

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramov/43 mikrogramov inhalačný prášok v tvrdých kapsulách

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 143 mikrogramov indakateróliummaleinátu, čo zodpovedá 110 mikrogramom indakaterolu, a 63 mikrogramov glykopyróniumbromidu, čo zodpovedá 50 mikrogramom glykopyrónia.

Každá podaná dávka (dávka, ktorá opustí náustok inhalátora) obsahuje 110 mikrogramov indakateróliummaleinátu, čo zodpovedá 85 mikrogramom indakaterolu, a 54 mikrogramov glykopyróniumbromidu, čo zodpovedá 43 mikrogramom glykopyrónia.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 23,5 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný prášok v tvrdej kapsule (inhalačný prášok).

Kapsuly s priehľadným žltým viečkom a bezfarebným priehľadným telom obsahujúce biely až takmer biely prášok, s kódom prípravku „IGP110.50“ vytlačeným modrou farbou pod dvomi modrými prúžkami na tele a logom spoločnosti vytlačeným čiernou farbou () na viečku kapsuly.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Xoterna Breezhaler je indikovaný ako udržiavacia bronchodilatačná liečba na zmiernenie symptómov u dospelých pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčanou dennou dávkou je inhalácia obsahu jednej kapsuly raz denne pomocou inhalátora Xoterna Breezhaler.

Liek Xoterna Breezhaler sa odporúča podávať každý deň v rovnakom čase. V prípade vynechania dávky sa má ďalšia dávka podať čo najskôr v ten istý deň. Je potrebné poučiť pacientov, aby si nepodali viac ako jednu dávku za deň.

Osobitné populácie

Starší ľudia

Xoterna Breezhaler sa v odporúčanej dávke môže používať u starších pacientov (75-ročných a starších).

Porucha funkcie obličiek

Xoterna Breezhaler sa v odporúčanej dávke môže používať u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo v terminálnom štádiu choroby obličiek vyžadujúcim dialýzu sa má používať iba vtedy, ak očakávaný prínos prevýši možné riziko (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Liek Xoterna Breezhaler môžu používať v odporúčanej dávke pacienti s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Nie sú dostupné údaje o použití lieku Xoterna Breezhaler u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, preto je potrebné u týchto pacientov postupovať opatrne (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie lieku Xoterna Breezhaler sa netýka pediatrickej populácie (mladší ako 18 rokov) v indikácii CHOCHP. Bezpečnosť a účinnosť lieku Xoterna Breezhaler u detí neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Len na inhalačné použitie. Kapsuly sa nesmú prehĺtať.

Kapsuly sa musia podávať iba pomocou inhalátora Xoterna Breezhaler (pozri časť 6.6). Má sa používať inhalátor dodaný pri každom novom predpísaní lieku.

Pacientov je potrebné poučiť, ako majú liek správne používať. Pacientov, ktorých dýchacie ťažkosti sa nezlepšili, sa treba opýtať, či liek namiesto inhalovania neprehltajú.

Pokyny na použitie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Xoterna Breezhaler sa nemá podávať súbežne s liekmi, ktoré obsahujú iné beta-adrenergné agonisty s dlhým účinkom alebo muskarínové antagonisty s dlhým účinkom, čo sú farmakoterapeutické skupiny, do ktorých patria zložky lieku Xoterna Breezhaler (pozri časť 4.5).

Astma

Liek Xoterna Breezhaler sa nemá používať na liečbu astmy, pretože nie sú údaje o jeho použití v tejto indikácii.

Beta₂-adrenergné agonisty s dlhým účinkom môžu zvýšiť riziko závažných nežiaducich udalostí súvisiacich s astmou, vrátane úmrtí súvisiacich s astmou, keď sa používajú na liečbu astmy.

Liek nie je určený na akútne použitie

Liek Xoterna Breezhaler nie je indikovaný na začiatočnú liečbu akútnych epizód bronchospazmu.

Precitlivenosť

Okamžité reakcie z precitlivenosti boli hlásené po podaní indakaterolu alebo glykopyrónia, ktoré sú liečivami lieku Xoterna Breezhaler. Ak sa vyskytnú príznaky poukazujúce na alergické reakcie, najmä angioedém (ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, edém jazyka, pier a tváre), urtikária alebo kožný exantém, podávanie sa má okamžite ukončiť a má sa začať alternatívna liečba.

Paradoxný bronchospazmus

Podanie lieku Xoterna Breezhaler môže mať za následok paradoxný bronchospazmus, ktorý môže ohrozovať život. V prípade jeho výskytu sa má podávanie okamžite ukončiť a má sa začať alternatívna liečba.

Anticholinergné účinky súvisiace s glykopyróniom

Glaukóm s úzkym uhlom

Nie sú dostupné údaje u pacientov s glaukómom s úzkym uhlom, preto sa má Xoterna Breezhaler u týchto pacientov používať opatrne.

Je potrebné pacientov poučiť o príznakoch a prejavoch akútneho glaukómu s úzkym uhlom a o nutnosti ukončiť používanie lieku Xoterna Breezhaler, ak sa vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov alebo prejavov.

Retencia moču

Nie sú dostupné údaje u pacientov s retenciou moču, preto sa má Xoterna Breezhaler u týchto pacientov používať opatrne.

Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa zaznamenal mierny priemerný nárast celkovej systémovej expozície (AUC_{last}) glykopyróniu až do 1,4-násobku a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a s chorobou obličiek v terminálnom štádiu až do 2,2-násobku. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná glomerulárna filtrácia nižšia ako 30 ml/min/1,73 m²), vrátane pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúcim dialýzu, sa má Xoterna Breezhaler používať iba vtedy, ak očakávaný prínos prevyšuje možné riziko (pozri časť 5.2). U týchto pacientov je potrebné dôsledne sledovať výskyt možných nežiaducich reakcií.

Kardiovaskulárne účinky

Xoterna Breezhaler sa má podávať s opatnosťou pacientom s kardiovaskulárnymi ochoreniami (ochorenie koronárnych artérií, akútny infarkt myokardu, srdcové arytmie, hypertenzia).

Beta₂-adrenergne agonisty môžu mať u niektorých pacientov klinicky významný účinok na kardiovaskulárny systém, čo sa môže prejaviť ako zvýšená srdcová frekvencia, zvýšený krvný tlak a/alebo iné symptómy. V prípade výskytu takýchto účinkov pri tomto lieku môže byť potrebné liečbu ukončiť. Okrem toho sa zaznamenali zmeny v elektrokardiograme (EKG) vyvolané beta-adrenergnými agonistami, napr. sploštenie vlny T, predĺženie intervalu QT a depresia segmentu ST, klinická významnosť týchto pozorovaní však nie je známa. Preto sa majú beta₂-adrenergne agonisty s dlhým účinkom (LABA) alebo lieky obsahujúce kombináciu s LABA ako je Xoterna Breezhaler používať opatrne u pacientov so známym alebo suspektným predĺžením intervalu QT alebo liečených liekmi, ktoré majú účinok na interval QT.

Pacienti s nestabilnou ischemickou chorobou srdca, zlyhávaním ľavej komory, infarktom myokardu v anamnéze, arytmiou (okrem chronickej stabilnej fibrilácie predsiení), syndrómom dlhého QT v anamnéze alebo ktorých interval QTc (metóda podľa Fridericia) bol predĺžený (>450 ms), boli vylúčení z klinických skúšaní, preto s týmito skupinami pacientov nie sú žiadne skúsenosti. Xoterna Breezhaler sa má u týchto skupín pacientov používať opatrne.

Hypokaliémia

U niektorých pacientov môžu beta₂-adrenergné agonisty spôsobiť významnú hypokaliémiu, ktorá môže vyvolať nežiaduce účinky na kardiovaskulárny systém. Zníženie hladiny draslíka v sére je obvyčajne prechodné a nevyžaduje suplementáciu. U pacientov s ťažkou CHOCHP môže hypoxia a súbežná liečba ďalšími liekmi potenciovat hypokaliémiu, čo môže zvýšiť náchylnosť na srdcové arytmie (pozri časť 4.5).

Klinicky významné účinky hypokaliémie sa nepozorovali v klinických skúšaníach pri odporúčanej terapeutickej dávke lieku Xoterna Breezhaler (pozri časť 5.1).

Hyperglykémia

Inhalácia vysokých dávok beta₂-adrenergných agonistov môže viesť k zvýšeniu hladiny glukózy v plazme. U pacientov s *diabetom mellitus* sa má dôslednejšie sledovať glykémia na začiatku liečby liekom Xoterna Breezhaler.

Počas dlhodobých klinických štúdií sa u viac pacientov pri odporúčanej dávke lieku Xoterna Breezhaler vyskytli klinicky významné zmeny hladiny glukózy v krvi (4,9 %) než pri placebe (2,7 %). Xoterna Breezhaler sa neskúmal u pacientov s nedostatočne kompenzovaným *diabetom mellitus*, preto sa odporúča opatrnosť a náležité sledovanie týchto pacientov.

Celkové poruchy

Xoterna Breezhaler sa má podávať s opatrnosťou pacientom s konvulzívnymi poruchami alebo tyreotoxikózou, ako i pacientom s neprimeranými reakciami na beta₂-adrenergné agonisty.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie perorálne inhalovaného indakaterolu a glykopyrónia pri rovnovážnom stave oboch liečiv neovplyvnilo farmakokinetiku ani jedného liečiva.

Osobitné interakčné štúdie s liekom Xoterna Breezhaler sa nevykonali. Údaje o potenciále pre interakcie sa zakladajú na potenciále každého z oboch liečiv.

Súbežné použitie sa neodporúča

Beta-adrenergné blokátory

Beta-adrenergné blokátory môžu oslabiť alebo antagonizovať účinok beta₂-adrenergných agonistov. Preto sa Xoterna Breezhaler nemá podávať súbežne s beta-adrenergnými blokátormi (vrátane očných kvapiek), pokiaľ na ich používanie nie je závažný dôvod. Podľa potreby sa majú uprednostniť kardioselektívne beta-adrenergné blokátory, avšak musia sa podávať opatrne.

Anticholinergiká

Súbežné podanie lieku Xoterna Breezhaler s inými liekmi obsahujúcimi anticholinergiká sa neskúmalo a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Sympatomimetiká

Súbežné podávanie iných sympatomimetík (samotných alebo ako súčasť kombinovanej liečby) môže potenciovat nežiaduce udalosti pri indakaterole (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom použití sa vyžaduje opatrnosť

Hypokaliemizujúca liečba

Súbežná hypokaliemizujúca liečba derivátmi metylxantínu, steroidmi alebo diuretikami nešetriacimi draslík môže potenciovať možný hypokaliemizujúci účinok beta₂-adrenergných agonistov, preto sa má používať opatrne (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom použití je potrebné vziať do úvahy

Metabolické interakcie a interakcie na úrovni transportérov

Inhibícia kľúčových molekúl podieľajúcich sa na klírense indakaterolu, CYP3A4 a glykoproteínu P (P-gp) zvyšuje systémovú expozíciu indakaterolu až na dvojnásobok. Miera zvýšenia expozície v dôsledku interakcií však nepredstavuje žiadny bezpečnostný problém vzhľadom na skúsenosti s bezpečnosťou liečby indakaterolom počas klinických štúdií trvajúcich až jeden rok pri dávkach až dvojnásobných oproti maximálnej odporúčanej dávke indakaterolu.

Cimetidín alebo iné inhibítory transportu organických kationov

V klinických štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi zvyšoval cimetidín, inhibítor transportu organických kationov, o ktorom sa predpokladá, že prispieva k vylučovaniu glykopyrónia obličkami, celkovú systémovú expozíciu (AUC) glykopyróniu o 22 % a znižoval obličkový klírens o 23 %. Na základe rozsahu týchto zmien sa neočakáva klinicky závažná lieková interakcia pri súbežnom používaní glykopyrónia s cimetidínom alebo inými inhibítormi transportu organických kationov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití lieku Xoterna Breezhaler u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity pri klinicky významných expozíciách (pozri časť 5.3).

Indakaterol môže inhibovať pôrodné kontrakcie relaxačným účinkom na hladké svalstvo maternice. Preto sa má Xoterna Breezhaler používať v gravidite len vtedy, ak očakávaný prínos pre pacientku je väčší ako potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa indakaterol, glykopyrónium a ich metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické/toxikologické údaje ukázali vylučovanie indakaterolu, glykopyrónia a ich metabolitov do mlieka u laktujúcich potkanov. Použitie lieku Xoterna Breezhaler u dojčiacich žien sa má zvažovať, iba ak je očakávaný prínos pre ženu väčší ako akékoľvek možné riziko pre dojča (pozri časť 5.3).

Fertilita

Reprodukčné štúdie a iné údaje u zvierat nenaznačujú problémy týkajúce sa fertility ani u samcov, ani u samíc.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tento liek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Výskyt závratov však môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Uvedený profil bezpečnosti sa zakladá na skúsenostiach s liekom Xoterna Breezhaler a s jeho jednotlivými liečivami.

Súhrn profilu bezpečnosti

Skúsenosť s bezpečnosťou lieku Xoterna Breezhaler pozostáva z expozície trvajúcej do 15 mesiacov pri odporúčanej terapeutickej dávke.

Pri lieku Xoterna Breezhaler sa vyskytovali podobné nežiaduce reakcie ako pri jeho jednotlivých zložkách. Keďže obsahuje indakaterol a glykopyrónium, druh a závažnosť nežiaducich reakcií súvisiacich s každou z týchto zložiek možno očakávať pri ich kombinácii.

Profil bezpečnosti charakterizujú typické anticholinérgné a beta-adrenergné symptómy súvisiace s jednotlivými zložkami kombinácie. Iné najčastejšie nežiaduce reakcie súvisiace s liekom (najmenej 3 % pacientov pri lieku Xoterna Breezhaler a tiež častejšie ako pri placebe) boli kašeľ, nazofaryngitída a bolesť hlavy.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie zistené počas klinických skúšaní a zaznamenané po uvedení lieku na trh sú zoradené podľa tried orgánových systémov MedDRA (Tabuľka 1). V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, pričom najčastejšie reakcie sú prvé. V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti. Okrem toho sú zodpovedajúce kategórie frekvencie pre každú nežiaducu reakciu určené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka č. 1 Nežiaduce reakcie

Nežiaduce reakcie	Kategória frekvencie
Infekcie a nákazy	
Infekcia horných dýchacích ciest	Veľmi časté
Nazofaryngitída	Časté
Infekcia močových ciest	Časté
Sinusitída	Časté
Rinitída	Časté
Poruchy imunitného systému	
Precitlivenosť	Časté
Angioedém ²	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	
Hyperglykémia a <i>diabetes mellitus</i>	Časté
Psychické poruchy	
Nespavosť	Menej časté
Poruchy nervového systému	
Závraty	Časté
Bolesť hlavy	Časté
Parestézie	Zriedkavé
Poruchy oka	
Glaukóm ¹	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Ischemická choroba srdca	Menej časté
Fibrilácie predsiení	Menej časté
Tachykardia	Menej časté
Palpitácie	Menej časté

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Kašeľ	Časté
Orofaryngálna bolesť vrátane podráždenia hrdla	Časté
Paradoxný bronchospazmus	Menej časté
Dysfónia ²	Menej časté
Epistaxa	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Dyspepsia	Časté
Zubný kaz	Časté
Gastroenteritída	Menej časté
Suchosť v ústach	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Pruritus/exantém	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Bolesť svalov a kostí	Menej časté
Svalové kŕče	Menej časté
Myalgia	Menej časté
Bolesť končatín	Menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	
Obštrukcia močového mechúra a retencia moču	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Pyrexia ¹	Časté
Bolesť v hrudníku	Časté
Periférny edém	Menej časté
Únava	Menej časté

¹ Nežiaduca reakcia pozorovaná pri lieku Xoterna Breezhaler, ale nie pri jeho jednotlivých zložkách.

² Hlásenia získané zo skúseností po uvedení lieku na trh; frekvencie sú však vyrátané na základe údajov z klinických skúšaní.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Kašeľ bol častý, ale jeho intenzita bola zvyčajne mierna.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú informácie o klinicky významnom predávkovaní liekom Xoterna Breezhaler.

Predávkovanie môže mať za následok zosilnenie účinkov charakteristických pre beta₂-adrenergné stimulanty, t.j. tachykardiu, tremor, palpitácie, bolesť hlavy, nauzeu, vracanie, ospalosť, komorové arytmie, metabolickú acidózu, hypokaliémiu a hyperglykémiu, alebo môže vyvolať anticholinérgné účinky, napr. zvýšený vnútroočný tlak (spôsobujúci bolesť, poruchy zraku alebo sčervenanie oka), zápchu alebo ťažkosti s vyprázdňovaním. Indikovaná je podporná a symptomatická liečba. V závažných prípadoch majú byť pacienti hospitalizovaní. Je možné zvážiť podanie kardioselektívnych beta-blokátorov na liečbu beta₂-adrenergných účinkov, avšak iba pod lekárskej dohľadom a s mimoriadnou opatrnosťou, pretože použitie beta-adrenergných blokátorov môže vyvolať bronchospazmus.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiastmatiká, sympatomimetiká v kombinácii s anticholínergikami, ATC kód: R03AL04

Mechanizmus účinku

Xoterna Breezhaler

Keď sa indakaterol a glykopyrónium podávajú spolu v lieku Xoterna Breezhaler, majú aditívnu účinnosť založenú na odlišnom spôsobe účinku, zameranom na rôzne receptory a dráhy, ktorým sa dosahuje uvoľnenie hladkého svalstva. Vzhľadom na rozdielnu hustotu beta₂-adrenergických receptorov a receptorov M3 v centrálnych a periférnych dýchacích cestách, beta₂-adrenergné agonisty by mali byť účinnejšie v uvoľňovaní periférnych dýchacích ciest, zatiaľ čo anticholínergné liečivá môžu byť účinnejšie v centrálnych dýchacích cestách. Kombinácia beta₂-adrenergného agonistu a antagonistu muskarínových receptorov môže byť preto prínosom pri dosiahnutí bronchodilatácie periférnych aj centrálnych dýchacích ciest v ľudských pľúcach.

Indakaterol

Indakaterol je beta₂-adrenergný agonista s dlhým účinkom, určený na podávanie raz denne. Farmakologické účinky agonistov beta₂-adrenergných receptorov vrátane indakaterolu možno aspoň čiastočne pripísať stimulácii intracelulárnej adenylátcyklázy, enzýmu katalyzujúceho premenu adenosíntrifosfátu (ATP) na cyklický-3', 5'-adenosínmonofosfát (cyklický AMP). Zvýšené hladiny cyklického AMP spôsobujú uvoľnenie hladkého svalstva priedušiek. Štúdie *in vitro* preukázali, že indakaterol vykazuje mnohonásobne vyššiu agonistickú aktivitu na beta₂-receptoch v porovnaní s beta₁- a beta₃-receptormi.

Po inhalácii pôsobí indakaterol lokálne v pľúcach ako bronchodilatancium. Indakaterol je čiastočný agonista ľudských beta₂-adrenergných receptorov účinkujúci v nanomolárnom množstve.

Hoci sú beta₂-adrenergné receptory prevládajúcimi adrenergnými receptormi v hladkom svalstve priedušiek a beta₁-adrenergné receptory prevládajúcimi receptormi v ľudskom srdci, nachádzajú sa v ľudskom srdci aj beta₂-adrenergné receptory, ktoré tvoria 10 % až 50 % z celkového počtu adrenergných receptorov. Vzhľadom na ich prítomnosť v srdci je možné, že aj vysoko selektívne beta₂-adrenergné agonisty môžu mať účinky na srdce.

Glykopyrónium

Glykopyrónium je inhalačný antagonist muskarínových receptorov (anticholínergikum) s dlhým účinkom podávaný raz denne na udržiavaciu bronchodilatačnú liečbu CHOCHP. Hlavnou bronchokonstrikčnou nervovou dráhou v dýchacích cestách sú nervy parasympatika a cholínergny tonus je kľúčovou reverzibilnou zložkou obštrukcie dýchacích ciest pri CHOCHP. Glykopyrónium účinkuje prostredníctvom blokovania bronchokonstrikčného pôsobenia acetylcholínu v bunkách hladkého svalstva dýchacích ciest, čím rozširuje dýchacie cesty.

Glykopyróniumbromid je antagonist muskarínových receptorov s vysokou afinitou. Štúdie väzby rádioaktívne značeného ligandu ukázali viac ako 4-násobne vyššiu selektivitu pre ľudské receptory M3 ako pre ľudské receptory M2.

Farmakodynamické účinky

Kombinácia indakaterolu a glykopyrónia v lieku Xoterna Breezhaler mala rýchly nástup účinku, do 5 minút od podania. Účinok zostáva konštantný počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami.

Priemerný bronchodilatačný účinok preukázaný sériou meraní FEV₁ počas 24 hodín bol 320 ml po 26 týždňoch liečby. Účinok bol významne väčší pri lieku Xoterna Breezhaler, keď sa porovnal so samotným indakaterolom, glykopyróniom alebo tiotropiom (rozdiel 110 ml v každom porovnaní).

Tachyfylaxia sa pri účinku lieku Xoterna Breezhaler počas doby sledovania v porovnaní s placebom alebo so zložkami lieku v monoterapii nepreukázala.

Účinky na srdcovú frekvenciu

Účinky na srdcovú frekvenciu u zdravých dobrovoľníkov sa sledovali po jednorazovej dávke, ktorá predstavovala 4-násobok odporúčanej terapeutickkej dávky lieku Xoterna Breezhaler a ktorá sa podala v štyroch krokoch vždy s odstupom jednej hodiny, a porovnali sa s účinkami placeba, indakaterolu, glykopyrónia a salmeterolu.

Najväčšie časovo zodpovedajúce zvýšenie srdcovej frekvencie v porovnaní s placebom bolo +5,69 úderov/min (90 % IS [2,71; 8,66]), najväčší pokles bol -2,51 úderov/min (90 % IS [-5,48; 0,47]). Celkový účinok na srdcovú frekvenciu v čase nevykazoval konzistentný farmakodynamický účinok lieku Xoterna Breezhaler.

Srdcová frekvencia sa skúmala u pacientov s CHOCP pri vyšších ako terapeutických dávkach. Liek Xoterna Breezhaler nemal významné účinky na priemernú srdcovú frekvenciu počas 24 hodín a srdcovú frekvenciu meranú po 30 minútach, 4 hodinách a 24 hodinách.

Interval QT

Detailná štúdia QT u zdravých dobrovoľníkov (TQT) nepreukázala pri vysokých dávkach inhalovaného indakaterolu (do 2-násobku maximálnej odporúčanej terapeutickkej dávky) klinicky významný účinok na interval QT. Podobne sa nepozorovalo predĺženie intervalu QT pri glykopyróniu v štúdii TQT po inhalovaní dávky, ktorá bola 8-násobkom odporúčanej terapeutickkej dávky.

Účinky lieku Xoterna Breezhaler na interval QTc u zdravých dobrovoľníkov sa sledovali po inhalácii až 4-násobku odporúčanej terapeutickkej dávky lieku Xoterna Breezhaler, podanej v štyroch krokoch vždy s odstupom jednej hodiny. Najväčší časovo zodpovedajúci rozdiel oproti placebo bol 4,62 ms (90 % IS 0,40; 8,85 ms), najväčší časovo zodpovedajúci pokles bol -2,71 ms (90 % IS -6,97; 1,54 ms), čo naznačuje, že liek Xoterna Breezhaler nemal významný dopad na interval QT, ako sa očakávalo vzhľadom na vlastnosti jeho zložiek.

U pacientov s CHOCP pri vyšších ako terapeutických dávkach lieku Xoterna Breezhaler v rozsahu od 116 mikrogramov/86 mikrogramov do 464 mikrogramov/86 mikrogramov bol väčší podiel pacientov so zvýšením QTcF medzi 30 ms a 60 ms oproti východiskovým hodnotám (v rozmedzí od 16,0 % do 21,6 % oproti 1,9 % pri placebe), ale nevyskytlo sa zvýšenie QTcF >60 ms oproti východiskovej hodnote. Pri najvyššej dávke lieku Xoterna Breezhaler 464 mikrogramov/86 mikrogramov sa tiež zistil väčší podiel pacientov s absolútnymi hodnotami QTcF >450 ms (12,2 % oproti 5,7 % pri placebe).

Draslík v sére a glukóza v krvi

U zdravých dobrovoľníkov po podaní 4-násobku odporúčanej terapeutickkej dávky lieku Xoterna Breezhaler bol účinok na draslík v sére veľmi malý (maximálny rozdiel -0,14 mmol/l v porovnaní s placebom). Maximálny účinok na glukózu v krvi bol 0,67 mmol/l.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Fázu III programu klinického vývoja lieku Xoterna Breezhaler tvorilo šesť klinických skúšaní, do ktorých bolo zaradených viac ako 8 000 pacientov: 1) klinické skúšanie kontrolované placebom a účinnou liečbou (indakaterol raz denne, glykopyrónium raz denne, otvorené podávanie tiotropia raz denne) trvajúce 26 týždňov; 2) klinické skúšanie kontrolované účinnou liečbou (flutikazón/salmeterol dvakrát denne) trvajúce 26 týždňov; 3) klinické skúšanie kontrolované účinnou liečbou (glykopyrónium raz denne, otvorené podávanie tiotropia raz denne) trvajúce 64 týždňov; 4) klinické skúšanie kontrolované placebom trvajúce 52 týždňov; a 5) klinické skúšanie na stanovenie tolerancie námahy kontrolované placebom a účinnou liečbou (tiotropium raz denne) trvajúce 3 týždne; a 6) klinické skúšanie kontrolované účinnou liečbou (flutikazón/salmeterol dvakrát denne) trvajúce 52 týždňov.

Do štyroch z týchto klinických skúšaní boli zaradení pacienti, ktorí mali klinickú diagnózu stredne ťažkej až ťažkej CHOCHP. Do skúšania trvajúceho 64 týždňov boli zaradení pacienti s ťažkou až veľmi ťažkou CHOCHP, ktorí mali v anamnéze za minulý rok ≥ 1 stredne ťažkú alebo ťažkú exacerbáciu CHOCHP. Do klinického skúšania trvajúceho 52 týždňov a kontrolovaného účinnou liečbou boli zaradení pacienti so stredne ťažkou až veľmi ťažkou CHOCHP, ktorí mali v anamnéze za minulý rok ≥ 1 stredne ťažkú alebo ťažkú exacerbáciu CHOCHP.

Účinok na funkciu pľúc

Liek Xoterna Breezhaler vyvolal vo viacerých klinických skúšaní klinicky významné zlepšenie funkcie pľúc (merané ako objem úsilného výdychu za jednu sekundu, FEV₁). V skúšaní fázy III sa bronchodilatačné účinky pozorovali do 5 minút od prvej dávky a pretrvávali od prvej dávky počas 24-hodinového intervalu medzi dávkami. Oslabovanie bronchodilatačného účinku v čase sa nevyskytlo.

Veľkosť účinku závisela od stupňa reverzibility východiskového obmedzenia prietoku vzduchu (testované podaním bronchodilatancia typu antagonistu muskarínových receptorov s krátkym účinkom a bronchodilatancia typu beta₂-adrenergického agonistu s krátkym účinkom): Pacienti s najnižším východiskovým stupňom reverzibility (<5 %) vykazovali spravidla nižšiu bronchodilatačnú odpoveď ako pacienti s vyšším východiskovým stupňom reverzibility ($\geq 5\%$). Po 26 týždňoch (primárny koncový ukazovateľ) liek Xoterna Breezhaler zvýšil najnižší FEV₁ („trough FEV₁“) o 80 ml u pacientov (Xoterna Breezhaler n=82; placebo n=42) s najnižším východiskovým stupňom reverzibility (<5 %) (p=0,053) a o 220 ml u pacientov (Xoterna Breezhaler n=392, placebo n=190) s vyšším východiskovým stupňom reverzibility ($\geq 5\%$) v porovnaní s placebom (p<0,001).

Najnižšie a vrcholové FEV₁:

Liek Xoterna Breezhaler po 26 týždňoch zvýšil v porovnaní s placebom najnižší FEV₁ po podaní o 200 ml ako primárny koncový ukazovateľ (p<0,001) a vyvolal klinicky významné zvýšenie v porovnaní s každou skupinou monoterapie jednotlivými zložkami (indakaterol a glykopyrónium) a tiež skupinou liečby tiotropiom, ako sa uvádza v tabuľke nižšie.

Najnižší FEV₁ po podaní (metóda najmenších štvorcov) po 1 dni a 26 týždňoch (primárny ukazovateľ)

Rozdiel v liečbe	1 deň	26 týždňov
Xoterna Breezhaler – placebo	190 ml (p<0,001)	200 ml (p<0,001)
Xoterna Breezhaler – indakaterol	80 ml (p<0,001)	70 ml (p<0,001)
Xoterna Breezhaler – glykopyrónium	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
Xoterna Breezhaler – tiotropium	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

Rozdiel priemerného FEV₁ pred podaním (priemer hodnôt nameraných –45 a –15 minút pred rannou dávkou skúšaného lieku) bol štatisticky významný v prospech lieku Xoterna Breezhaler po 26 týždňoch v porovnaní s flutikazónom/salmeterolom (priemerný rozdiel v liečbe metódou najmenších štvorcov [LS] 100 ml, p<0,001), po 52 týždňoch v porovnaní s placebom (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 189 ml, p<0,001) a pri všetkých návštevách do 64 týždňov v porovnaní s glykopyróniom (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 70-80 ml, p<0,001) a tiotropiom (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 60-80 ml, p<0,001). V klinickom skúšaní trvajúcom 52 týždňov a kontrolovanom účinnou liečbou bol rozdiel priemerného FEV₁ pred podaním štatisticky významný v prospech lieku Xoterna Breezhaler pri všetkých návštevách do 52 týždňov v porovnaní s flutikazónom/salmeterolom (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 62-86 ml, p<0,001). Po 26 týždňoch Xoterna Breezhaler vyvolal štatisticky významné zlepšenie vrcholového FEV₁ v porovnaní s placebom v prvých 4 hodinách po podaní (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 330 ml) (p<0,001).

FEV₁ AUC:

Liek Xoterna Breezhaler zvýšil po 26 týždňoch FEV₁ AUC₀₋₁₂ po podaní (primárny ukazovateľ) o 140 ml (p<0,001) v porovnaní s flutikazónom/salmeterolom.

Výsledky vzhľadom na symptómy

Dýchavičnosť:

Xoterna Breezhaler štatisticky významne znížil dýchavičnosť pri vyhodnotení podľa indexu prechodného dyspnoe (Transitional Dyspnoea Index, TDI); štatisticky významné zlepšenie ústredného skóre TDI sa preukázalo po 26 týždňoch v porovnaní s placebom (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 1,09, $p<0,001$), tiotropiom (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 0,51, $p=0,007$) a flutikazónom/salmeterolom (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 0,76, $p=0,003$). Zlepšenie oproti indakaterolu bolo 0,26 a oproti glykopyróniu 0,21.

Štatisticky významne väčší percentuálny podiel pacientov, ktorí dostávali liek Xoterna Breezhaler, reagoval zlepšením o 1 alebo viac bodov v ústrednom skóre TDI po 26 týždňoch v porovnaní s placebom (68,1 % a 57,5 %, $p=0,004$). Vyšší podiel pacientov preukázal klinicky významnú odpoveď po 26 týždňoch pri lieku Xoterna Breezhaler v porovnaní s tiotropiom (Xoterna Breezhaler 68,1 % oproti tiotropiu 59,2 %, $p=0,016$) a flutikazónom/salmeterolom (Xoterna Breezhaler 65,1 % oproti flutikazónu/salmeterolu 55,5 %, $p=0,088$).

Kvalita života súvisiaca so zdravím:

Xoterna Breezhaler mal tiež štatisticky významný účinok na kvalitu života súvisiacu so zdravím meranú pomocou dotazníka St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), ako ukazuje zníženie celkového skóre SGRQ po 26 týždňoch v porovnaní s placebom (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS -3,01, $p=0,002$) a tiotropiom (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS -2,13, $p=0,009$) a zníženie oproti indakaterolu -1,09 a glykopyróniu -1,18. Po 64 týždňoch bolo zníženie v porovnaní s tiotropiom štatisticky významné (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS -2,69, $p<0,001$). Po 52 týždňoch bolo zníženie v porovnaní s flutikazónom/salmeterolom štatisticky významné (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS -1,3, $p=0,003$).

Vyšší percentuálny podiel pacientov, ktorí dostávali liek Xoterna Breezhaler, reagoval klinicky významným zlepšením skóre SGRQ (definovaným ako pokles o najmenej 4 jednotky oproti východiskovej hodnote) po 26 týždňoch v porovnaní s placebom (63,7 % a 56,6 %, $p=0,088$) a tiotropiom (63,7 % Xoterna Breezhaler oproti 56,4 % pri tiotropiu, $p=0,047$), po 64 týždňoch v porovnaní s glykopyróniom a tiotropiom (57,3 % Xoterna Breezhaler oproti 51,8 % pri glykopyróniu, $p=0,055$; a oproti 50,8 % pri tiotropiu, $p=0,051$) a po 52 týždňoch v porovnaní s flutikazónom/salmeterolom (49,2 % Xoterna Breezhaler oproti 43,7 % pri flutikazónu/salmeterole, pomer pravdepodobností: 1,30; $p<0,001$).

Každodenné aktivity

Pri lieku Xoterna Breezhaler sa oproti tiotropiu preukázalo štatisticky väčšie zlepšenie v percentuálnom podiele „dní so schopnosťou vykonávať obvyklé každodenné aktivity“ počas 26 týždňov (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 8,45 %, $p<0,001$). Po 64. týždni Xoterna Breezhaler vykázal väčšie číselné zlepšenie oproti glykopyróniu (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 1,95 %; $p=0,175$) a štatistické zlepšenie oproti tiotropiu (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 4,96 %; $p=0,001$).

Exacerbácie CHOCHP

V klinickom skúšaní trvajúcom 64 týždňov, ktoré porovnávalo liek Xoterna Breezhaler ($n=729$), glykopyrónium ($n=739$) a tiotropium ($n=737$), liek Xoterna Breezhaler znížil ročný výskyt stredne ťažkých alebo ťažkých exacerbácií CHOCHP o 12 % v porovnaní s glykopyróniom ($p=0,038$) a o 10 % v porovnaní s tiotropiom ($p=0,096$). Počet stredne ťažkých alebo ťažkých exacerbácií/pacientoroky bol 0,94 pri lieku Xoterna Breezhaler (812 udalostí), 1,07 pri glykopyróniu (900 udalostí) a 1,06 pri tiotropiu (898 udalostí). Liek Xoterna Breezhaler tiež štatisticky významne znížil ročný výskyt všetkých exacerbácií CHOCHP (ľahkých, stredne ťažkých alebo ťažkých) o 15 % v porovnaní s glykopyróniom ($p=0,001$) a o 14 % v porovnaní s tiotropiom ($p=0,002$). Počet všetkých exacerbácií CHOCHP/pacientoroky bol 3,34 pri lieku Xoterna Breezhaler (2 893 udalostí), 3,92 pri glykopyróniu (3 294 udalostí) a 3,89 pri tiotropiu (3 301 udalostí).

V klinickom skúšaní trvajúcom 52 týždňov, v ktorom sa porovnávali Xoterna Breezhaler (n=1 675) a flutikazón/salmeterol (n=1 679), Xoterna Breezhaler splnil primárny cieľ skúšania, ktorým bola noninferiorita vo výskyte všetkých exacerbácií CHOCHP (ľahké, stredne ťažké alebo ťažké) v porovnaní s flutikazónom/salmeterolom. Počet všetkých exacerbácií CHOCHP/pacientoroky bol 3,59 pri lieku Xoterna Breezhaler (4 531 udalostí) a 4,03 pri flutikazón/salmeterole (4 969 udalostí). Xoterna Breezhaler tiež vykázal superioritu pri znižovaní ročného výskytu všetkých exacerbácií o 11 % oproti flutikazónu/salmeterolu ($p=0,003$).

V porovnaní s flutikazónom/salmeterolom znížil Xoterna Breezhaler ročný výskyt stredne ťažkých alebo ťažkých exacerbácií o 17 % ($p<0,001$), a ťažkých exacerbácií (vyžadujúcich hospitalizáciu) o 13 % (štatisticky nevýznamné, $p=0,231$). Počet stredne ťažkých alebo ťažkých exacerbácií CHOCHP/pacientoroky bol 0,98 pri lieku Xoterna Breezhaler (1 265 udalostí) a 1,19 pri flutikazón/salmeterole (1 452 udalostí). Xoterna Breezhaler predĺžil čas do prvej stredne ťažkej alebo ťažkej exacerbácie s rizikom exacerbácie zníženým o 22 % ($p<0,001$) a predĺžil čas do prvej ťažkej exacerbácie s rizikom exacerbácie zníženým o 19 % ($p=0,046$).

Incidencia pneumónie bola 3,2 % v skupine lieku Xoterna Breezhaler v porovnaní so 4,8 % v skupine flutikazónu/salmeterolu ($p=0,017$). Čas do prvej pneumónie sa predĺžil pri lieku Xoterna Breezhaler v porovnaní s flutikazónom/salmeterolom ($p=0,013$).

V ďalšom klinickom skúšaní, ktoré porovnávalo Xoterna Breezhaler (n=258) a flutikazón/salmeterol (n=264) počas 26 týždňov, počet stredne ťažkých alebo ťažkých exacerbácií CHOCHP/pacientoroky bol 0,15 oproti 0,18 (18 udalostí oproti 22 udalostiam), ($p=0,512$), a počet všetkých exacerbácií CHOCHP/pacientoroky (ľahkých, stredne ťažkých alebo ťažkých) bol 0,72 oproti 0,94 (86 udalostí oproti 113 udalostiam), ($p=0,098$).

Použitie záchrannej liečby

Počas 26 týždňov Xoterna Breezhaler štatisticky významne znížil používanie záchranného lieku (salbutamol) o 0,96 vdýchnutí denne ($p<0,001$) v porovnaní s placebom, o 0,54 vdýchnutí denne ($p<0,001$) v porovnaní s tiotropiom a o 0,39 vdýchnutí denne ($p=0,019$) v porovnaní s flutikazónom/salmeterolom. Počas 64 týždňov bol tento pokles 0,76 vdýchnutí denne ($p<0,001$) v porovnaní s tiotropiom. Počas 52 týždňov Xoterna Breezhaler znížil používanie záchranného lieku o 0,25 vdýchnutí denne v porovnaní s flutikazónom/salmeterolom ($p<0,001$).

Tolerancia námahy

Xoterna Breezhaler podávaný ráno znížil dynamickú hyperinfláciu a predĺžil čas tolerancie námahy už od prvej dávky. V prvý deň liečby sa inspiračná kapacita pri záťaži významne zlepšila (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 250 ml, $p<0,001$) v porovnaní s placebom. Po troch týždňoch liečby bolo zlepšenie inspiračnej kapacity pri lieku Xoterna Breezhaler väčšie (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 320 ml, $p<0,001$) a čas tolerancie námahy sa predĺžil (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 59,5 sekúnd, $p=0,006$) v porovnaní s placebom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Xoterna Breezhaler vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre chronickú obštrukčnú chorobu pľúc (CHOCHP) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Xoterna Breezhaler

Po inhalácii lieku Xoterna Breezhaler bol medián času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie indakaterolu približne 15 minút a glykopyrónia 5 minút.

Na základe údajov o účinnosti *in vitro* sa predpokladá, že dávka indakaterolu, ktorá sa dostane do pľúc, je podobná pri lieku Xoterna Breezhaler a pri lieku obsahujúcom indakaterol ako monoterapiu. Po inhalácii lieku Xoterna Breezhaler bola expozícia indakaterolu v rovnovážnom stave buď podobná, alebo o niečo nižšia ako systémová expozícia po inhalácii lieku obsahujúceho indakaterol ako monoterapiu.

Po inhalácii lieku Xoterna Breezhaler bol odhad absolútnej biologickej dostupnosti indakaterolu v rozmedzí od 61 % do 85 % podanej dávky a glykopyrónia asi 47 % podanej dávky.

Po inhalácii lieku Xoterna Breezhaler bola expozícia glykopyróniu v rovnovážnom stave podobná ako systémová expozícia po inhalácii lieku obsahujúceho glykopyrónium ako monoterapiu.

Indakaterol

Rovnovážne koncentrácie indakaterolu sa dosiahli pri podávaní raz denne do 12 až 15 dní. Priemerný pomer akumulácie indakaterolu, t.j. AUC počas 24-hodinového dávkovacieho intervalu na 14. alebo 15. deň v porovnaní s 1. dňom, bol v rozmedzí od 2,9 do 3,8 pri dávkach medzi 60 mikrogramov a 480 mikrogramov (podaná dávka) inhalovanými raz denne.

Glykopyrónium

U pacientov s CHOCHP sa farmakokinetický rovnovážny stav glykopyrónia dosiahol do týždňa od začiatku liečby. Priemerné maximálne a minimálne plazmatické koncentrácie glykopyrónia v rovnovážnom stave pri odporúčanom podávaní raz denne boli 166 pikogramov/ml a 8 pikogramov/ml. Expozícia glykopyróniu v rovnovážnom stave (AUC počas 24-hodinového intervalu medzi dávkami) bola približne 1,4- až 1,7-násobne vyššia ako po prvej dávke.

Distribúcia

Indakaterol

Po intravenózne infúzii bol distribučný objem indakaterolu vo fáze konečnej eliminácie 2 557 litrov, čo naznačuje rozsiahlu distribúciu. Väzba *in vitro* na ľudské sérové a plazmatické bielkoviny bola asi 95 %.

Glykopyrónium

Po intravenóznom podaní bol distribučný objem glykopyrónia v rovnovážnom stave 83 litrov a distribučný objem v terminálnej fáze bol 376 litrov. Zdanlivý distribučný objem v terminálnej fáze po inhalácii bol takmer 20-násobne väčší, čo odzrkadľuje výrazne pomalšiu elimináciu po inhalácii. Väzba glykopyrónia na plazmatické bielkoviny *in vitro* bola 38 % až 41 % pri koncentráciách 1 až 10 nanogramov/ml.

Biotransformácia

Indakaterol

Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného indakaterolu v štúdiu ADME (absorpcia, distribúcia, metabolizmus, vylučovanie) u ľudí bol hlavnou zložkou v sére nezmenený indakaterol, na ktorý pripadala približne jedna tretina celkovej AUC súvisiacej s liečivom počas 24 hodín. Najvýznamnejším metabolitom v sére bol hydroxylovaný derivát. Ďalšími významnými metabolitmi boli fenolové O-glukuronidy indakaterolu a hydroxylovaný indakaterol. Diastereoizomér hydroxylovaného derivátu, N-glukuronid indakaterolu, a C- a N-dealkylované produkty boli ďalšími identifikovanými metabolitmi.

Izoforma UGT1A1 sa *in vitro* najviac podieľa na metabolickom klírense indakaterolu. Ako sa však ukázalo v klinickom skúšaní u populácií s rôznymi genotypmi UGT1A1, systémovú expozíciu indakaterolu genotyp UGT1A1 významne neovplyvňuje.

Oxidačné metabolity sa našli pri inkubáciách s rekombinantnými CYP1A1, CYP2D6 a CYP3A4. Usudzuje sa, že CYP3A4 je hlavným izoenzýmom zodpovedným za hydroxyláciu indakaterolu. Skúmanie *in vitro* ďalej naznačilo, že indakaterol je substrát s nízkou afinitou k efluxnej pumpe P-gp.

Glykopyrónium

Štúdie metabolizmu *in vitro* ukázali zhodné metabolické dráhy glykopyróniumbromidu u zvierat a ľudí. Pozorovala sa hydroxylácia, ktorá viedla k tvorbe rôznych mono- a bishydroxylovaných metabolitov, a priama hydrolýza, ktorá viedla k tvorbe derivátu karboxylovej kyseliny (M9). M9 sa tvorí *in vivo* z prehltutej časti dávky inhalovaného glykopyróniumbromidu. V moči ľudí sa po opakovanej inhalácii našli glukuronidové a/alebo síranové konjugáty glykopyrónia, ktoré zodpovedali asi 3 % podanej dávky.

K oxidačnej biotransformácii glykopyrónia prispievajú početné izoenzýmy CYP. Je nepravdepodobné, že by inhibícia alebo indukcia metabolizmu glykopyrónia spôsobila významné zmeny systémovej expozície liečivu.

Štúdie inhibície *in vitro* ukázali, že glykopyróniumbromid nemá významnú schopnosť inhibovať CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A4/5, efluxné transportéry MDR1, MRP2 alebo MXR a transportéry vychytávania OCT1 alebo OCT2. Štúdie indukcie enzýmov *in vitro* neukázali klinicky významnú indukciu testovaných izoenzýmov cytochrómu P450 alebo UGT1A1 a transportérov MDR1 a MRP2 glykopyróniumbromidom.

Eliminácia

Indakaterol

V klinických štúdiách bolo množstvo nezmeneného indakaterolu vylúčeného do moču spravidla nižšie ako 2,5 % podanej dávky. Obličkový klírens indakaterolu bol v priemere medzi 0,46 a 1,20 l/h. V porovnaní so sérovým klírensom indakaterolu 23,3 l/h je zjavné, že obličkový klírens zohráva pri eliminácii systémovo dostupného indakaterolu malú úlohu (približne 2 % až 5 % systémoveho klírensu).

V štúdiu ADME u ľudí sa perorálne podávaný indakaterol vylučoval do ľudskej stolice predovšetkým v nezmenenej forme (54 % dávky) a v menšej miere ako hydroxylované metabolity (23 % dávky).

Koncentrácie indakaterolu v sére klesali viacfázovo, s priemerným konečným eliminačným polčasom v rozmedzí od 45,5 do 126 hodín. Efektívny biologický polčas vyrátaný z akumulácie indakaterolu po opakovanom podávaní bol v rozmedzí od 40 do 52 hodín, čo je v súlade s pozorovaným časom do dosiahnutia rovnovážneho stavu približne 12-15 dní.

Glykopyrónium

Po intravenóznom podaní glykopyróniumbromidu značeného [³H] priemerné vylučovanie rádioaktivity močom počas 48 hodín zodpovedalo 85 % dávky. Ďalších 5 % dávky sa našlo v žlči.

Vylučovanie nezmeneného liečiva obličkami predstavuje asi 60 % až 70 % celkového klírensu systémovo dostupného glykopyrónia, zatiaľ čo nerenálne procesy klírensu tvoria asi 30 % až 40 %. Klírens žľou prispieva k nerenálnemu klírensu, ale predpokladá sa, že väčšina nerenálneho klírensu je dôsledkom metabolizmu.

Priemerný obličkový klírens glykopyrónia po inhalácii bol v rozmedzí 17,4 a 24,4 l/h. K vylučovaniu glykopyrónia obličkami prispieva aktívna tubulárna sekrécia. V moči sa našlo až do 23 % podanej dávky ako nezmenené liečivo.

Plazmatické koncentrácie glykopyrónia klesali viacfázovým spôsobom. Priemerný terminálny polčas eliminácie bol oveľa dlhší po inhalácii (33 až 57 hodín) ako po intravenóznom (6,2 hodiny) a perorálnom podaní (2,8 hodiny). Profil eliminácie poukazuje na pretrvávajúcu absorpciu v pľúcach a/alebo transfer glykopyrónia do systémového obehu počas 24 hodín a dlhšie po inhalácii.

Linearita/nelinearita

Indakaterol

Systémová expozícia indakaterolu sa zvyšovala so zvyšujúcou sa (podanou) dávkou (120 mikrogramov až 480 mikrogramov) úmerne dávke.

Glykopyrónium

U pacientov s CHOCHP sa v rozmedzí (podaných) dávok od 44 do 176 mikrogramov pri farmakokinetickom rovnovážnom stave zvyšovala systémová expozícia aj celkové vylučovanie glykopyrónia močom približne úmerne veľkosti dávky.

Osobitné populácie

Xoterna Breezhaler

Analýza farmakokinetických údajov u populácií pacientov s CHOCHP po inhalácii lieku Xoterna Breezhaler neukázala významný vplyv veku, pohlavia a (netukovej) telesnej hmotnosti na systémovú expozíciu indakaterolu a glykopyróniu. Netuková telesná hmotnosť (ktorá je funkciou hmotnosti a výšky) sa identifikovala ako kovariát. Pozorovala sa negatívna korelácia medzi systémovou expozíciou a netukovou telesnou hmotnosťou (alebo telesnou hmotnosťou); avšak úprava dávkovania sa neodporúča vzhľadom na rozsah zmeny alebo prediktívnu presnosť netukovej telesnej hmotnosti.

Fajčenie a východisková hodnota FEV₁ nemali zjavný vplyv na systémovú expozíciu indakaterolu a glykopyróniu po inhalácii lieku Xoterna Breezhaler.

Indakaterol

Analýza farmakokinetiky u populácií preukázala, že vek (dospelí do 88 rokov), pohlavie, hmotnosť (32-168 kg), ani rasa klinicky významne neovplyvňujú farmakokinetiku indakaterolu. Analýza u tejto populácie nenaznačuje rozdiely medzi etnickými podskupinami.

Glykopyrónium

Analýza farmakokinetických údajov u populácií pacientov s CHOCHP identifikovala telesnú hmotnosť a vek ako faktory prispievajúce k variabilite systémovej expozície medzi pacientmi. Glykopyrónium v odporúčanej dávke sa môže bezpečne používať vo všetkých vekových skupinách a skupinách telesnej hmotnosti.

Pohlavie, fajčenie a východisková hodnota FEV₁ nemali zjavný vplyv na systémovú expozíciu.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Xoterna Breezhaler:

Vzhľadom na klinické farmakokinetické vlastnosti zložiek lieku Xoterna Breezhaler ako monoterapie možno liek Xoterna Breezhaler používať v odporúčanej dávke u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Nie sú žiadne údaje o osobách s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Indakaterol:

U pacientov s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa neprejavili významné zmeny C_{max} alebo AUC indakaterolu, rovnako sa nelíšila väzba na bielkoviny medzi osobami s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a zdravými osobami v kontrolnej skupine. Štúdie u osôb s ťažkou poruchou funkcie pečene sa nevykonali.

Glykopyrónium:

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa klinické skúšania nevykonali. Glykopyrónium sa zo systémového krvného obehu eliminuje hlavne vylučovaním obličkami. Predpokladá sa, že zhoršenie metabolizmu glykopyrónia v pečeni nespôsobuje klinicky významné zvýšenie systémovej expozície.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Xoterna Breezhaler:

Vzhľadom na klinické farmakokinetické vlastnosti zložiek lieku Xoterna Breezhaler ako monoterapie možno liek Xoterna Breezhaler používať v odporúčanej dávke u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo chorobou obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúcim dialýzu sa Xoterna Breezhaler má používať len vtedy, ak očakávaný prínos je väčší ako možné riziko.

Indakaterol:

Vzhľadom na veľmi nízky podiel vylučovania močom na celkovej eliminácii z tela sa štúdia u osôb s poruchou funkcie obličiek nevykonala.

Glykopyrónium:

Porucha funkcie obličiek má vplyv na systémovú expozíciu glykopyróniumbromidu. U osôb s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo mierne priemerné zvýšenie celkovej systémovej expozície (AUC_{last}) do 1,4-násobku a u osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek a v terminálnom štádiu choroby obličiek do 2,2-násobku. Glykopyróniumbromid sa môže použiť v odporúčanej dávke u pacientov s CHOCHP s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná glomerulárna filtrácia $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²).

Etnická príslušnosť

Xoterna Breezhaler:

V celkovej systémovej expozícii (AUC) obom liečivám neboli veľké rozdiely medzi kaukazskou a japonskou populáciou. Pre ostatné etniká alebo rasy nie sú dostupné postačujúce farmakokinetické údaje.

Indakaterol:

Rozdiel medzi etnickými podskupinami sa nezistil. Dostupné sú obmedzené skúsenosti s liečbou černošskej populácie.

Glykopyrónium:

Neboli významné rozdiely v celkovej systémovej expozícii (AUC) medzi japonskou a kaukazskou populáciou. Pre ostatné etniká alebo rasy nie sú dostupné postačujúce farmakokinetické údaje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Xoterna Breezhaler

Predklinické štúdie zahŕňali hodnotenia farmakologickej bezpečnosti *in vitro* a *in vivo*, štúdie toxicity po opakovanej inhalácii u potkanov a psov a štúdiu embryofetálneho vývinu pri inhalačnom podávaní potkanom.

Zvýšená srdcová frekvencia sa pozorovala u psov pri všetkých dávkach lieku Xoterna Breezhaler a pri každej zložke v monoterapii. Účinky na srdcovú frekvenciu pri lieku Xoterna Breezhaler sa zväčšovali a predlžovali oproti zmenám pozorovaným pri každej zložke samotnej v súlade s aditívnou odpoveďou. Objavilo sa tiež skrátenie intervalov na EKG a pokles systolického a diastolického krvného tlaku. U psov sa indakaterol podávaný samotný alebo v lieku Xoterna Breezhaler spájal s podobnou incidenciou a závažnosťou lézií myokardu. Systémové expozície (AUC) pri veľkosti dávok bez pozorovaných nežiaducich účinkov (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) pre lézie myokardu boli pre každú zložku 64- a 59-násobne vyššie ako u ľudí.

Počas štúdie embryofetálneho vývinu u potkanov sa nepozorovali účinky na embryo alebo fétus pri žiadnej veľkosti dávok lieku Xoterna Breezhaler. Systémové expozície (AUC) pri veľkosti dávok bez pozorovaných nežiaducich účinkov (NOAEL) boli 79-násobne vyššie pri indakaterole a 126-násobne vyššie pri glykopyróniu ako u ľudí.

Indakaterol

Účinky na kardiovaskulárny systém, ktoré možno pripísať vlastnostiam indakaterolu ako beta₂-agonistu, zahŕňali tachykardiu, arytmiu a lézie myokardu u psov. U hlodavcov sa pozorovalo mierne podráždenie nosovej dutiny a hrtanu. Všetky tieto nálezy sa objavili pri expozíciách, ktoré dostatočne presahovali expozíciu predpokladanú u ľudí.

Hoci indakaterol nemal vplyv na celkový reprodukčný výkon v štúdií fertility u potkanov, pokles počtu gravidných samic v potomstve F₁ sa pozoroval v štúdií peri- a postnatálneho vývinu u potkanov pri 14-násobne vyššej expozícii ako u ľudí, ktorým sa podával indakaterol. Indakaterol a jeho metabolity rýchlo prestupovali do mlieka laktujúcich potkanov. Indakaterol nebol embryotoxický ani teratogénny u potkanov alebo králikov.

V štúdiách genotoxicity sa nezistil žiadny mutagénny ani klastogénny potenciál. Karcinogenita sa hodnotila v dvojročnej štúdií na potkanoch a šesťmesačnej štúdií na transgénnych myšiach. Zvýšená incidencia benígneho leiomyómu vaječníkov a fokálna hyperplázia hladkého svalstva vaječníkov u potkanov sa zhodovala s podobnými nálezmi hlásenými pri iných beta₂-adrenergických agonistoch. U myší nebol pozorovaný žiadny dôkaz karcinogenity. Systémové expozície (AUC) u potkanov a myší pri veľkosti dávok bez pozorovaných nežiaducich účinkov v týchto štúdiách boli najmenej 7- a 49-násobne vyššie ako u ľudí, ktorým sa raz denne podávala maximálna odporúčaná terapeutická dávka indakaterolu.

Glykopyrónium

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Účinky pripísateľné vlastnostiam glykopyróniumbromidu ako antagonistu muskarínových receptorov zahŕňali mierne až stredne závažné zvýšenie srdcovej frekvencie u psov, opacity v šošovke u potkanov a reverzibilné zmeny spojené so zníženou glandulárnou sekréciou u potkanov a psov. Mierna dráždivosť alebo adaptívne zmeny v dýchacom trakte sa pozorovali u potkanov. Všetky tieto nálezy sa objavili pri expozíciách dostatočne prevyšujúcich tie, ktoré sa očakávajú u ľudí.

Glykopyrónium nebolo teratogénne po inhalačnom podaní u potkanov alebo králikov. U potkanov nebola ovplyvnená fertilita a prenatálny a postnatálny vývin. Glykopyróniumbromid a jeho metabolity významne neprechádzali placentárnou bariérou u breživých myší, králikov a psov. Glykopyróniumbromid (vrátane jeho metabolitov) sa vylučoval do mlieka laktujúcich potkanov a dosiahol až 10-násobne vyššie koncentrácie v mlieku ako v krvi samice.

Štúdie genotoxicity neodhalili mutagénny alebo klastogénny potenciál glykopyróniumbromidu. Štúdie karcinogenity na transgénnych myšiach po perorálnom podaní a na potkanoch po inhalačnom podaní neodhalili dôkazy karcinogenity pri systémových expozíciách (AUC) približne 53-násobne vyšších u myší a 75-násobne vyšších u potkanov, ako je maximálna odporúčaná dávka raz denne u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

monohydrát laktózy
stearan horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Inhalátor z každého balenia sa má zlikvidovať po použití všetkých kapsúl v balení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Kapsuly sa musia vždy uchovávať v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou a vybrať sa majú len bezprostredne pred použitím.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Spodná časť inhalátora a viečko sú vyrobené z akrylonitrýl-butadién-styrénu, tlačidlá sú vyrobené z metylmetakrylát-akrylonitrýl-butadién-styrénu. Ihly a pružiny sú vyrobené s nehrdzavejúcej ocele.

Perforovaný blister z PA/Al/PVC – Al s jednotlivými dávkami. Každý blister obsahuje buď 6, alebo 10 tvrdých kapsúl.

Jednotlivé balenie obsahujúce 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 alebo 90x1 tvrdých kapsúl spolu s 1 inhalátorom.

Multibalenia obsahujúce 96 (4 balenia po 24x1) tvrdých kapsúl a 4 inhalátory.

Multibalenia obsahujúce 150 (15 balení po 10x1) tvrdých kapsúl a 15 inhalátorov.

Multibalenia obsahujúce 150 (25 balení po 6x1) tvrdých kapsúl a 25 inhalátorov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

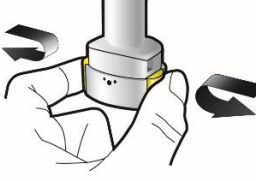
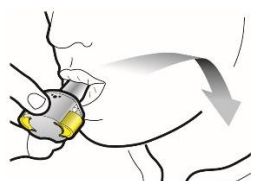
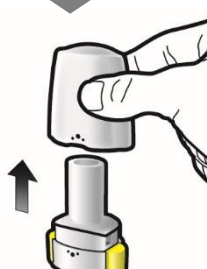
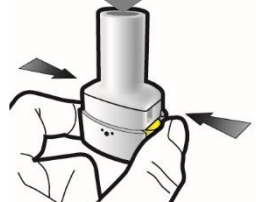
6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

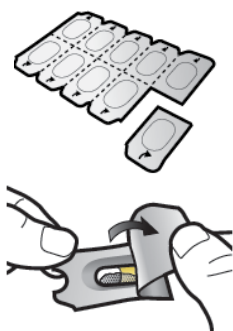
Má sa používať inhalátor dodaný pri každom novom predpísaní lieku. Inhalátor z každého balenia sa má zlikvidovať po použití všetkých kapsúl v balení.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pokyny na zaobchádzanie a použitie

Pred použitím lieku Xoterna Breezhaler si prečítajte celé **Pokyny na použitie**.

			
Vložte	Prepichnete a uvoľnite	Inhalujte hlboko	Skontrolujte, či je kapsula prázdna
1	2	3	Skontrolujte
 Krok 1a: Odstráňte viečko  Krok 1b: Otvorte inhalátor	 Krok 2a: Prepichnete kapsulu raz Inhalátor držte zvislo. Prepichnete kapsulu silným stlačením obidvoch bočných tlačidiel súčasne. Pri prepichnutí kapsuly by ste mali počuť zvuk. <u>Prepichnete kapsulu iba raz.</u>  Krok 2b: Uvoľnite bočné tlačidlá	 Krok 3a: Úplne vydýchnite <u>Nevydychujte do inhalátora.</u>  Krok 3b: Inhalujte liek hlboko Inhalátor držte tak, ako je to znázornené na obrázku. Vložte náustok do úst a pevne ho obopnite perami. <u>Nestláčajte bočné tlačidlá.</u>	 Skontrolujte, či je kapsula prázdna Otvorte inhalátor a skontrolujte, či v kapsule neostal zvyšok prášku. Ak je ešte v kapsule zvyšok prášku: • Uzavrite inhalátor. • Zopakujte kroky 3a až 3c.  Ostávajúci prášok  Prázdna



Krok 1c:

Vyberte kapsulu

Oddeľte jeden blister

z blistrovej karty.

Stiahnutím otvoríte blister

a vyberte kapsulu.

Nepretláčajte kapsulu

cez fóliu.

Kapsulu neprehltnite.



Krok 1d:

Vložte kapsulu

Kapsulu nikdy nevložte

priamo do náustka.



Krok 1e:

Uzavrite inhalátor

Vdýchnite rýchlo a čo najhlbšie.

Počas inhalácie budete

počuť vírivý zvuk.

Možete cítiť chuť lieku

počas inhalácie.



Krok 3c:

Zadržte dych

Zadržte dych až

na 5 sekúnd.



Odstráňte prázdnu kapsulu

Prázdnu kapsulu zahodte

medzi domový odpad.

Zatvorte inhalátor

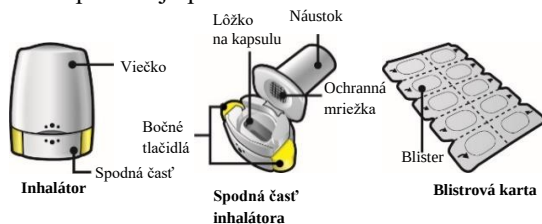
a nasadte viečko.

Dôležité informácie

- Kapsuly Xoterna Breezhaler sa musia vždy uchovávať v blistri a vybrať sa majú len bezprostredne pred použitím.
- Nepretláčajte kapsulu cez fóliu pri vyberaní z blistra.
- Kapsulu neprehltnite.
- Nepoužívajte kapsuly Xoterna Breezhaler so žiadnym iným inhalátorom.
- Nepoužívajte inhalátor Xoterna Breezhaler na podanie žiadneho iného lieku v kapsulách.
- Kapsulu nikdy nevložte do úst alebo náustka inhalátora.
- Nestláčajte bočné tlačidlá viac ako raz.
- Nevydychujte do náustka.
- Nestláčajte bočné tlačidlá počas inhalácie cez náustok.
- Nechytajte kapsuly mokrými rukami.
- Nikdy neumývajte inhalátor vodou.

Balenie inhalátora Xoterna Breezhaler obsahuje:

- Jeden inhalátor Xoterna Breezhaler
- Jednu alebo viac blisterových kariet obsahujúcich buď 6 alebo 10 kapsúl Xoterna Breezhaler, ktoré sa používajú pomocou inhalátora



Často kladené otázky

Prečo inhalátor nerobí zvuk, keď inhalujem?

Kapsula môže byť zaseknutá v lôžku na kapsulu. Ak sa to stane, opatrne uvoľnite kapsulu poklopaním na spodnú časť inhalátora. Inhalujte liek znovu opakovaním krokov 3a až 3c.

Čo mám urobiť, ak ostal v kapsule zvyšok prášku?

Nepoužili ste dostatok lieku. Zatvorte inhalátor a zopakujte kroky 3a až 3c.

Kašľal som po inhalácii – znamená to niečo?

Môže sa to stať. Pokiaľ je kapsula prázdna, použili ste dostatok lieku.

Cítil som malé kúsky kapsuly na jazyku – znamená to niečo?

Môže sa to stať. Nie je to škodlivé. Možnosť rozpadu kapsuly na malé kúsky sa zvýši, ak sa kapsula prepichne viac ako raz.

Čistenie inhalátora

Zotretím odstráňte zvyšky prášku z vnútornej a vonkajšej strany náustka čistou, suchou tkaninou, z ktorej sa neuvolňujú vlákna. Udržiavajte inhalátor suchý. Inhalátor nikdy neumývajte vodou.

Likvidácia inhalátora po použití

Každý inhalátor zlikvidujte po použití všetkých kapsúl. Opýtajte sa svojho lekára, ako máte zlikvidovať lieky a inhalátory, ktoré už nepotrebuje.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/13/863/001-008

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. september 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. máj 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramov/43 mikrogramov inhalačný prášok v tvrdých kapsulách indakaterol/glykopyrónium

2. LIEČIVÁ

Každá kapsula obsahuje 110 mikrogramov indakaterolu a 50 mikrogramov glykopyrónia. Inhalované množstvo indakaterolu je 85 mikrogramov (zodpovedá 110 mikrogramom indakateróliummaleinátu) a glykopyrónia 43 mikrogramov (zodpovedá 54 mikrogramom glykopyróniumbromidu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje aj laktózu a stearan horečnatý.
Ďalšie údaje si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Inhalačný prášok v tvrdej kapsule

6 x 1 kapsula + 1 inhalátor
10 x 1 kapsula + 1 inhalátor
12 x 1 kapsula + 1 inhalátor
30 x 1 kapsula + 1 inhalátor
90 x 1 kapsula + 1 inhalátor

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Určené len na použitie s inhalátorom, ktorý je súčasťou balenia.

Kapsuly neprehltajte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na inhalačné použitie

Liečba na 90 dní [90 x 1 kapsula + len 1 inhalátor].

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Inhalátor z každého balenia sa má zlikvidovať po použití všetkých kapsúl v balení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Uchovávať kapsuly v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou a vyberte ich z balenia až bezprostredne pred použitím.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Xoterna Breezhaler

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramov/43 mikrogramov inhalačný prášok v tvrdých kapsulách
indakaterol/glykopyrónium

2. LIEČIVÁ

Každá kapsula obsahuje 110 mikrogramov indakaterolu a 50 mikrogramov glykopyrónia. Inhalované množstvo indakaterolu je 85 mikrogramov (zodpovedá 110 mikrogramom indakateróliummaleinátu) a glykopyrónia 43 mikrogramov (zodpovedá 54 mikrogramom glykopyróniumbromidu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj laktózu a stearan horečnatý.
Ďalšie údaje si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Inhalačný prášok v tvrdej kapsule

Multibalenie: 96 (4 balenia po 24 x 1) kapsúl + 4 inhalátory.
Multibalenie: 150 (15 balení po 10 x 1) kapsúl + 15 inhalátorov.
Multibalenie: 150 (25 balení po 6 x 1) kapsúl + 25 inhalátorov.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Určené len na použitie s inhalátorom, ktorý je súčasťou balenia.
Kapsuly neprehltajte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na inhalačné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Inhalátor z každého balenia sa má zlikvidovať po použití všetkých kapsúl v balení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Uchovávať kapsuly v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou a vyberte ich z balenia až bezprostredne pred použitím.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/13/863/005

EU/1/13/863/008

EU/1/13/863/006

Multibalenie pozostávajúce zo 4 balení (24 kapsúl + 1 inhalátor)

Multibalenie pozostávajúce z 15 balení (10 kapsúl + 1 inhalátor)

Multibalenie pozostávajúce z 25 balení (6 kapsúl + 1 inhalátor)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Xoterna Breezhaler

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PRECHODNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramov/43 mikrogramov inhalačný prášok v tvrdých kapsulách
indakaterol/glykopyrónium

2. LIEČIVÁ

Každá kapsula obsahuje 110 mikrogramov indakaterolu a 50 mikrogramov glykopyrónia. Inhalované množstvo indakaterolu je 85 mikrogramov (zodpovedá 110 mikrogramom indakateróliummaleinátu) a glykopyrónia 43 mikrogramov (zodpovedá 54 mikrogramom glykopyróniumbromidu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj laktózu a stearan horečnatý.
Ďalšie údaje si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Inhalačný prášok v tvrdej kapsule

24 x 1 kapsula + 1 inhalátor. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.
10 x 1 kapsula + 1 inhalátor. Súčasť multibalenia: Samostatne nepredajné.
6 x 1 kapsula + 1 inhalátor. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Určené len na použitie s inhalátorom, ktorý je súčasťou balenia.
Kapsuly neprehltajte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na inhalačné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Inhalátor z každého balenia sa má zlikvidovať po použití všetkých kapsúl v balení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Uchovávať kapsuly v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou a vyberte ich z balenia až bezprostredne pred použitím.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/13/863/005

EU/1/13/863/008

EU/1/13/863/006

Multibalenie pozostávajúce zo 4 balení (24 kapsúl + 1 inhalátor)

Multibalenie pozostávajúce z 15 balení (10 kapsúl + 1 inhalátor)

Multibalenie pozostávajúce z 25 balení (6 kapsúl + 1 inhalátor)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Xoterna Breezhaler

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VNÚTORNÁ STRANA VIEČKA VONKAJŠEJ ŠKATULE JEDNOTLIVÉHO BALENIA
A PRECHODNEJ ŠKATULE MULTIBALENIA**

1. INÉ

- | | |
|--------------|-------------------------------------|
| 1 | Vložte |
| 2 | Prepichnite a uvoľnite |
| 3 | Inhalujte hlboko |
| Skontrolujte | Skontrolujte, či je kapsula prázdna |

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Xoterna Breezhaler 85 µg/43 µg inhalačný prášok
indakaterol/glykopyrónium

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Len na inhalačné použitie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramov/43 mikrogramov inhalačný prášok v tvrdých kapsulách indakaterol/glykopyrónium

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Xoterna Breezhaler a na čo sa používa
 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Xoterna Breezhaler
 3. Ako používať liek Xoterna Breezhaler
 4. Možné vedľajšie účinky
 5. Ako uchovávať liek Xoterna Breezhaler
 6. Obsah balenia a ďalšie informácie
- Návod na použitie inhalátora Xoterna Breezhaler

1. Čo je Xoterna Breezhaler a na čo sa používa

Čo je Xoterna Breezhaler

Tento liek obsahuje dve liečivá nazvané indakaterol a glykopyrónium. Patria do skupiny liekov označovaných ako bronchodilatanciá.

Na čo sa používa Xoterna Breezhaler

Tento liek sa používa na uľahčenie dýchania u dospelých pacientov, ktorí majú ťažkosti s dýchaním v dôsledku ochorenia pľúc nazývaného chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCPP). Pri CHOCPP sú svaly dýchacích ciest stiahnuté. Sťažuje to dýchanie. Tento liek bráni stiahnutiu týchto svalov v pľúcach, čo uľahčuje prúdenie vzduchu do pľúc a z pľúc.

Keď budete používať tento liek raz denne, pomôže vám to zmenšiť dopad CHOCPP na každodenný život.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Xoterna Breezhaler

Nepoužívajte liek Xoterna Breezhaler

- ak ste alergický na indakaterol alebo glykopyrónium alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať liek Xoterna Breezhaler, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak sa vás týka čokoľvek z uvedeného:

- ak máte astmu – tento liek sa nemá používať na liečbu astmy.
- ak máte ťažkosti so srdcom.
- ak máte záchvaty alebo kŕče.
- ak máte ťažkosti so štítnou žľazou (tyreotoxikózu).
- ak máte cukrovku.
- ak používate akékoľvek lieky na ochorenie pľúc, ktoré obsahujú podobné liečivá (patriace do rovnakej skupiny), ako sú liečivá v lieku Xoterna Breezhaler (pozri časť „Iné lieky a Xoterna Breezhaler“).
- ak máte ťažkosti s obličkami.
- ak máte závažné ťažkosti s pečeňou.
- ak máte ochorenie očí nazývané glaukóm s úzkym uhlom.
- ak máte ťažkosti s močením.

Ak sa vás čokoľvek z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), **obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako použijete tento liek.**

Počas liečby liekom Xoterna Breezhaler

- **Prestaňte používať tento liek a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**, ak sa u vás objaví niektorý z nasledujúcich príznakov:
 - bolesť alebo nepríjemné pocity v očiach, prechodné neostré videnie, žiarivé prstence alebo farebné obrazy spolu so sčervenaním očí – môžu to byť príznaky akútneho záchvatu glaukómu s úzkym uhlom.
 - ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, opuch jazyka, pier alebo tváre, vyrážky na koži, svrbenie a žihľavka (prejavy alergickej reakcie).
 - zvieranie v hrudníku, kašeľ, sipot alebo dýchavičnosť bezprostredne po použití tohto lieku – môže ísť o prejavy stavu, ktorý sa nazýva paradoxný bronchospazmus.
- **Okamžite povedzte svojmu lekárovi**, ak sa príznaky CHOCHP, napríklad dýchavičnosť, sipot alebo kašeľ u vás nezlepšia, alebo sa zhoršia.

Xoterna Breezhaler sa používa na dlhodobú liečbu CHOCHP. Nepoužívajte tento liek na liečbu náhlych záchvatov dýchavičnosti alebo sipotu.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom alebo dospievajúcim mladším ako 18 rokov. Je to preto, lebo nebol sledovaný v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Xoterna Breezhaler

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Predovšetkým povedzte svojmu lekárovi, ak užívate:

- akékoľvek lieky, ktoré môžu byť podobné ako Xoterna Breezhaler (obsahujú podobné liečivá).
- lieky nazývané beta-blokátory, ktoré sa môžu používať na liečbu vysokého krvného tlaku alebo iných ťažkostí so srdcom (napríklad propranolol), alebo lieky používané pri liečbe ochorenia očí nazývaného glaukóm (napríklad timolol).
- lieky, ktoré znižujú hladinu draslíka v krvi. Patria k nim:
 - steroidy (napríklad prednizolón),
 - diuretiká (tablety na odvodnenie) používané proti vysokému krvnému tlaku, napríklad hydrochlorotiazid,
 - lieky proti ťažkostiam s dýchaním (napríklad teofylín).

Tehotenstvo a dojčenie

Nie sú dostupné údaje o používaní tohto lieku u tehotných žien a nie je známe, či liečivo z tohto lieku prestupuje do materského mlieka. Indakaterol, jedno z liečiv v lieku Xoterna Breezhaler, môže brániť pôrodu z dôvodu jeho účinku na maternicu.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. Liek Xoterna Breezhaler nemáte používať, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že tento liek ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Tento liek však môže vyvolať závraty (pozri časť 4). Ak počas používania tohto lieku pocítite závraty, nevedzte vozidlá a neobsluhujte stroje.

Xoterna Breezhaler obsahuje laktózu

Tento liek obsahuje laktózu (23,5 mg v kapsule). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred použitím tohto lieku.

Predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

3. Ako používať liek Xoterna Breezhaler

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko lieku Xoterna Breezhaler sa má použiť

Zvyčajnou dávkou je inhalácia obsahu jednej kapsuly každý deň.

Inhalovať stačí iba raz denne, pretože účinok tohto lieku pretrváva 24 hodín. Nepoužívajte viac lieku, ako vám povedal váš lekár.

Starší ľudia (vo veku 75 rokov a starší)

Ak máte 75 rokov alebo viac, môžete používať tento liek v rovnakej dávke ako iní dospelí.

Kedy inhalovať liek Xoterna Breezhaler

Tento liek používajte každý deň v rovnakom čase. Pomôže vám to zapamätať si, že máte liek použiť. Liek Xoterna Breezhaler môžete inhalovať kedykoľvek, pred jedlom alebo nápojmi, alebo po nich.

Ako inhalovať liek Xoterna Breezhaler

- Liek Xoterna Breezhaler je určený na inhalačné použitie.
- V tomto balení nájdete inhalátor a kapsuly (v blistroch), ktoré obsahujú liek vo forme inhalačného prášku. Kapsuly používajte len pomocou inhalátora, ktorý je súčasťou tohto balenia (inhalátor Xoterna Breezhaler). Kapsuly majú ostať v blistri až dovtedy, keď ich potrebujete použiť.
- Otvorte blister odlúpnutím krycej vrstvy - nepretláčajte kapsulu cez fóliu.
- Ak otvoríte nové balenie, použite nový inhalátor Xoterna Breezhaler, ktorý je v balení.
- Inhalátor z každého balenia zahodte po použití všetkých kapsúl v balení.
- Kapsuly neprehltajte.
- Podrobnejšie informácie o používaní inhalátora si prečítajte v návode na použitie na konci tejto písomnej informácie.

Ak použijete viac lieku Xoterna Breezhaler, ako máte

Ak ste inhalovali príliš veľa tohto lieku alebo ak niekto iný omylom použije vaše kapsuly, okamžite o tom povedzte buď svojmu lekárovi, alebo vyhľadajte najbližšiu lekársku pohotovostnú službu. Ukážte balenie lieku Xoterna Breezhaler. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie. Môžete spozorovať, že vám srdce bije rýchlejšie ako zvyčajne, alebo môžete mať bolesť hlavy, cítiť sa ospalý, mať pocit nevoľnosti alebo musíte vracať, alebo môžete spozorovať poruchy zraku, pocit zápchy alebo ťažkosti pri močení.

Ak zabudnete použiť liek Xoterna Breezhaler

Ak zabudnete inhalovať dávku vo zvyčajnom čase, inhalujte ju v ten deň čo najskôr. Ďalšiu dávku potom inhalujte v obvyklom čase na ďalší deň. Neinhalujte v ten istý deň viac ako jednu dávku.

Ako dlho pokračovať v používaní lieku Xoterna Breezhaler

- Používajte liek Xoterna Breezhaler tak dlho, ako vám povie váš lekár.
- CHOCHP je dlhotrvajúca choroba a liek Xoterna Breezhaler používajte **každý deň**, a nie iba vtedy, keď máte ťažkosti s dýchaním alebo iné prejavy CHOCHP.

Ak chcete vedieť, ako dlho sa máte liečiť týmto liekom, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné:**Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)**

- ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, opuch jazyka, pier alebo tváre, žihľavka, vyrážky na koži – môžu to byť prejavy alergickej reakcie.
- pocit únavy alebo silného smädu, zvýšená chuť do jedenia bez zvýšenia hmotnosti a vylučovanie väčšieho množstva moču ako zvyčajne – môžu to byť prejavy vysokej hladiny cukru v krvi (hyperglykémie).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- zvieravá bolesť v hrudníku spojená so zvýšeným potením – môže to byť závažný problém so srdcom (ischemická choroba srdca).
- opuch, najmä jazyka, pier, tváre alebo hrdla (možné prejavy angioedému).
- ťažkosti s dýchaním spojené so sipotom alebo kašľom.
- bolesť alebo neprijemný pocit v očiach, prechodné neostré videnie, žiarivé prstence alebo farebné obrazy spolu so sčervenaním očí – môžu to byť prejavy glaukómu.
- nepravidelný tep srdca.

Ak sa u vás objaví niektorý z týchto závažných vedľajších účinkov, **ihneď vyhľadajte lekársku pomoc**.

K ďalším vedľajším účinkom môžu patriť:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- upchatý nos, kýchanie, kašeľ, bolesť hlavy s horúčkou alebo bez nej - môžu to byť prejavy infekcie horných dýchacích ciest.

Časté

- kombinácia bolesti hrdla a výtoku z nosa - môžu to byť prejavy zápalu nosohltanu (nazofaryngitídy).
- bolestivé a časté močenie – môžu to byť prejavy infekcie močových ciest nazvanej cystitída.
- pocit tlaku alebo bolesť v lícach a v čele - môžu to byť prejavy zápalu prínosových dutín nazvaného sinusitída.
- výtok z nosa alebo upchatý nos.
- závraty.
- bolesť hlavy.
- kašeľ.
- bolesť hrdla.
- žalúdočná nevoľnosť, zažívacie ťažkosti.
- zubný kaz.
- ťažkosti a bolesť pri močení – môžu to byť prejavy upchatia močového mechúra alebo zadržiavania moču.
- horúčka.
- bolesť na hrudi.

Menej časté

- nespavosť.
- rýchly tep srdca.
- búšenie srdca – prejavy nezvyčajného tepu srdca.
- zmena hlasu (zachrípnutie).
- krvácanie z nosa.
- hnačka alebo bolesť žalúdka.
- suchosť v ústach.
- svrbenie alebo vyrážky.
- bolesť svalov, väzov, šliach, kĺbov a kostí.
- svalový kŕč.
- bolesť alebo citlivosť svalov na dotyk.
- bolesť v ramenách alebo nohách.
- opuch rúk, členkov a chodidiel.
- únava.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- pocit mravčenia alebo znížená citlivosť.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Xoterna Breezhaler

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Uchovávajúte kapsuly v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou a vyberte ich z balenia až bezprostredne pred použitím.

Inhalátor z každého balenia sa má zlikvidovať po použití všetkých kapsúl v balení.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že balenie je poškodené alebo nesie stopy nedovoleného zaobchádzania.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xoterna Breezhaler obsahuje

- Liečivá sú indakaterol (ako maleinát) a glykopyróniumbromid. Každá kapsula obsahuje 143 mikrogramov indakateróliummaleinátu, čo zodpovedá 110 mikrogramom indakaterolu, a 63 mikrogramov glykopyróniumbromidu, čo zodpovedá 50 mikrogramom glykopyrónia. Podaná dávka (dávka, ktorá opustí náustok inhalátora) zodpovedá 85 mikrogramom indakaterolu (zodpovedá 110 mikrogramom indakateróliummaleinátu) a 43 mikrogramom glykopyrónia (zodpovedá 54 mikrogramom glykopyróniumbromidu).
- Ďalšie zložky inhalačného prášku sú monohydrát laktózy a stearan horečnatý (pozri časť 2 pod „Xoterna Breezhaler obsahuje laktózu“).

Ako vyzerá Xoterna Breezhaler a obsah balenia

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramov/43 mikrogramov inhalačný prášok v tvrdých kapsulách sú priehľadné a žlté kapsuly a obsahujú biely až takmer biely prášok. Majú vytlačený kód prípravku „IGP110.50“ modrou farbou pod dvomi modrými prúžkami na tele a logo spoločnosti () vytlačené čiernou farbou na viečku kapsuly.

V tomto balení nájdete inhalátor spolu s kapsulami v blistroch. Každý blister obsahuje buď 6, alebo 10 tvrdých kapsúl.

Dostupné sú nasledujúce veľkosti balenia:

Jednotlivé balenie obsahujúce 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 alebo 90x1 tvrdých kapsúl spolu s 1 inhalátorom.

Multibalenia obsahujúce 96 (4 balenia po 24x1) tvrdých kapsúl a 4 inhalátory.

Multibalenia obsahujúce 150 (15 balení po 10x1) tvrdých kapsúl a 15 inhalátorov.

Multibalenia obsahujúce 150 (25 balení po 6x1) tvrdých kapsúl a 25 inhalátorov.

Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

Italia

Alfasigma S.p.A.
Tel: +39 06 91 39 4666

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Suomi/Finland

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

Sverige

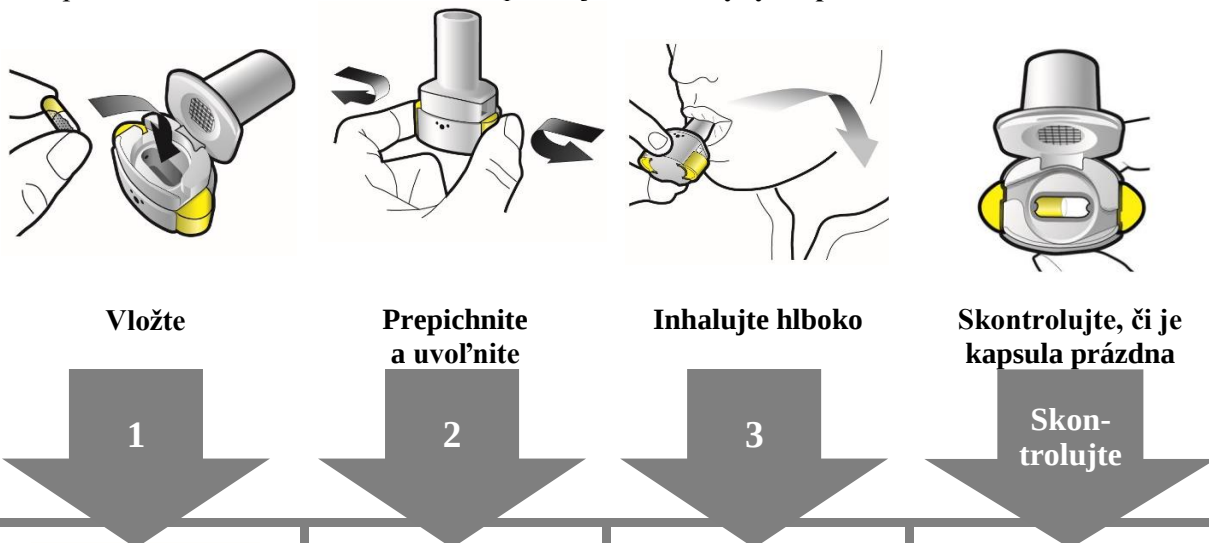
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

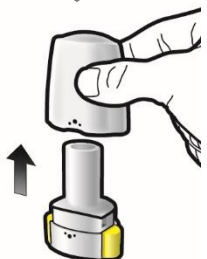
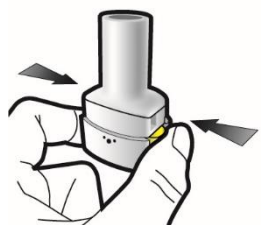
Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Pred použitím lieku Xoterna Breezhaler si prečítajte celé **Pokyny na použitie**.



 Krok 1a: Odstráňte viečko  Krok 1b: Otvorte inhalátor	 Krok 2a: Prepichnite kapsulu raz Inhalátor držte zvislo. Prepichnite kapsulu silným stlačením obidvoch bočných tlačidiel súčasne. Pri prepichnutí kapsuly by ste mali počuť zvuk. <u>Prepichnite kapsulu iba raz.</u>  Krok 2b: Uvoľnite bočné tlačidlá	 Krok 3a: Úplne vydýchnite <u>Nevydychujte do inhalátora.</u>  Krok 3b: Inhalujte liek hlboko Inhalátor držte tak, ako je to znázornené na obrázku. Vložte náustok do úst a pevne ho obopnite perami. <u>Nestláčajte bočné tlačidlá.</u>	 Skontrolujte, či je kapsula prázdna Otvorte inhalátor a skontrolujte, či v kapsule neostal zvyšok prášku. Ak je ešte v kapsule zvyšok prášku: • Uzavrite inhalátor. • Zopakujte kroky 3a až 3c.  Ostávajúci prášok  Prázdna
---	---	--	---



Krok 1c:

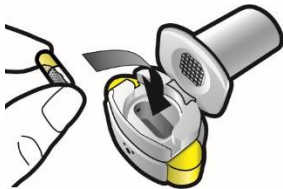
Vyberte kapsulu

Oddeľte jeden blister z blistrovej karty.

Stiahnutím otvorte blister a vyberte kapsulu.

Nepretláčajte kapsulu cez fóliu.

Kapsulu neprehltnite.



Krok 1d:

Vložte kapsulu

Kapsulu nikdy nevložte priamo do náustka.



Krok 1e:

Uzavrite inhalátor

Vdýchnite rýchlo a čo najhlbšie.
Počas inhalácie budete počuť vírivý zvuk.
Možete cítiť chuť lieku počas inhalácie.



Krok 3c:

Zadržte dych

Zadržte dych až na 5 sekúnd.



Odstráňte prázdnu kapsulu

Prázdnu kapsulu zahodte medzi domový odpad.

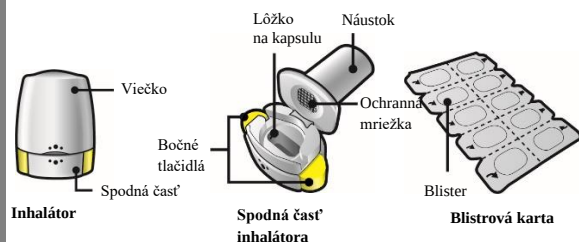
Zatvorte inhalátor a nasadte viečko.

Dôležité informácie

- Kapsuly Xoterna Breezhaler sa musia vždy uchovávať v blistri a vybrať sa majú len bezprostredne pred použitím.
- Nepretláčajte kapsulu cez fóliu pri vyberaní z blistra.
- Kapsulu neprehltnite.
- Nepoužívajte kapsuly Xoterna Breezhaler so žiadnym iným inhalátorom.
- Nepoužívajte inhalátor Xoterna Breezhaler na podanie žiadneho iného lieku v kapsulách.
- Kapsulu nikdy nevložte do úst alebo náustka inhalátora.
- Nestláčajte bočné tlačidlá viac ako raz.
- Nevydychujte do náustka.
- Nestláčajte bočné tlačidlá počas inhalácie cez náustok.
- Nechytajte kapsuly mokrými rukami.
- Nikdy neumývajte inhalátor vodou.

Balenie inhalátora Xoterna Breezhaler obsahuje:

- Jeden inhalátor Xoterna Breezhaler
- Jednu alebo viac blisterových kariet obsahujúcich buď 6 alebo 10 kapsúl Xoterna Breezhaler, ktoré sa používajú pomocou inhalátora



Často kladené otázky

Prečo inhalátor nerobí zvuk, keď inhalujem?

Kapsula môže byť zaseknutá v lôžku na kapsulu. Ak sa to stane, opatrne uvoľnite kapsulu poklopaním na spodnú časť inhalátora. Inhalujte liek znovu opakovaním krokov 3a až 3c.

Čo mám urobiť, ak ostal v kapsule zvyšok prášku?

Nepoužili ste dostatok lieku. Zatvorte inhalátor a zopakujte kroky 3a až 3c.

Kašľal som po inhalácii – znamená to niečo?

Môže sa to stať. Pokiaľ je kapsula prázdna, použili ste dostatok lieku.

Cítil som malé kúsky kapsuly na jazyku – znamená to niečo?

Môže sa to stať. Nie je to škodlivé. Možnosť rozpadu kapsuly na malé kúsky sa zvýši, ak sa kapsula prepichne viac ako raz.

Čistenie inhalátora

Zotretím odstráňte zvyšky prášku z vnútornej a vonkajšej strany náustka čistou, suchou tkaninou, z ktorej sa neuvolňujú vlákna. Udržiavajte inhalátor suchý. Inhalátor nikdy neumývajte vodou.

Likvidácia inhalátora po použití

Každý inhalátor zlikvidujte po použití všetkých kapsúl. Opýtajte sa svojho lekárnika, ako máte zlikvidovať lieky a inhalátory, ktoré už nepotrebuje.