate conform bazei de date MedDRA, clasificate pe aparate, sisteme și organe (Tabelul 1). În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, cele mai frecvente reacții fiind menționate primele. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței. În plus, categoria corespunzătoare de frecvență pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 Reacții adverse

Reacții adverse	Categoria de frecvență
Infecții și infestări	
Infecții ale căilor respiratorii superioare	Foarte frecvente
Rinofaringită	Frecvente
Infecție a căilor urinare	Frecvente
Sinuzită	Frecvente
Rinită	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	
Hipersensibilitate	Frecvente
Angioedem ²	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	
Hiperglicemie și diabet zaharat	Frecvente
Tulburări psihice	
Insomnie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	
Amețeli	Frecvente
Cefalee	Frecvente
Parestezii	Rare
Tulburări oculare	
Glaucom ¹	Mai puțin frecvente

Tulburări cardiace	
Cardiopatie ischemică	Mai puțin frecvente
Fibrilații atriale	Mai puțin frecvente
Tahicardie	Mai puțin frecvente
Palpitații	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Tuse	Frecvente
Durere faringo-laringiană, inclusiv iritație la nivelul gâtului	Frecvente
Bronhospasm paradoxal	Mai puțin frecvente
Disfonie ²	Mai puțin frecvente
Epistaxis	Mai puțin frecvente
Tulburări gastrointestinale	
Dispepsie	Frecvente
Carii dentare	Frecvente
Gastroenterită	Mai puțin frecvente
Xerostomie	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Prurit/erupții cutanate tranzitorii	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Durere musculoscheletică	Mai puțin frecvente
Spasm muscular	Mai puțin frecvente
Mialgie	Mai puțin frecvente
Durere la nivelul extremităților	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Obstrucție la nivelul vezicii urinare și retenție urinară	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Febră ¹	Frecvente
Durere toracică	Frecvente
Edem periferic	Mai puțin frecvente
Fatigabilitate	Mai puțin frecvente

¹ Reacție adversă observată la administrarea Xoterna Breezhaler, dar nu și la administrarea substanțelor active individuale.

² Raportări provenite din experiența de după punerea pe piață; cu toate acestea, frecvențele au fost calculate pe baza datelor din studiile clinice.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tusea a fost frecventă, dar, de regulă, de intensitate redusă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există informații privind supradozajul cu Xoterna Breezhaler relevant din punct de vedere clinic.

Supradozajul cu indacaterol poate să determine accentuarea efectelor tipice ale stimulantelelor beta₂-adrenergice, și anume tahicardie, tremor, palpitații, cefalee, greață, vărsături, somnolență, aritmii ventriculare, acidoză metabolică, hipokaliemie și hiperglicemie sau ar putea să inducă efecte anticolinergice, și anume presiune intraoculară crescută (care determină durere, tulburări de vedere sau

înroșire a ochilor), constipație sau dificultăți de eliminare a scaunului. Se recomandă tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. În cazurile grave, pacienții trebuie spitalizați. Poate fi avută în vedere utilizarea beta-blocanților cardioselectivi pentru tratamentul efectelor beta₂-adrenergice, dar numai sub supravegherea unui medic și cu maximă precauție, deoarece utilizarea blocanților beta-adrenergici poate determina bronhospasm.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii, adrenergice în combinație cu anticolinergice, codul ATC: R03AL04

Mecanism de acțiune

Xoterna Breezhaler

În cazul în care indacaterolul și glicopironiul sunt administrate în combinație, în Xoterna Breezhaler, acestea asigură o eficacitate suplimentară datorită modurilor lor diferite de acțiune care țintesc diverși receptori și căi de inducere a relaxării musculaturii netede. Datorită densității diferite a beta₂-adrenoceptorilor și M3-receptorilor în căile respiratorii centrale, comparativ cu cele periferice, beta₂-agoniștii ar trebui să fie mai eficace în relaxarea căilor respiratorii periferice, în timp ce o substanță cu acțiune anticolinergică poate fi mai eficace la nivelul căilor respiratorii centrale. Astfel, pentru dilatarea căilor respiratorii atât a celor periferice, cât și a celor centrale de la nivelul plămânilor, poate fi benefică o combinație între un agonist beta₂-adrenergic și un antagonist muscarinic.

Indacaterol

Indacaterolul este un agonist beta₂-adrenergic cu acțiune de lungă durată, cu administrare o dată pe zi. Efectele farmacologice ale agoniştilor receptorilor beta₂-adrenergici, inclusiv indacaterol, pot fi atribuite, cel puțin parțial, stimulării adenilciclazei intracelulare, enzima care catalizează conversia adenzin trifosfatului (ATP) în 3', 5'-adenozinmonofosfat ciclic (AMP ciclic). Creșterea concentrației AMP-ului ciclic duce la relaxarea mușchiului neted bronșic. Studiile *in vitro* au arătat că indacaterolul are o activitate agonistă mult mai mare pentru receptorii beta₂, comparativ cu receptorii beta₁ și receptorii beta₃.

Atunci când este administrat inhalator, indacaterolul acționează local la nivelul plămânului, ca bronhodilatator. Indacaterolul este un agonist parțial al receptorului uman beta₂-adrenergic, cu potență nanomolară.

Deși receptorii beta₂-adrenergici sunt receptori adrenergici predominanți la nivelul mușchiului neted bronșic, iar receptorii beta₁-adrenergici sunt receptori predominanți la nivelul inimii, există și receptori beta₂-adrenergici la nivelul inimii, reprezentând 10-50% din totalul receptorilor adrenergici. Prezența lor la nivelul cordului crește posibilitatea efectelor cardiace, chiar și a celor determinate de agoniştii beta₂-adrenergici cu selectivitate înaltă.

Glicopironiul

Glicopironiul este un antagonist al receptorilor muscarinici (anticolinergic) cu acțiune de lungă durată, administrat inhalator o dată pe zi, indicat în tratamentul bronhodilatator de întreținere al BPOC. Nervii parasimpatici sunt calea nervoasă majoră care determină bronhoconstricție la nivelul tractului respirator, iar tonusul colinergic este parametrul cheie reversibil al obstrucției respiratorii în BPOC. Glicopironiul acționează prin blocarea acțiunii bronhoconstrictoare a acetilcolinei asupra celulelor musculare netede respiratorii, dilatând astfel căile respiratorii.

Bromura de glicopironiul este un antagonist al receptorilor muscarinici, cu afinitate mare. S-a demonstrat prin studiile cu radioliganzi o selectivitate pentru receptorii umani M3 de patru ori mai mare, comparativ cu cea pentru receptorii umani M2.

Efecte farmacodinamice

Combinatia de indacaterol și glicopiriniu din compoziția Xoterna Breezhaler a evidențiat o acțiune rapidă, în interval de 5 minute după administrarea dozei. Efectul rămâne constant pe întregul interval dintre administrarea dozelor, de 24 ore.

Efectul bronhodilatator mediu derivat din seria de măsurători VEMS într-un interval de 24 ore a fost de 320 ml, după un tratament de 26 săptămâni. Efectul a fost semnificativ mai mare la administrarea Xoterna Breezhaler, comparativ cu administrarea în monoterapie de indacaterol, glicopiriniu sau tiotropium (diferență de 110 ml, pentru fiecare comparație).

Nu a existat nicio dovadă a apariției tahifilaxiei ca urmare a efectului Xoterna Breezhaler în timp, comparativ cu placebo sau substanțele active administrate în monoterapie.

Efecte asupra frecvenței cardiace

Efectele asupra frecvenței cardiace la voluntari sănătoși au fost investigate după administrarea unei doze unice, echivalentă cu de patru ori doza terapeutică recomandată de Xoterna Breezhaler; doza unică a fost administrată în patru prize, fiecare la interval de o oră și efectele au fost comparate cu efectele placebo, indacaterolului, glicopironiului și salmeterolului.

Cea mai mare creștere a frecvenței cardiace în timp, comparativ cu placebo, a fost de +5,69 bătăi pe minut (Î 90%, [2,71, 8,66]), cea mai mare scădere a fost de -2,51 bătăi pe minut (Î 90%, [-5,48, 0,47]). Per total, efectul asupra frecvenței cardiace în timp nu a evidențiat un efect farmacodinamic constant al Xoterna Breezhaler.

A fost investigată frecvența cardiacă la pacienții cu BPOC, în cazul în care s-au utilizat doze mai mari decât cele recomandate. Nu au existat efecte relevante ale Xoterna Breezhaler asupra frecvenței cardiace medii într-un interval de 24 ore și frecvența cardiacă a fost evaluată la 30 minute, 4 ore și 24 ore.

Intervalul QT

Un studiu aprofundat al QT (TQT) efectuat la voluntari sănătoși, cu doze mari de indacaterol administrat inhalator (până la de două ori doza terapeutică maximă recomandată) nu a demonstrat un efect relevant din punct de vedere clinic asupra intervalului QT. În mod similar, pentru glicopiriniu, nu s-a observat nicio prelungire a intervalului QT în cadrul unui studiu TQT, după administrarea inhalatorie a unei doze echivalente cu de 8 ori doza terapeutică recomandată.

Efectele Xoterna Breezhaler asupra intervalului QTc au fost investigate la voluntari sănătoși, după administrarea inhalatorie de Xoterna Breezhaler în doză de până la 4 ori mai mare decât doza terapeutică recomandată, utilizată în patru prize, fiecare la interval de o oră. Cea mai mare diferență în ce privește timpul, comparativ cu placebo, a fost de 4,62 ms (Î 90%, 0,40, 8,85 ms), cea mai mare scădere în ce privește timpul a fost de -2,71 ms (Î 90% -6,97, 1,54 ms), indicând faptul că Xoterna Breezhaler nu a avut un impact relevant asupra intervalului QT, așa cum se anticipa după proprietățile substanțelor active din compoziția sa.

La pacienții cu BPOC, administrarea de Xoterna Breezhaler în doze mai mari decât cele recomandate, cuprinse între 116 micrograme/86 micrograme și 464 micrograme/86 micrograme, a evidențiat un procent mai mare de pacienți cu creșteri ale QTcF, comparativ cu valoarea inițială, între 30 ms și 60 ms (variind între 16, valoarea inițială și 21,6% comparativ cu 1,9% pentru placebo), cu toate acestea, nu au existat creșteri ale QTcF >60 ms, comparativ cu valoarea inițială. Administrarea celei mai mari doze de Xoterna Breezhaler de 464 micrograme/86 micrograme a evidențiat, de asemenea, un procent mai mare al valorilor QTcF absolute >450 ms (12,2%, comparativ cu 5,7% pentru placebo).

Concentrație plasmatică de potasiu și glicemie

La voluntarii sănătoși, după administrarea unei doze echivalente cu de 4 ori doza terapeutică recomandată de Xoterna Breezhaler, efectul asupra potasemiei a fost foarte mic (diferență maximă -0,14 mmol/l, comparativ cu placebo). Efectul maxim asupra glicemiei a fost de 0,67 mmol/l.

Siguranță și eficacitate clinică

Programul de dezvoltare clinic, de fază III, privind Xoterna Breezhaler a inclus șase studii în care au fost înscrși peste 8000 pacienți: 1) un studiu placebo și activ controlat, cu durata de 26 săptămâni (indacaterol administrat o dată pe zi, glicopiriniu administrat o dată pe zi, tiotropium administrat o dată pe zi, deschis); 2) un studiu activ controlat (fluticazonă/salmeterol, administrate de două ori pe zi), cu durata de 26 săptămâni; 3) un studiu activ controlat (glicopiriniu administrat o dată pe zi, tiotropium administrat o dată pe zi, deschis), cu durata de 64 săptămâni; 4) un studiu placebo controlat, cu durata de 52 săptămâni; 5) un studiu placebo și activ controlat, cu durata de 3 săptămâni (tiotropium administrat o dată pe zi) privind toleranța la efort; și 6) un studiu activ controlat, cu durata de 52 săptămâni (fluticazonă/salmeterol, administrate de două ori pe zi).

În patru dintre aceste studii, au fost înscrși pacienții cu diagnostic clinic de BPOC moderată până la severă. În cadrul studiului cu durata de 64 săptămâni, au fost înscrși pacienții cu diagnostic clinic de BPOC severă până la foarte severă, cu antecedente de ≥ 1 exacerbare BPOC moderată sau severă în anul anterior. În studiul activ controlat, cu durata de 52 săptămâni, au fost înrolați pacienți care au avut BPOC moderată până la foarte severă, cu antecedente de ≥ 1 exacerbare BPOC moderată sau severă în anul anterior.

Efecte asupra funcției pulmonare

Xoterna Breezhaler a evidențiat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere clinic ale funcției pulmonare (măsurate prin volumul de aer expulzat din plămâni în prima secundă, VEMS) într-un număr de studii clinice. În studiile de fază III, efectele bronhodilatatoare au fost observate în interval de 5 minute de la administrarea primei doze și s-au menținut în intervalul dintre administrarea dozelor de 24 ore, începând cu prima doză administrată. Nu a existat nicio atenuare a efectului bronhodilatator în timp.

Intensitatea efectului a fost dependentă de gradul de reversibilitate a limitării fluxului de aer la momentul inițial (testată prin administrarea unui bronhodilatator antagonist muscarinic, cu acțiune de scurtă durată și a unui bronhodilatator beta₂-agonist, cu acțiune de scurtă durată): pacienții cu cel mai mic grad de reversibilitate la valoarea inițială ($<5\%$) au prezentat, în general, un răspuns bronhodilatator mai slab decât pacienții cu grad mai mare de reversibilitate la valoarea inițială ($\geq 5\%$). La 26 săptămâni (momentul evaluării criteriului final principal), Xoterna Breezhaler a determinat creșterea valorilor inițiale VEMS cu 80 ml la pacienții cu un grad mai mic de reversibilitate ($<5\%$) (Xoterna Breezhaler $n=82$; placebo $n=42$) ($p=0,053$) și cu 220 ml la pacienții cu un grad mai mare de reversibilitate la momentul inițial ($\geq 5\%$) (Xoterna Breezhaler $n=392$, placebo $n=190$), comparativ cu placebo ($p<0,001$).

Valorile inițiale și maxime VEMS:

După administrarea dozei de Xoterna Breezhaler VEMS a crescut cu 200 ml, comparativ cu placebo, la momentul evaluării criteriului final principal adică la 26 săptămâni ($p<0,001$) și a evidențiat creșteri semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu brațul de tratament în care s-a administrat fiecare substanță activă în monoterapie (indacaterol și glicopiriniu), precum și cu brațul de tratament în care s-a administrat tiotropium, conform tabelului de mai jos.

VEMS după administrarea dozei (media celor mai mici pătrate) în ziua 1 și săptămâna 26 (momentul evaluării criteriului final principal)

Diferența asociată tratamentului administrat	Ziua 1	Săptămâna 26
Xoterna Breezhaler – placebo	190 ml (p<0,001)	200 ml (p<0,001)
Xoterna Breezhaler – indacaterol	80 ml (p<0,001)	70 ml (p<0,001)
Xoterna Breezhaler – glicopirioniu	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
Xoterna Breezhaler – tiotropium	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

VEMS mediu anterior administrării dozei (media valorilor înregistrate la -45 și -15 minute înainte de utilizarea dozei de dimineață din medicamentul administrat în cadrul studiului) a fost semnificativ din punct de vedere statistic în favoarea Xoterna Breezhaler în săptămâna 26, comparativ cu administrarea de fluticazonă/salmeterol (diferența mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 100 ml, p<0,001), în săptămâna 52 comparativ cu placebo (diferența mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 189 ml, p<0,001) și la toate momentele de evaluare de până în săptămâna 64 comparativ cu glicopirioniu (diferența mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 70-80 ml, p<0,001) și tiotropium (diferența mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 60-80 ml, p<0,001). În studiul activ controlat, cu durata de 52 săptămâni, VEMS mediu anterior administrării dozei a fost statistic semnificativ în favoarea Xoterna Breezhaler, la toate vizitele, până în săptămâna 52, comparativ cu fluticazonă/salmeterol (diferența mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 62-86 ml, p<0,001). În săptămâna 26, Xoterna Breezhaler a determinat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a VEMS maxim, comparativ cu placebo, în primele 4 ore de la administrarea dozei (diferența mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 330 ml) (p<0,001).

ASC VEMS:

După administrarea dozei, Xoterna Breezhaler a determinat creșterea ASC₀₋₁₂ VEMS (criteriu final principal) cu 140 ml, valoare evaluată în săptămâna 26 (p<0,001), comparativ cu administrarea de fluticazonă/salmeterol.

Rezultate pentru simptomatologie

Dispnee:

Xoterna Breezhaler a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a dispneei, evaluate conform Indicelui Temporal al Dispneei (ITD); acesta a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a scorului focal ITD în săptămâna 26, comparativ cu placebo (diferența mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 1,09, p<0,001), tiotropium (0,51, p=0,007) și fluticazonă/salmeterol (diferența mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 0,76, p=0,003). Îmbunătățirile comparativ cu indacaterol și glicopirioniu au fost de 0,26, respectiv 0,21.

Un procent mai mare, semnificativ din punct de vedere statistic, de pacienți cărora li s-a administrat Xoterna Breezhaler a prezentat o îmbunătățire de 1 punct sau mai mare a scorului focal ITD în săptămâna 26, comparativ cu placebo (68,1%, respectiv 57,5%, p=0,004). Un procent mai mare de pacienți a demonstrat un răspuns semnificativ din punct de vedere clinic în săptămâna 26, după utilizarea de Xoterna Breezhaler, comparativ cu administrarea de tiotropium (68,1% Xoterna Breezhaler, comparativ cu 59,2% tiotropium, p=0,016) și cu administrarea de fluticazonă/salmeterol (65,1% Xoterna Breezhaler, comparativ cu 55,5% fluticazonă/salmeterol, p=0,088).

Calitatea vieții din punctul de vedere al sănătății:

Xoterna Breezhaler a evidențiat, de asemenea, un efect semnificativ din punct de vedere statistic asupra calității vieții, din punctul de vedere al sănătății, măsurat cu ajutorul St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), așa cum este evidențiat printr-o scădere a scorului total SGRQ în săptămâna 26, comparativ cu placebo (diferența mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului -3,01, p=0,002) și tiotropium (diferența mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului -2,13, p=0,009), iar reducerile comparativ cu indacaterol și glicopirioniu au fost de -1,09, respectiv -1,18. În săptămâna 64, reducerea comparativ cu tiotropium a fost semnificativă din punct de vedere statistic (diferența mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului -2,69, p<0,001). În

săptămâna 52, scăderea comparativ cu fluticazonă/salmeterol a fost semnificativă din punct de vedere statistic (diferența mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului -1,3, $p=0,003$).

Un procent mai mare de pacienți cărora li s-a administrat Xoterna Breezhaler a răspuns cu o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere clinic a scorului SGRQ (definită ca o scădere a minimum 4 unități față de valoarea inițială) în săptămâna 26, comparativ cu placebo (63,7%, respectiv 56,6%, $p=0,088$) și tiotropium (63,7% Xoterna Breezhaler, comparativ cu 56,4% tiotropium, $p=0,047$), în săptămâna 64, comparativ cu glicopironiul și tiotropium (57,3% Xoterna Breezhaler, comparativ cu 51,8% glicopironiul, $p=0,055$; comparativ cu 50,8% tiotropium, respectiv $p=0,051$) și în săptămâna 52 comparativ cu fluticazonă/salmeterol (49,2% Xoterna Breezhaler comparativ cu 43,7% fluticazonă/salmeterol, risc relativ: 1,30, $p<0,001$).

Activități zilnice

Xoterna Breezhaler a demonstrat o îmbunătățire superioară din punct de vedere statistic, comparativ cu tiotropium, exprimată ca procent de „zile cu capacitate de a efectua activități zilnice, uzuale” într-un interval de 26 săptămâni (diferența mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 8,45%, $p<0,001$). În săptămâna 64, Xoterna Breezhaler a arătat o îmbunătățire numerică superioară glicopironiului (diferența mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 1,95%; $p=0,175$) și o îmbunătățire statistică superioară tiotropiumului (diferența mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 4,96%; $p=0,001$).

Exacerbări ale BPOC

În cadrul unui studiu cu durată de 64 săptămâni, care a comparat Xoterna Breezhaler ($n=729$), glicopironiul ($n=739$) și tiotropium ($n=737$), Xoterna Breezhaler a determinat reducerea ratei anualizate a exacerbărilor BPOC moderate sau severe cu 12% comparativ cu glicopironiul ($p=0,038$) și cu 10% comparativ cu tiotropium ($p=0,096$). Numărul de exacerbări ale BPOC moderate sau severe/pacienți-ani a fost de 0,94 pentru Xoterna Breezhaler (812 evenimente), de 1,07 pentru glicopironiul (900 evenimente) și de 1,06 pentru tiotropium (898 evenimente). De asemenea, Xoterna Breezhaler a redus semnificativ din punct de vedere statistic rata anualizată a tuturor exacerbărilor BPOC (ușoară, moderată sau severă) cu 15% comparativ cu glicopironiul ($p=0,001$) și cu 14% comparativ cu tiotropium ($p=0,002$). Numărul tuturor exacerbărilor BPOC/pacienți-ani a fost de 3,34 pentru Xoterna Breezhaler (2893 evenimente), de 3,92 pentru glicopironiul (3294 evenimente) și de 3,89 pentru tiotropium (3301 evenimente).

În studiul cu durată de 52 săptămâni, care a comparat Xoterna Breezhaler ($n=1675$) și fluticazonă/salmeterol ($n=1679$), tratamentul cu Xoterna Breezhaler a atins criteriul principal de evaluare al studiului de non-inferioritate – rata tuturor exacerbărilor BPOC (ușoare, moderate sau severe), comparativ cu fluticazonă/salmeterol. Numărul tuturor exacerbărilor BPOC/pacienți-ani a fost de 3,59 pentru Xoterna Breezhaler (4531 evenimente) și de 4,03 pentru fluticazonă/salmeterol (4969 evenimente). Xoterna Breezhaler a prezentat, în continuare, superioritate în scăderea ratei anualizate a tuturor exacerbărilor cu 11% comparativ cu fluticazonă/salmeterol ($p=0,003$).

Comparativ cu fluticazonă/salmeterol, Xoterna Breezhaler a scăzut rata anuală a exacerbărilor atât moderate, cât și severe, cu 17% ($p<0,001$), și a exacerbărilor severe (care au necesitat spitalizare) cu 13% (nesemnificativ din punct de vedere statistic, $p=0,231$). Numărul de exacerbări BPOC moderate sau severe/pacienți-ani a fost de 0,98 pentru Xoterna Breezhaler (1265 evenimente) și de 1,19 pentru fluticazonă/salmeterol (1452 evenimente). Xoterna Breezhaler a prelungit timpul până la prima exacerbare moderată sau severă, cu o scădere de 22% a riscului apariției unei exacerbări ($p<0,001$) și a prelungit timpul până la prima exacerbare severă, cu o scădere de 19% a riscului apariției unei exacerbări ($p=0,046$).

Incidența pneumoniei a fost de 3,2% în brațul de tratament în care s-a administrat Xoterna Breezhaler, comparativ cu 4,8% în brațul de tratament în care s-a administrat fluticazonă/salmeterol ($p=0,017$). Timpul până la prima pneumonie a fost prelungit la administrarea Xoterna Breezhaler comparativ cu fluticazonă/salmeterol ($p=0,013$).

În cadrul unui alt studiu care a comparat Xoterna Breezhaler (n=258) și fluticazonă/salmeterol (n=264), timp de 26 săptămâni, numărul de exacerbări BPOC moderate sau severe/pacienți-ani a fost de 0,15, comparativ cu 0,18 (18 evenimente comparativ cu 22 evenimente), respectiv (p=0,512) și numărul tuturor exacerbărilor BPOC/pacienți-ani (ușoară, moderată sau severă) a fost de 0,72, comparativ cu 0,94 (86 evenimente comparativ cu 113 evenimente), respectiv (p=0,098).

Utilizarea medicației de urgență

În decursul a 26 săptămâni, Xoterna Breezhaler a determinat reducerea semnificativă din punct de vedere statistic a utilizării medicației de urgență (salbutamol) cu 0,96 pufuri pe zi (p<0,001) - comparativ cu placebo, cu 0,54 pufuri pe zi (p<0,001) - comparativ cu tiotropium și cu 0,39 pufuri pe zi (p=0,019) - comparativ cu fluticazonă/salmeterol. În decursul a 64 săptămâni, această reducere a fost de 0,76 pufuri pe zi (p<0,001) - comparativ cu tiotropium. Pe durata a 52 săptămâni, Xoterna Breezhaler a scăzut utilizarea medicației de urgență cu 0,25 pufuri, pe zi comparativ cu fluticazonă/salmeterol (p<0,001).

Toleranța la efortul fizic

Xoterna Breezhaler, administrat dimineața, a redus hiperinflația dinamică și a îmbunătățit perioada de timp în care efortul fizic a putut fi susținut, începând cu prima doză. În prima zi de tratament, capacitatea de inspirație în timpul efortului fizic a fost îmbunătățită semnificativ (diferența mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 250 ml, p<0,001) comparativ cu placebo. După trei săptămâni de tratament, îmbunătățirea capacității de inspirație la administrarea Xoterna Breezhaler a fost mai mare (diferența mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 320 ml, p<0,001), iar perioada de susținere a efortului fizic a crescut (diferența mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 59,5 secunde, p=0,006) comparativ cu placebo.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xoterna Breezhaler la toate subgrupele de copii și adolescenți în boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Xoterna Breezhaler

După inhalarea Xoterna Breezhaler, timpul median până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime ale indacaterolului și glicopironiului a fost de aproximativ 15 minute, respectiv 5 minute.

Pe baza datelor *in vitro*, se anticipează ca doza de indacaterol eliberată la nivelul plămânului să fie similară pentru Xoterna Breezhaler și indacaterol în monoterapie. Expunerea la starea de echilibru la indacaterol după inhalarea Xoterna Breezhaler a fost fie similară, fie ușor mai mică decât expunerea sistemică după inhalarea indacaterolului administrat în monoterapie.

După inhalarea Xoterna Breezhaler, biodisponibilitatea absolută a indacaterolului din compoziția Xoterna Breezhaler a fost estimată în intervalul 61-85% din doza eliberată, iar cea a glicopironiului a reprezentat aproximativ 47% din doza eliberată.

La starea de echilibru, expunerea la glicopironiul după inhalarea Xoterna Breezhaler a fost similară expunerii sistemice după inhalarea glicopironiului administrat în monoterapie.

Indacaterol

Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru de indacaterol au fost atinse în 12 până la 15 de zile după administrarea o dată pe zi. Rata medie de acumulare a indacaterolului, și anume ASC, la un interval de administrare a dozelor de 24 ore, în ziua 14 sau ziua 15 comparativ cu ziua 1, s-a situat

între 2,9 până la 3,8 pentru dozele cuprinse între 60 micrograme și 480 micrograme, administrate inhalator o dată pe zi (doza eliberată).

Glicopironiu

La pacienții cu BPOC, starea de echilibru farmacocinetic a glicopironiului a fost atinsă la o săptămână de la începerea tratamentului. Concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru și, prin urmare, concentrația plasmatică a glicopironiului în cazul administrării o dată pe zi a dozei recomandate au fost de 166 picograme/ml, respectiv 8 picograme/ml. Expunerea la glicopironiu la starea de echilibru (ASC pentru intervalul de administrare a dozelor de 24 ore) a fost de 1,4 până la 1,7 mai mare față de cea obținută după administrarea primei doze.

Distribuție

Indacaterol

După administrarea în perfuzie intravenoasă, volumul de distribuție al indacaterolului, în timpul fazei de eliminare terminală, a fost de 2557 litri, indicând o distribuție extensivă. *In vitro*, legarea de proteinele umane serice și plasmatică a fost de aproximativ 95%.

Glicopironiu

După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție al glicopironiului la starea de echilibru a fost de 83 litri, iar volumul de distribuție în faza terminală a fost de 376 litri. Volumul aparent de distribuție în faza terminală după administrarea inhalatorie a fost de aproximativ 20 de ori mai mare, fapt ce reflectă eliminarea mult mai lentă după inhalare. Legarea glicopironiului de proteinele plasmatică umane *in vitro* a fost de 38% până la 41%, la concentrații plasmatică cuprinse între 1 și 10 nanograme/ml.

Metabolizare

Indacaterol

La om, după administrarea orală de indicaterol marcat radioactiv într-un studiu ADME (absorbție, distribuție, 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. Alți metaboliți principali au fost derivații O-glucuronoconjugați fenolici ai indacaterolului și indacaterol hidroxilat. Alți metaboliți identificați au fost un diastereomer al derivatului hidroxilat, un N-glucuronoconjugat al indacaterolului și derivați C- și N-dealchilați.

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

Au fost găsiți metaboliți oxidativi ca urmare a metabolizării prin intermediul izoenzimelor CYP1A1, CYP2D6 și CYP3A4 recombinante. Se conchide că CYP3A4 este izoenzima responsabilă predominant de hidroxilarea indacaterolului. De asemenea, investigațiile *in vitro* au indicat că indacaterolul este un substrat cu afinitate mică pentru pompa de eflux a gp-P.

Glicopironiu

Studii cu privire la metabolizare efectuate *in vitro* au arătat căi metabolice pentru bromura de glicopironiu, comparabile între animale și oameni. S-au observat hidroxilarea, din care rezultă o varietate de metaboliți monohidroxilați și dihidroxilați și hidroliza directă care duce la formarea derivaților acidului carboxilic (M9). *In vivo*, M9 se formează din fracțiunea ingerată a bromurii de glicopironium administrată inhalatoriu. După administrarea inhalatorie repetată, în urina umană s-au regăsit glucuronoconjugații și/sau sulfoconjugații glicopironiumului, în proporție de aproximativ 3% din doză administrată.

Numeroase izoenzime CYP contribuie la metabolizarea oxidativă a glicopironiului. Inhibarea sau inducerea metabolizării glicopironiului este puțin probabil să ducă la o modificare relevantă a expunerii sistemice la substanța activă.

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 și a transportorilor de absorbție OCT1 sau OCT2. Studiile de inducție enzimatică efectuate *in vitro* nu au arătat o inducție relevantă din punct de vedere clinic a bromurii de glicopironiu pentru izoenzimele citocromului P450 testate, sau pentru UGT1A1 și transportorii MDR1 și MRP2.

Eliminare

Indacaterol

În studiile clinice, cantitatea de indacaterol excretată nemodificată prin urină a fost, în general, mai mică de 2,5% din doza eliberată. Clearance-ul renal al indacaterolului a fost, în medie, între 0,46 și 1,20 litri/oră. Comparativ cu clearance-ul plasmatic al indacaterolului de 23,3 litri/oră, este evident că clearance-ul renal are un rol minor (aproximativ 2 până la 5% din clearance-ul sistemic) în eliminarea indacaterolului disponibil sistemic.

La om, într-un studiu ADME, indacaterolul administrat oral a fost excretat prin materiile fecale, în primul rând ca substanță nemodificată (54% din doză) și, într-o măsură mai mică, sub formă de metaboliți hidroxilați ai indacaterolului (23% din doză).

Concentrațiile plasmatice ale indacaterolului au scăzut multifazic, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu variind între 45,5 până la 126 ore. Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică, calculat din acumularea indacaterolului după administrarea de doze repetate, a variat între 40 și 52 ore, ceea ce este conform cu timpul observat de aproximativ 12-15 zile până la atingerea stării de echilibru.

Glicopironi

După administrarea intravenoasă de bromură de glicopironi marcată cu [³H], excreția urinară medie a markerului radioactiv la 48 ore a reprezentat 85% din doză. Un rest de 5% a fost identificat în bilă.

Eliminarea renală a medicamentului nemetabolizat reprezintă între 60 și 70% din totalul clearance-ului glicopironiului disponibil sistemic, în timp ce clearance-ul non-renal este cuprins între 30 și 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 după administrarea inhalatorie a fost cuprins între 17,4 și 24,4 litri/oră. Secreția tubulară activă contribuie la eliminarea renală a glicopironiului. Un procent de până la 23% din doza eliberată a fost regăsit în urină, sub formă de medicament nemetabolizat.

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

Liniaritate/Non-liniaritate

Indacaterol

Expunerea sistemică la indacaterol a crescut proporțional cu doza (eliberată) (120 micrograme până la 480 micrograme).

Glicopironiu

La pacienții cu BPOC, atât expunerea sistemică, cât și excreția urinară totală a glicopironiului la starea de echilibru farmacocinetic au crescut proporțional cu doza, la administrarea de doze din intervalul de doze terapeutice cuprinse între 44 și 176 micrograme.

Grupe speciale de pacienți

Xoterna Breezhaler

După administrarea inhalatorie de Xoterna Breezhaler, a analiză farmacocinetică populațională a datelor privind pacienții cu BPOC nu a indicat niciun efect semnificativ al vârstei, sexului și greutateii corporale din care s-a scăzut greutatea țesutului adipos asupra expunerii sistemice la indacaterol și glicopironiu. Greutatea corporală din care s-a scăzut greutatea țesutului adipos (care este calculată pe baza greutateii corporale și înălțimii) a fost identificată ca și covariantă. S-a observat o corelație negativă între expunerea sistemică și greutatea corporală din care s-a scăzut greutatea țesutului adipos (sau greutatea corporală); cu toate acestea, nu se recomandă ajustarea dozei din cauza măsurii modificării sau a preciziei predictive a greutateii corporale din care s-a scăzut greutatea țesutului adipos.

După administrarea inhalatorie de Xoterna Breezhaler, fumatul și valoarea VEMS la momentul inițial nu au avut niciun efect aparent asupra expunerii sistemice la indacaterol și glicopironiu după inhalarea Xoterna Breezhaler.

Indacaterol

O analiză farmacocinetică populațională a arătat că nu există niciun efect relevant clinic legat de vârstă (adulți cu vârsta până la 88 de ani), sex, greutate (32-168 kg) sau rasă asupra farmacocineticii indacaterolului. Aceasta nu a sugerat nicio diferență între subgrupele etnice ale acestei populații.

Glicopironiu

O analiză farmacocinetică populațională a datelor provenite de la pacienții cu BPOC a identificat greutatea și vârsta ca factori care contribuie la variabilitatea inter-pacienți a expunerii sistemice. La doza recomandată, glicopironiu poate fi administrat în siguranță la toate categoriile de vârstă și greutate.

Sexul, fumatul și valoarea VEMS la momentul inițial nu au efecte evidente asupra expunerii sistemice.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Xoterna Breezhaler:

Pe baza caracteristicilor clinice farmacocinetice ale substanțelor active administrate în monoterapie, Xoterna Breezhaler poate fi utilizat la doza recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară și moderată. Nu există date disponibile la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Indacaterol:

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată nu au prezentat modificări relevante ale C_{max} sau ASC ale indacaterolului și nici legarea de proteinele plasmatică nu a diferit între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și subiecții sănătoși. Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Glicopironiu:

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienți cu insuficiență hepatică. Glicopironiu este eliminat din circulația sistemică, în principal, prin excreție renală. Tulburările metabolizării hepatice a glicopironiului nu se consideră că ar avea ca rezultat o creștere relevantă din punct de vedere clinic a expunerii sistemice.

Pacienți cu insuficiență renală

Xoterna Breezhaler:

Pe baza caracteristicilor clinice farmacocinetice ale substanțelor active administrate în monoterapie, Xoterna Breezhaler poate fi utilizat la doza recomandată la pacienții cu insuficiență renală ușoară până

la moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală terminală care necesită dializă, Xoterna Breezhaler trebuie utilizat numai dacă beneficiul anticipat depășește riscul potențial.

Indacaterol:

Datorită contribuției foarte mici a eliminării urinare din volumul total excretat de organism, nu a fost efectuat un studiu la pacienți cu insuficiență renală.

Glicopiróniu:

Insuficiența renală are impact asupra expunerii sistemice la bromură de glicopiróniu. O creștere medie moderată a expunerii sistemice totale (ASC_{final}) de până la 1,4 ori a fost înregistrată la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, iar la pacienții cu insuficiență renală severă și boli renale în stadiul terminal creșterea ASC_{final} a fost de până la 2,2 ori. La pacienții cu BPOC și insuficiență renală ușoară până la moderată (rată de filtrare glomerulară estimată $RFG \geq 30$ ml/min și $1,73 m^2$) bromura de glicopiróniu poate fi administrată la dozele recomandate.

Rasă și etnie

Xoterna Breezhaler:

Nu au existat diferențe majore ale expunerii totale sistemice (ASC) pentru ambele substanțe active, între pacienți japonezi și caucazieni. Sunt disponibile date farmacocinetice insuficiente în ce privește ale etniei sau rase.

Indacaterol:

Nu a fost identificată nicio diferență între subgrupuri etnice. La populația aparținând rasei negre, experiența disponibilă privind tratamentul este limitată.

Glicopiróniu:

Nu există diferențe majore în ceea ce privește valoarea expunerii sistemice totale (ASC) între subiecții japonezi și cei caucazieni. Nu există date farmacocinetice suficiente pentru alte etniei sau rase.

5.3 Date preclinice de siguranță

Xoterna Breezhaler

Studiile preclinice au inclus evaluări farmacologice de siguranță *in vitro* și *in vivo*, studii privind toxicitatea după doze repetate administrate pe cale inhalatorie la șobolan și câine și un studiu privind dezvoltarea embriofetală efectuat la șobolan.

A fost evidențiată creșterea frecvenței cardiace la câine, la administrarea tuturor dozelor de Xoterna Breezhaler și a fiecărei substanțe active utilizate în monoterapie. Efectele asupra frecvenței cardiace în cazul utilizării Xoterna Breezhaler au fost crescute ca intensitate și durată, comparativ cu modificările observate pentru fiecare substanță activă administrată în monoterapie, înregistrându-se un răspuns suplimentar. De asemenea, a fost evidentă scurtarea intervalului electrocardiografic și scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice. La câine, indacaterolul administrat în monoterapie sau în compoziția Xoterna Breezhaler a determinat leziuni miocardice cu o incidență și severitate similare. Pentru leziunile miocardice, expunerile sistemice (ASC) la valori de doze la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) au fost de 64 și 59 ori mai mari decât cele obținute la om, pentru fiecare substanță activă în parte.

Pentru Xoterna Breezhaler nu au fost observate efecte embrionare sau fetale, la orice valoare de doză administrată în timpul unui studiu de dezvoltare embriofetală efectuat la șobolan. Expunerile sistemice (ASC) la valori de doze la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) au fost de 79- și 126 ori mai mari decât cele obținute la om, pentru indacaterol respectiv, glicopiróniu.

Indacaterol

La câini, efectele asupra sistemului cardiovascular atribuite proprietăților beta₂-agoniste ale indacaterolului au inclus tahicardie, aritmii și leziuni miocardice. La rozătoare, s-a observat iritabilitate ușoară la nivelul cavității nazale și laringelui. Toate aceste observații au fost înregistrate la expuneri semnificativ mai mari decât cele anticipate la om.

Deși indacaterolul nu a afectat capacitatea generală de reproducere în cadrul unui studiu privind fertilitatea efectuat la șobolani, s-a observat o scădere a numărului de descendente F₁ gestante în studiul efectuat la șobolani în faza de peridezvoltare și postdezvoltare, la o expunere de 14 ori mai mare decât cea obținută la oamenii tratați cu indacaterol. Indacaterolul și metaboliții săi trec rapid în laptele femelelor de șobolan gestante. Indacaterolul nu a fost embriotoxic sau teratogen la șobolani sau iepuri.

Studiile de genotoxicitate nu au arătat potențial mutagen sau clastogen. Carcinogenitatea a fost evaluată într-un studiu efectuat la șobolani, cu durată de doi ani, și într-un studiu transgenic efectuat la șoarece, cu durată de șase luni. Creșterea incidențelor de leiomiom ovarian benign și hiperplazie focală a mușchiului neted ovarian la șobolani au fost conforme cu datele similare raportate pentru alți agoniști beta₂-adrenergici. Nu au fost observate dovezi de carcinogenitate la șoareci. În aceste studii, expunerile sistemice (ASC) la șobolani și șoareci, la valori de doze la care nu s-au observat reacții adverse, au fost de cel puțin 7 respectiv, 49 de ori mai mari decât cele obținute la om în cazul administrării de indacaterol o dată pe zi, în doza terapeutică maximă recomandată.

Glicopirioniu

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Efectele atribuite proprietăților bromurii de glicopirioniu ca antagonist al receptorilor muscarinici includ creșteri ușoare până la moderate ale frecvenței cardiace la câini, cataractă la șobolan și modificări reversibile asociate cu reducerea secrețiilor glandulare la șobolani și câini. La șobolani au fost observate iritații ușoare sau modificări de adaptabilitate la nivelul tractului respirator. Aceste modificări au apărut la expuneri mult mai mari față de cele anticipate la om.

Glicopirioniul nu a fost teratogen la șobolani sau iepuri după administrarea prin inhalare. Fertilitatea și dezvoltarea prenatală și postnatală nu au fost afectate la șobolani. Bromura de glicopirioniu și metaboliții acesteia nu au traversat bariera placentară în mod semnificativ la femelele de șoarece, iepure și câine gestante. Bromura de glicopirioniu (inclusiv metaboliții) a fost excretată în lapte la șoareci și a atins în lapte concentrații de până la 10 ori mai mari față de concentrațiile plasmatice măsurate la femelele care alăptează.

Studiile de genotoxicitate nu au demonstrat potențial mutagen sau clastogen pentru bromura de glicopirioniu. După administrarea orală la șoarecii transgenici și după administrarea prin inhalare la șobolani, studiile de carcinogeneză nu au arătat dovezi de carcinogeneză, la expuneri sistemice (ASC) de 53 ori mai mari la șoareci și de 75 ori mai mari la șobolani, comparativ cu cele atinse după administrarea o dată pe zi a dozei maxime recomandate la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Hipromeloză
Clorură de calciu
Tartrazină (E102)

Cerneală de inscripționare, neagră (capac)

Șelac (E904)
Propilenglicol
Hidroxid de amoniu
Hidroxid de potasiu
Oxid negru de fier (E172)

Cerneală de inscripționare, albastră (corpul capsulei)

Șelac (E904)
Indigo carmin (E132)
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Capsulele trebuie păstrate întotdeauna în blisterul original, pentru a fi protejate de umiditate și trebuie scoase din blister numai imediat înainte de utilizare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Corpul și capacul inhalatorului sunt confecționate din acrilonitril-butadien-stiren, butoanele sunt confecționate din metacrilat de metil acrilonitril-butadien-stiren. Acele și arcurile sunt din oțel inoxidabil.

Blister perforat din PA-Al-PVC/Al pentru eliberarea unei unități dozate. Fiecare blister conține 6 sau 10 capsule.

Ambalaj unic care conține 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 sau 90x1 capsule și 1 inhalator.

Ambalaje colective care conțin 96 (4 ambalaje a câte 24x1) capsule și 4 inhalatoare.

Ambalaje colective care conțin 150 (15 ambalaje a câte 10x1) capsule și 15 inhalatoare.

Ambalaje colective care conțin 150 (25 ambalaje a câte 6x1) capsule și 25 inhalatoare.

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

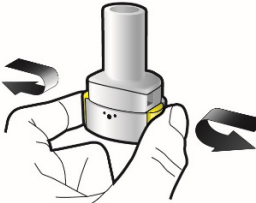
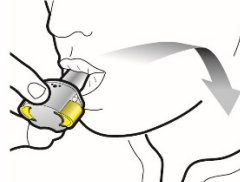
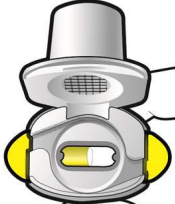
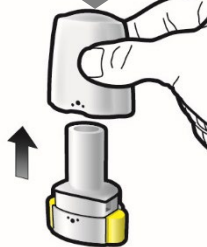
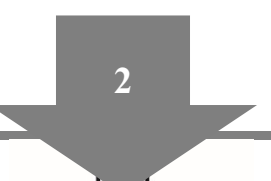
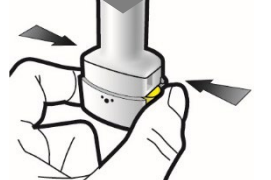
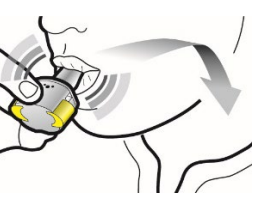
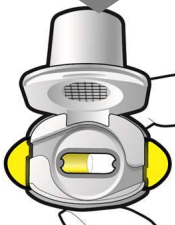
6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

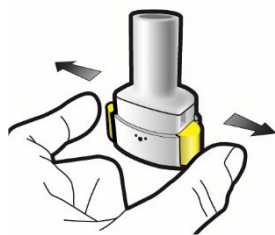
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni de manipulare și utilizare

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

			
Introducere	Perforare și eliberare	Inhalare cu putere	Verificare dacă capsula este goală
  Pasul 1a: Se scoate capacul. 	  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. <u>Se perforează capsula o singură dată.</u>	  Pasul 3a: Se expiră complet. <u>Nu se expiră în inhalator.</u> 	  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 3c.

Pasul 1b:
Se deschide inhalatorul.



Pasul 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.



Pulbere rămasă



Capsulă goală



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.

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.



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



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



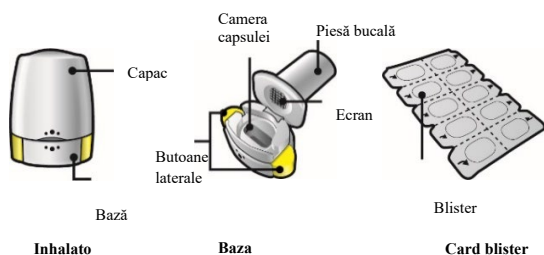
Pasul 1e:
Se închide inhalatorul.

Informații importante

- Xoterna Breezhaler capsule trebuie păstrate numai în blisterul principal și scos numai înainte de utilizare.
- Nu se împinge capsula prin folie pentru a o scoate de pe blister.
- Nu se înghite capsula.
- Nu se utilizează Xoterna Breezhaler capsule cu niciun alt inhalator.
- Nu se utilizează inhalatorul Xoterna 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 Xoterna Breezhaler conține:

- Un inhalator Xoterna Breezhaler
- Unul sau mai multe carduri cu blister, fiecare conținând 6 sau 10 capsule Xoterna Breezhaler, care vor fi utilizate în inhalator.



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 3c.

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 3c.

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 medicamentele și inhalatoarele care nu mai sunt necesare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/863/001-008

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 septembrie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 mai 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

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

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA AMBALAJULUI UNIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xoterna Breezhaler 85 micrograme/43 micrograme capsule cu pulbere de inhalat
indacaterol/glicopiriniu

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține indacaterol 110 micrograme și glicopiriniu 50 micrograme. Cantitatea inhalată de indacaterol și glicopiriniu este de 85 micrograme (echivalent cu maleat de indacaterol 110 micrograme), respectiv 43 micrograme (echivalent cu bromură de glicopiriniu 54 micrograme).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă cu pulbere de inhalat

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se utiliza numai cu inhalatorul furnizat în ambalaj.
Nu înghițiți capsulele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare inhalatorie
Tratament pentru 90 zile [90 x 1 capsule + 1 inhalator numai].

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(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. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra capsulele în blisterul original, pentru a fi protejate de umiditate și a nu se scoate capsula din ambalaj decât înainte de administrare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xoterna 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

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIA AMBALAJULUI COLECTIV (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xoterna Breezhaler 85 micrograme/43 micrograme capsule cu pulbere de inhalat
indacaterol/glicopiriniu

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține indacaterol 110 micrograme și glicopiriniu 50 micrograme. Cantitatea inhalată de indacaterol și glicopiriniu este de 85 micrograme (echivalent cu maleat de indacaterol 110 micrograme), respectiv 43 micrograme (echivalent cu bromură de glicopiriniu 54 micrograme).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă cu pulbere de inhalat

Ambalaj colectiv: 96 (4 ambalaje a câte 24 x 1) capsule + 4 inhalatoare.
Ambalaj colectiv: 150 (15 ambalaje a câte 10 x 1) capsule + 15 inhalatoare.
Ambalaj colectiv: 150 (25 ambalaje a câte 6 x 1) capsule + 25 inhalatoare.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(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. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra capsulele în blisterul original, pentru fi protejate de umiditate și a nu se scoate capsula din ambalaj decât înainte de administrare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/863/005

Ambalaj colectiv conținând 4 ambalaje (24 capsule + 1 inhalator)

EU/1/13/863/008

Ambalaj colectiv conținând 15 ambalaje (10 capsule + 1 inhalator)

EU/1/13/863/006

Ambalaj colectiv conținând 25 ambalaje (6 capsule + 1 inhalator)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xoterna 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

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xoterna Breezhaler 85 micrograme/43 micrograme capsule cu pulbere de inhalat
indacaterol/glicopiriniu

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține indacaterol 110 micrograme și glicopiriniu 50 micrograme. Cantitatea inhalată de indacaterol și glicopiriniu este de 85 micrograme (echivalent cu maleat de indacaterol 110 micrograme), respectiv 43 micrograme (echivalent cu bromură de glicopiriniu 54 micrograme).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă cu pulbere de inhalat

24 x 1 capsule + 1 inhalator. Component al unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.
10 x 1 capsule + 1 inhalator. Component al unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.
6 x 1 capsule + 1 inhalator. Component al unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(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. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra capsulele în blisterul original, pentru a fi protejate de umiditate și a nu se scoate capsula din ambalaj decât înainte de administrare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/863/005

Ambalaj colectiv conținând 4 ambalaje (24 capsule + 1 inhalator)

EU/1/13/863/008

Ambalaj colectiv conținând 15 ambalaje (10 capsule + 1 inhalator)

EU/1/13/863/006

Ambalaj colectiv conținând 25 ambalaje (6 capsule + 1 inhalator)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xoterna Breezhaler

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CAPAC INTERIOR AL AMBALAJULUI SECUNDAR AL AMBALAJULUI UNIC ȘI AL AMBALAJULUI INTERMEDIAR AL AMBALAJULUI COLECTIV

1. ALTE INFORMAȚII

1 Introducere

2 Perforare și eliberare

3 Inhalare cu putere

Verificare Verificare dacă capsula este goală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xoterna Breezhaler 85 mcg/43 mcg pulbere de inhalat
indacaterol/glicopiriniu

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Numai pentru administrare inhalatorie

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Xoterna Breezhaler 85 micrograme/43 micrograme capsule cu pulbere de inhalat indacaterol/glicopiróniu

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xoterna Breezhaler și pentru ce se utilizează
 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Xoterna Breezhaler
 3. Cum să utilizați Xoterna Breezhaler
 4. Reacții adverse posibile
 5. Cum se păstrează Xoterna Breezhaler
 6. Conținutul ambalajului și alte informații
- Instrucțiuni pentru utilizarea inhalatorului Xoterna Breezhaler

1. Ce este Xoterna Breezhaler și pentru ce se utilizează

Ce este Xoterna Breezhaler

Acest medicament conține două substanțe active numite indacaterol și glicopiróniu. Acestea aparțin unui grup de medicamente numit bronhodilatatoare.

Pentru ce este utilizat Xoterna Breezhaler

Acest medicament este utilizat pentru a ușura respirația pacienților adulți care au dificultăți la respirație din cauza unei afecțiuni numite boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC). În BPOC, mușchii din jurul căilor respiratorii se contractă, fapt care îngreunează respirația. Acest medicament blochează contractia acestor mușchi de la nivelul plămânilor, ușurând intrarea și ieșirea aerului din plămâni.

Dacă utilizați acest medicament o dată pe zi, acesta vă va ajuta să reduceți efectele BPOC în viața de zi cu zi.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Xoterna Breezhaler

Nu utilizați Xoterna Breezhaler

- dacă sunteți alergic la indacaterol, la glicopiróniu sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Xoterna Breezhaler, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, dacă oricare dintre următoarele este valabilă în cazul dumneavoastră:

- aveți astm bronșic - acest medicament nu trebuie utilizat pentru tratamentul astmului bronșic.
- aveți probleme ale inimii.
- aveți convulsii.
- aveți probleme ale glandei tiroide (tireotxicoză).

- aveți diabet zaharat.
- luați pentru boala dumneavoastră pulmonară orice medicamente care conțin substanțe active similare (din aceeași clasă) celor din Xoterna Breezhaler (vezi pct. „Xoterna Breezhaler împreună cu alte medicamente”).
- aveți probleme ale rinichilor.
- aveți probleme severe ale ficatului.
- aveți o problemă a ochilor, numită glaucom cu un unghi închis.
- aveți dificultăți la urinare.

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), **discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală înainte de a utiliza acest medicament.**

În timpul tratamentului cu Xoterna Breezhaler

- **Întrerupeți administrarea acestui medicament și solicitați asistență medicală imediat** dacă prezentați oricare dintre următoarele:
 - durere sau disconfort la nivelul ochilor, vedere încețoșată temporar, halouri vizuale sau imagini colorate, însoțite de înroșire a ochilor – acestea pot fi semne ale unui episod acut de glaucom cu unghi închis.
 - dificultate la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor sau feței, erupții trecătoare pe piele, mâncărime și urticarie (semne ale unei reacții alergice).
 - senzație de apăsare în piept, tuse, respirație șuierătoare sau lipsă de aer imediat după utilizarea acestui medicament – acestea pot fi semne ale unei afecțiuni numite bronhospasm paradoxal.
- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă simptomele dumneavoastră de BPOC, cum sunt senzație de sufocare, respirație șuierătoare, tuse, nu se ameliorează sau se agravează.

Xoterna Breezhaler este utilizat ca tratament continuu pentru BPOC. Nu utilizați acest medicament pentru a trata un episod brusc de lipsă de aer sau respirație șuierătoare.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani pentru că nu a fost studiat la această categorie de vârstă.

Xoterna Breezhaler împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

În special, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați:

- orice medicamente care pot fi similare Xoterna Breezhaler (care conțin substanțe active similare).
- 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).
- medicamente care reduc cantitatea de potasiu din sânge. Acestea includ:
 - corticosteroizi (de exemplu, prednisolon),
 - diuretice (comprimate pentru eliminarea apei), utilizate pentru tensiunea arterială mare, cum este hidroclorotiazida),
 - medicamente pentru probleme ale respirației (cum este teofilina).

Sarcina și alăptarea

Nu există date privind utilizarea acestui medicament la femeile gravide și nu se cunoaște dacă substanțele active din acest medicament trec în laptele matern. Indacaterol, una dintre substanțele active din Xoterna Breezhaler, poate împiedica travaliul din cauza efectului pe care îl are asupra uterului.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să utilizați Xoterna Breezhaler decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este improbabil ca acest medicament să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, acest medicament poate cauza amețeli (vezi pct. 4). Dacă vă simțiți amețit în timp ce utilizați acest medicament, nu conduceți vehicule sau nu utilizați utilaje.

Xoterna Breezhaler conține lactoză

Acest medicament conține lactoză (23,5 mg per capsulă). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

3. Cum să utilizați Xoterna Breezhaler

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult Xoterna Breezhaler să utilizați

Doza obișnuită constă în inhalarea conținutului unei capsule în fiecare zi.

Trebuie să inhalați Xoterna Breezhaler numai o dată pe zi, deoarece efectul acestui medicament durează 24 de ore.

Nu utilizați mai mult decât vă recomandă medicul dumneavoastră.

Vârstnici (cu vârsta de 75 ani și peste)

Puteți utiliza acest medicament dacă aveți vârsta de 75 de ani și peste această vârstă, la aceeași doză ca cea recomandată la adulți.

Când să inhalați Xoterna Breezhaler

Utilizați acest medicament la aceeași oră, în fiecare zi. Acest lucru vă va ajuta să vă amintiți să utilizați medicamentul.

Puteți inhala Xoterna Breezhaler în orice moment al zilei, înainte sau după consumul de alimente sau băuturi.

Cum trebuie să utilizați Xoterna Breezhaler

- Xoterna Breezhaler se administrează numai pe cale inhalatorie.
- În această cutie, veți găsi un inhalator și capsule (în blistere) care conțin medicamentul sub formă de pulbere de inhalat. Utilizați capsulele numai cu inhalatorul furnizat în această cutie (inhalatorul Xoterna Breezhaler). Capsulele trebuie să rămână în blister până când trebuie să le folosiți.
- Îndepărtați folia de pe blister pentru a-l deschide - nu împingeți capsula prin folie.
- Când începeți o nouă cutie, utilizați noul inhalator Xoterna Breezhaler furnizat în cutie.
- Aruncați inhalatorul din fiecare ambalaj după ce au fost utilizate toate capsulele din ambalaj.
- Nu înghițiți capsulele.
- Vă rugăm să citiți instrucțiunile de la sfârșitul acestui prospect, pentru mai multe informații despre cum trebuie folosit inhalatorul. Este posibil să observați că inima dumneavoastră bate mai repede decât de obicei, să aveți durere de cap, să aveți senzație de greață ori să vărsați sau să prezentați tulburări de vedere, constipație ori dificultate la urinare.

Dacă utilizați mai mult Xoterna Breezhaler decât trebuie

Dacă ați inhalat mai mult din acest medicament decât trebuie sau dacă altcineva utilizează din greșeală capsulele dumneavoastră, trebuie fie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră, fie să mergeți la cel mai apropiat spital. Arătați ambalajul de Xoterna Breezhaler. Este posibil să aveți nevoie de asistență medicală.

Dacă uitați să utilizați Xoterna Breezhaler

Dacă uitați să inhalați o doză la ora obișnuită, inhalați o doză cât mai repede posibil în aceeași zi. Apoi, inhalați doza următoare, ca de obicei, în ziua următoare. Nu inhalați mai mult de o doză în aceeași zi.

Cât timp trebuie să continuați tratamentul cu Xoterna Breezhaler

- Utilizați Xoterna Breezhaler atât timp cât vă spune medicul dumneavoastră.
- BPOC este o boală cronică și trebuie să utilizați Xoterna Breezhaler **în fiecare zi** și nu numai când aveți probleme de respirație sau alte simptome ale BPOC.

Dacă aveți întrebări despre cât timp trebuie să continuați tratamentul cu acest medicament, vorbiți cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

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

Unele reacții adverse pot fi grave:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 de persoane)

- dificultate la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor sau feței, urticarie, erupții trecătoare pe piele – acestea pot fi semne ale unei reacții alergice.
- oboseală sau senzație intensă de sete, poftă de mâncare crescută, fără luare în greutate și eliminarea unei cantități mai mari de urină decât de obicei – acestea pot fi semne ale unei concentrații mari de zahăr în sânge (hiperglicemie).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- durere intensă în piept, însoțită de transpirație în exces – aceasta poate fi o problemă gravă a inimii (boală cardiacă ischemică).
- umflare, în principal a limbii, buzelor, feței sau gâtului (posibile semne ale angioedemului).
- dificultate la respirație, însoțită de respirație șuierătoare sau tuse.
- durere sau disconfort la nivelul ochilor, încrețșare temporară a vederii, halouri sau imagini colorate însoțite de înroșire a ochilor – acestea pot fi semne ale glaucomului.
- bătăi neregulate ale inimii.

Dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse grave, **solicitați imediat asistentă medicală**.

Alte reacții adverse pot include:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 de persoane)

- nas înfundat, strănut, tuse, durere de cap cu sau fără febră - acestea pot fi semne ale unei infecții a căilor respiratorii superioare.

Frecvente

- combinație de durere de gât și secreții nazale - acestea pot fi semne ale rinofaringitei.
- urinare dureroasă și frecventă – acestea pot fi semne ale unei infecții a căilor urinare, numită cistită.
- senzație de presiune sau durere la nivelul obrajilor și frunții – acestea pot fi semne ale unei congestii la nivelul sinusurilor numită sinuzită.
- secreții nazale sau nas înfundat.
- amețeli.
- durere de cap.

- tuse.
- durere de gât.
- disconfort la nivelul stomacului, indigestie.
- carii dentare.
- dificultate și durere la urinare – acestea pot fi semne ale unei obstrucții la nivelul vezicii urinare sau ale retenției urinare.
- febră.
- durere în piept.

Mai puțin frecvente

- insomnie.
- bătăi rapide ale inimii.
- palpitații – semne ale unor bătăi anormale ale inimii.
- modificare a vocii (răgușeală).
- sângerări nazale.
- diaree sau durere de stomac.
- senzație de gură uscată.
- mâncărimi sau erupții trecătoare pe piele.
- durere la nivelul mușchilor, ligamentelor, tendoanelor, articulațiilor și oaselor.
- spasm muscular.
- durere sau slăbiciune musculară.
- durere la nivelul brațelor și picioarelor.
- umflare a mâinilor, gleznelor și picioarelor.
- oboseală.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- furnicături și amorțeală.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xoterna Breezhaler

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra capsulele în blisterul original pentru a fi protejate de umiditate și a nu se scoate capsula din ambalaj decât înainte de administrare.

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

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul prezintă urme de deteriorare sau manipulare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xoterna Breezhaler

- Substanțele active sunt indacaterol (sub formă de maleat) și bromura de glicopiriniu. Fiecare capsulă conține 143 micrograme de maleat de indacaterol, echivalentul a 110 micrograme de indacaterol și 63 micrograme de bromură de glicopiriniu, echivalentul a 50 micrograme de glicopiriniu. Doza eliberată (doza care iese din piesa bucală a inhalatorului) este echivalentă cu indacaterol 85 micrograme (echivalent cu maleat de indacaterol 110 micrograme) și glicopiriniu 43 micrograme (echivalent cu bromură de glicopiriniu 54 micrograme).
- Celelalte componente ale pulberii de inhalat sunt lactoză monohidrat și stearat de magneziu (vezi pct. 2 „Xoterna Breezhaler conține lactoză”).
- Componentele din învelișul capsulei sunt hipromeloză, clorură de calciu, tartrazină (E102) și cerneală de inscripționare neagră (capac) și albastră (corpul capsulei).
 - o Componentele din cerneala de inscripționare, neagră (capac) sunt șelac (E904), propilenglicol, hidroxid de amoniu, hidroxid de potasiu și oxid negru de fer (E172).
 - o Componentele din cerneala de inscripționare, albastră (corpul capsulei) sunt șelac (E904), indigo carmin (E132) și dioxid de titan (E171).

Cum arată Xoterna Breezhaler și conținutul ambalajului

Xoterna Breezhaler 85 micrograme/43 micrograme pulbere de inhalat, capsule sunt transparente și de culoare galbenă și conțin o pulbere albă până la aproape albă. Acestea au codul medicamentului „JGP110.50” inscripționat cu cerneală albastră sub două linii albastre pe corpul capsulei și logo-ul companiei (b) inscripționat cu cerneală neagră pe capac.

În acest ambalaj veți găsi un dispozitiv numit inhalator și capsule în blistere. Fiecare blister conține 6 sau 10 capsule.

Sunt disponibile următoarele dimensiuni de ambalaj:

Ambalaj unic conținând 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 sau 90x1 capsule și 1 inhalator.

Ambalaje colective conținând 96 (4 ambalaje a câte 24x1) capsule și 4 inhalatoare.

Ambalaje colective conținând 150 (15 ambalaje a câte 10x1) capsule și 15 inhalatoare.

Ambalaje colective conținând 150 (25 ambalaje a câte 6x1) capsule și 25 inhalatoare.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Farmaceutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

Alfasigma S.p.A.

Tel: +39 06 91 39 4666

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

Acest prospect a fost revizuit în

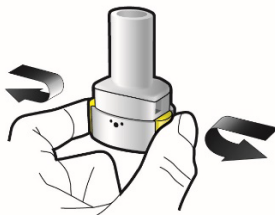
Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

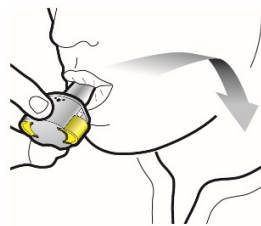
Instrucțiunile de utilizare se vor citi integral înainte de a utiliza Xoterna Breezhaler.



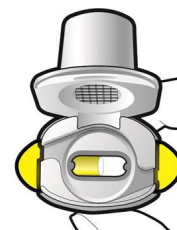
Introducere



Perforare și eliberare



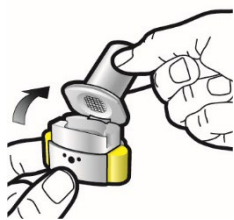
Inhalare cu putere



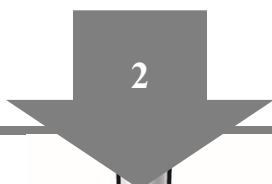
Verificare dacă capsula este goală



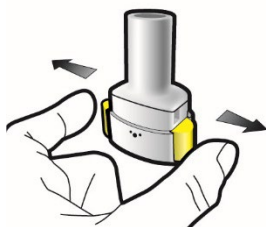
Pasul 1a:
Se scoate capacul.



Pasul 1b:
Se deschide inhalatorul.



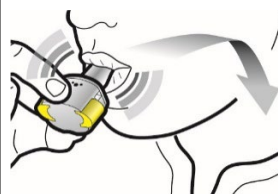
Pasul 2a:
Se perforează capsula o singură dată.
Se ține inhalatorul în poziție verticală.
Se perforează capsula, ținând apăsat ferm și simultan ambele butoane laterale.
Ar trebui să se audă un zgomot atunci când capsula este perforată.
Se perforează capsula o singură dată.



Pasul 2b:
Se eliberează butoanele laterale.



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



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

Dacă în capsulă a rămas pulbere:

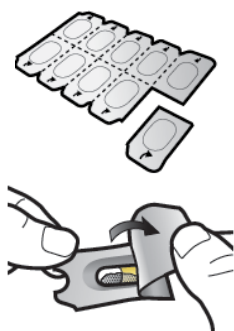
- Se închide inhalatorul.
- Se repetă pașii 3a până la 3c.



Pulbere rămasă



Capsulă goală



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 înghițe capsula.

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.



Se scoate capsula goală.

Se aruncă capsula goală la deșeurile menajere.

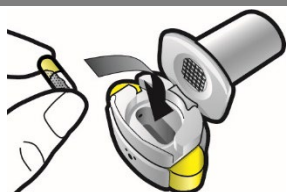
Se închide inhalatorul și apoi i se pune capacul.



Pasul 3c:

Pacientul își va ține respirația.

Pacientul își va ține respirația timp de până la 5 secunde.



Pasul 1d:

Se introduce capsula.

Nu se pune niciodată capsula direct în piesa bucală.



Pasul 1e:

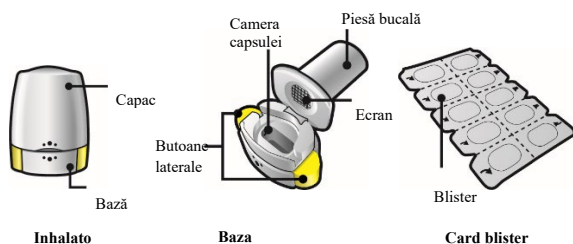
Se închide inhalatorul.

Informații importante

- Xoterna Breezhaler capsule trebuie păstrat numai în blisterul principal și scos numai înainte de utilizare.
- Nu se împinge capsula prin folie pentru a o scoate de pe blister.
- Nu se înghițe capsula.
- Nu se utilizează Xoterna Breezhaler capsule cu niciun alt inhalator.
- Nu se utilizează inhalatorul Xoterna 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 Xoterna Breezhaler conține:

- Un inhalator Xoterna Breezhaler
- Unul sau mai multe carduri cu blister, fiecare conținând 6 sau 10 capsule Xoterna Breezhaler, care vor fi utilizate în inhalator.



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 3c.

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 3c.

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 medicamentele și inhalatoarele care nu mai sunt necesare.