PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Enerzair Breezhaler 114 mikrogramov/46 mikrogramov/136 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 150 µg indakaterola (v obliki acetata), 63 µg glikopironijevega bromida, kar ustreza 50 µg glikopironija, in 160 µg mometazonfuroata.

En dostavljeni odmerek (odmerek, ki pride skozi ustnik inhalatorja) vsebuje 114 µg indakaterola (v obliki acetata), 58 µg glikopironijevega bromida, kar ustreza 46 µg glikopironija, in 136 µg mometazonfuroata.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 25 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje, trda kapsula (prašek za inhaliranje)

Kapsule z zelenim prozornim pokrovčkom in brezbarvnim prozornim telesom, ki vsebujejo bel prašek in imajo na telesu kapsule nad dvojno črno črto s črno natisnjeno oznako “IGM150-50-160”, na pokrovčku pa s črno natisnjen logotip zdravila, obkrožen s črno črto.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Enerzair Breezhaler je indicirano za vzdrževalno zdravljenje astme pri odraslih bolnikih, pri katerih astma ni ustrezno urejena z vzdrževalnim zdravljenjem s kombinacijo dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta-2 in velikih odmerkov inhalacijskega kortikosteroida in ki so imeli v preteklem letu eno ali več akutnih poslabšanj astme.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je inhalacija vsebine ene kapsule enkrat na dan.

Najvišji priporočeni odmerek je 114 µg/46 µg/136 µg enkrat na dan.

Zdravilo je treba odmerjati vsak dan ob istem času. Za odmerjanje je mogoče izbrati katerikoli čas dneva. V primeru izpuščenega odmerka je treba zdravilo vzeti čimprej. Bolnikom je treba naročiti, naj ne vzamejo več kot enega odmerka v istem dnevu.

Posebne skupine bolnikov
Populacija starejših
Pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic
Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in bolnikih, ki imajo končno ledvično odpoved in potrebujejo dializno zdravljenje, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter
Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno. O uporabi zdravila pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni na voljo nobenih podatkov, zato se sme pri teh bolnikih uporabiti le, če pričakovana korist presega potencialno tveganje (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost zdravila Enerzair Breezhaler pri pediatričnih bolnikih, ki so stari manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Samo za inhaliranje. Kapsul se ne sme pogoltniti.

Kapsule so namenjene samo uporabi z inhalatorjem, ki je priložen (glejte poglavje 6.6) vsakemu novemu pakiranju zdravila.

Bolnike je treba poučiti, kako naj si pravilno dajo zdravilo. Bolnike, pri katerih ne pride do izboljšanja dihanja, je treba vprašati, ali zdravilo morda pogoltnejo, namesto da bi ga inhalirali.

Kapsule je treba vzeti iz pretisnega omota šele tik pred uporabo.

Po inhaliranju morajo bolniki usta sprati z vodo, vendar te vode ne smejo pogoltniti (glejte poglavji 4.4 in 6.6).

Za navodila glede rokovanja z zdravilom pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Informacije za bolnike, ki pri odmerjanju zdravila Enerzair Breezhaler uporabljajo senzor
Pakiranje zdravila lahko vsebuje elektronski senzor, ki ga je treba namesti na spodnji del inhalatorja.

Senzor in aplikacija nista nujno potrebna za dajanje zdravila bolniku. Senzor in aplikacija ne nadzorujeta vnosa zdravila z uporabo inhalatorja in ne vplivata nanj.

Zdravnik, ki predpiše zdravilo, se lahko z bolnikom pogovori, ali je zanj primerno, da uporablja senzor in aplikacijo.

Za podrobna navodila o uporabi senzorja in aplikacije glejte navodila, ki so priložena pakiranju s senzorjem in aplikaciji.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Poslabšanje bolezni

Tega zdravila se ne sme uporabljati za blaženje akutnih simptomov astme, kar vključuje tudi akutne epizode bronhospazma, pri katerih je treba uporabiti kratkodelujoči bronhodilatator. Če bolnik za lajšanje simptomov vedno pogosteje uporablja kratkodelujoči bronhodilatator, to pomeni, da gre za poslabšanje nadzora astme in bolnik potrebuje pregled pri zdravniku.

Bolniki ne smejo prekiniti zdravljenja brez zdravniškega nadzora, saj se po prekinitvi uporabe zdravila simptomi lahko ponovijo.

Po priporočilih se zdravljenja s tem zdravilom ne sme prekiniti nenadoma. Če se bolniku zdi, da zdravljenje ni učinkovito, naj z zdravljenjem nadaljuje, vendar naj se posvetuje z zdravnikom. Pogostejša uporaba olajševalnih bronhodilatatorjev kaže na poslabšanje osnovne bolezni in pomeni, da bolnik potrebuje ponovno presojo ustreznosti zdravljenja. Nenadno in progresivno slabšanje simptomov astme je lahko življenjsko nevarno in bolnik potrebuje urgenten zdravniški pregled.

Preobčutljivost

Poročali so o primerih takojšnje preobčutljivostne reakcije po odmerjanju tega zdravila. Če pride do znakov, ki kažejo na alergijsko reakcijo, zlasti če pride do angioedema (kar vključuje oteženo dihanje ali požiranje, otekanje jezika, ustnic in obraza), urtikarije ali kožnega izpuščaja, je treba zdravljenje takoj prekiniti in uvesti drugo zdravljenje.

Paradoksni bronhospazem

Kot pri uporabi drugih inhalacijskih zdravil lahko odmerjanje tega zdravila povzroči paradoksni bronhospazem, ki je lahko življenjsko nevaren. Če pride do paradoksnega bronhospazma, je treba zdravljenje takoj ukiniti in uvesti drugo zdravljenje.

Srčno-žilni učinki

Kot druga zdravila, ki vsebujejo agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2, lahko tudi to zdravilo pri nekaterih bolnikih povzroča klinično pomembne srčno-žilne učinke, kar se kaže kot povečan srčni utrip, zvišan krvni tlak in/ali povečan obseg simptomov. Če se pojavijo taki učinki, bo morda treba zdravljenje prekiniti.

Pri uporabi tega zdravila je potrebna previdnost pri bolnikih, ki imajo katero od srčno-žilnih bolezni (koronarno bolezen, akutni miokardni infarkt, aritmijo ali hipertenzijo), konvulzivne motnje ali hipertiroidizem, in pri bolnikih, ki so neobičajno odzivni na agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2.

Bolniki z nestabilno ishemično boleznijo srca, z anamnezo miokardnega infarkta v zadnjih 12 mesecih, s popuščanjem levega prekata stopnje III/IV po klasifikaciji newyorškega združenja za srce (New York Heart Association - NYHA), z aritmijo, z neurejeno hipertenzijo, s katero od cerebrovaskularnih bolezni ali z anamnezo sindroma dolgega intervala QT ter bolniki, ki so prejemali zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc, niso bili vključeni v študije kliničnega razvojnega programa zdravila s kombinacijo indakaterol/glikopironij/mometazonfuroat, zato velja, da izidi glede varnosti uporabe zdravila pri teh skupinah bolnikov niso znani.

Za agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2 so poročali, da povzročajo elektrokardiografske (EKG) spremembe, na primer zmanjševanje vala T, podaljšanje intervala QT in depresijo segmenta ST, vendar klinični pomen teh opažanj ni znan.

Iz navedenih razlogov je potrebna previdnost pri uporabi dolgodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 (long-acting beta$_2$-adrenergic agonists, LABA) oziroma kombiniranih zdravil, ki vsebujejo LABA (kot je zdravilo Enerzair Breezhaler), pri bolnikih z ugotovljenim ali domnevnim podaljšanjem intervala QT in pri tistih, ki prejemajo zdravila z vplivom na interval QT.

Hipokaliemija pri uporabi agonistov beta

Agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 lahko pri nekaterih bolnikih povzročijo pomembno hipokaliemijo, zaradi katere lahko pride do neželenih srčno-žilnih učinkov. Znižana koncentracija kalija v serumu je običajno le prehodna in zaradi nje ni treba nadomeščati kalija. Pri bolnikih s hudo astmo lahko hipoksija in sočasna zdravila še poslabšajo hipokaliemijo, kar lahko poveča možnost za razvoj srčnih aritmij (glejte poglavje 4.5).

V kliničnih študijah pri uporabi zdravila s kombinacijo indakaterol/glikopironij/mometazonfuroat v priporočenem terapevtskem odmerku niso opažali klinično pomembne hipokaliemije.

Hiperglikemija

Inhaliranje velikih odmerkov agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 in kortikosteroidov lahko povzroči zvišanje koncentracije glukoze v plazmi. Pri sladkornih bolnikih je treba po začetku zdravljenja bolj natančno spremljati koncentracije glukoze v plazmi.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa I in pri bolnikih z neurejeno sladkorno boleznijo tipa II uporabe tega zdravila niso raziskovali.

Antiholinergično delovanje v povezavi z glikopironijem

Kot velja za druga antiholinergična zdravila, je potrebna previdnost pri uporabi tega zdravila pri bolnikih z glavkomom zaprtega zakotja ali z zastojem urina.

Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi akutnega glavkoma zaprtega zakotja in jim naročiti, naj v primeru pojava katerega od teh znakov ali simptomov prenehajo uporabljati zdravilo in takoj obvestijo svojega zdravnika.

Bolniki s hudo okvaro ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije manj kot 30 ml/min/1,73 m^2), med katere sodijo tudi tisti s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo dializno zdravljenje, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Preprečevanje orofaringealnih okužb

Z namenom zmanjšanja tveganja za okužbo z orofaringealno kandido, je treba bolnikom svetovati, da si po inhalaciji predpisanega odmerka usta sperejo ali grgrajo vodo, ne da bi jo pri tem pogoltnili oziroma naj si umijejo zobe.

Sistemski učinki kortikosteroidov

Pri uporabi inhalacijskih kortikosteroidov lahko pride do sistemskih učinkov, zlasti pri dolgotrajni uporabi velikih odmerkov. Verjetnost za pojavljanje sistemskih učinkov je precej manjša kot pri uporabi peroralnih kortikosteroidov in se lahko razlikuje med posameznimi bolniki in med različnimi pripravki kortikosteroidov.

Možni sistemski učinki lahko vključujejo Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, supresijo nadledvične žleze, upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje mineralne kostne gostote, katarakto in glavkom, redkeje pa se lahko pojavijo različni psihološki ali vedenjski učinki, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja. anksioznostjo, depresijo ali agresivnostjo (zlasti pri otrocih). Zato je pomembno odmerek inhalacijskega kortikosteroida titrirati do najmanjšega odmerka, pri katerem je mogoče vzdrževati učinkovit nadzor astme.

Pri sistemski in lokalni uporabi kortikosteroidov (kar vključuje intranazalno, inhalacijsko in intraokularno uporabo) lahko poročajo o motnjah vida. Pri bolnikih s simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, je treba razmisliti o napotitvi na pregled k oftalmologu za ovrednotenje možnih vzrokov motenj vida, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija (central serous chorioretinopathy, CSCR), o kateri so poročali po uporabi sistemskih in lokalnih kortikosteroidov.

Pri odmerjanju tega zdravila je potrebna previdnost pri bolnikih s pljučno tuberkulozo in pri bolnikih s kronično ali nezdravljeno okužbo.

Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifičnih študij medsebojnega delovanja drugih zdravil s kombinacijo indakaterol/glikopironij/mometazonfuroat niso izvedli. Podatki o možnih interakcijah temeljijo na možnosti za interakcije vsake posamezne učinkovine.

Zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc

Kot velja za druga zdravila, ki vsebujejo agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2, je tudi pri odmerjanju tega zdravila potrebna previdnost pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce monoaminooksidaze, triciklične antidepresive ali zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, saj se vsak učinek na interval QT lahko stopnjuje. Uporaba zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, lahko poveča tveganje za pojav ventrikularnih aritmij (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravila, ki lahko povzročijo hipokaliemijo

Sočasno hipokaliemično zdravljenje z metilksantinskimi derivati, s steroidi ali z diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem, lahko okrepi možne hipokaliemične učinke agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 (glejte poglavje 4.4).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko oslabijo ali zavrejo učinke agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2, zato se tega zdravila ne sme uporabljati skupaj z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, razen če za sočasno uporabo obstajajo tehtni razlogi. Kadar je potrebno, je treba izbrati kardioselektivne antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, vendar jih je treba uporabljati previdno.

Interakcije z zaviralci CYP3A4 in P-glikoproteina

Zaviranje CYP3A4 in P-glikoproteina (P-gp) nima vpliva na varnost terapevtskih odmerkov zdravila Enerzair Breezhaler.

Zaviranje delovanja dveh encimov, ki sta ključna za odstranjevanje indakaterola iz telesa (CYP3A4 in P-gp), oziroma encima, ki je ključen za odstranjevanje mometazonfuroata iz telesa (CYP3A4), do dvakrat poveča sistemsko izpostavljenost indakaterolu oziroma mometazonfuroatu.

Po odmerjanju z inhaliranjem so v plazmi dosežene le zelo majhne koncentracije, zato klinično pomembne interakcije z mometazonfuroatom niso verjetne. Možnost za povečano sistemsko izpostavljenost mometazonfuroatu pa obstaja pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (na primer ketokonazola, itrakonazola, nelfinavirja, ritonavirja ali kobicistata).

Cimetidin in drugi zaviralci transporta organskih kationov

V klinični študiji z zdravimi prostovoljci je cimetidin, zaviralec transporta organskih kationov, ki je domnevno vpleten v izločanje glikopironija skozi ledvice, povečal skupno izpostavljenost (AUC) glikopironiju za 22 %, ledvični očistek pa zmanjšal za 23 %. Glede na velikost teh sprememb ni pričakovati klinično pomembnih interakcij pri sočasni uporabi glikopironija in cimetidina ali drugih zaviralcev transporta organskih kationov.

Drugi dolgodelujoči antagonisti muskarinskih receptorjev in dolgodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2

Sočasne uporabe tega zdravila z drugimi zdravili, ki vsebujejo dolgodelujoče antagoniste muskarinskih receptorjev ali dolgodelujoče agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2, niso proučevali in ni priporočljiva, saj lahko poveča obseg neželenih učinkov (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo ni dovolj podatkov, da bi ugotovili, ali pri uporabi zdravila Enerzair Breezhaler oziroma posameznih sestavin (indakaterola, glikopironija ali mometazonfuroata) pri nosečnicah obstaja kakšno tveganje.

Indakaterol in glikopironij nista bila teratogena pri subkutanem oziroma inhalacijskem odmerjanju podganam in kuncem (glejte poglavje 5.3). V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih je uporaba mometazonfuroata pri brejih samicah miši, podgan in kuncev povzročila povečan obseg malformacij pri plodu ter zmanjšanje rasti in preživetja plodov.

Tako kot druga zdravila, ki vsebujejo agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2, tudi indakaterol lahko zavira porod zaradi relaksantnega učinka na gladko mišičje maternice.

To zdravilo se sme v nosečnosti uporabiti samo v primeru, da pričakovana korist za bolnico upravičuje potencialno tveganje za plod.

Dojenje

Na voljo ni nobenih podatkov o prisotnosti indakaterola, glikopironija oziroma mometazonfuroata v materinem mleku, o učinkih teh učinkovin na dojenega otroka oziroma o njihovem vplivu na nastajanje mleka. Drugi inhalacijski kortikosteroidi, ki so podobni mometazonfuroatu, prehajajo v materino mleko. Indakaterol, glikopironij in mometazonfuroat so našli v mleku podgan v obdobju laktacije. Glikopironij je v mleku podgan v obdobju laktacije dosegel do 10-krat višje koncentracije kot v krvi samic po intravenskem odmerjanju.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/opustitvijo zdravljenja, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Na osnovi rezultatov študij vpliva na sposobnost razmnoževanja in drugih podatkov iz študij na živalih ni vzroka za zaskrbljenost glede plodnosti niti pri moških niti pri ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Najbolj pogosti neželeni učinki zdravila v 52 tednih so bili astma (akutno poslabšanje) (41,8 %), nazofaringitis (10,9 %), okužba zgornjih dihalnih poti (5,6 %) in glavobol (4,2 %).

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki zdravila so navedeni po MedDRA klasifikaciji organskih sistemov (preglednica 1). Navedena pogostnost neželenih učinkov temelji na podatkih iz študije IRIDIUM. V okviru posameznega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najbolj pogosti navedeni najprej. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti. Pri tem razvrstitev posameznega neželenega učinka v ustrezno kategorijo pogostnosti temelji na naslednjem dogovoru (CIOMS III): zelo pogosti (≥1/10); pogosti (≥1/100 do <1/10); občasni (≥1/1000 do <1/100); redki (≥1/10 000 do <1/1000); zelo redki (<1/10 000).

Preglednica 1 Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinki	Kategorija pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis	zelo pogosti
	okužba zgornjih dihalnih poti	pogosti
	kandidoza*[1]	pogosti
	okužba sečil*[2]	pogosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost*[3]	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija*[4]	občasni
Bolezni živčevja	glavobol*[5]	pogosti
Očesne bolezni	katarakta	občasni
Srčne bolezni	tahikardija*[6]	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	astma (akutno poslabšanje)	zelo pogosti
	orofaringealna bolečina*[7]	pogosti
	kašelj	pogosti
	hripavost	pogosti
Bolezni prebavil	gastroenteritis*[8]	pogosti
	suha usta*[9]	občasni
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj*[10]	občasni
	srbenje*[11]	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišičnoskeletna bolečina*[12]	pogosti
	mišični krči	pogosti
Bolezni sečil	disurija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura	pogosti

* označuje združevanje prednostnih izrazov:
1 oralna kandidoza, orofaringealna kandidoza
2 asimptomatska bakteriurija, bakteriurija, cistitis, uretritis, okužba sečil, virusna okužba sečil
3 izpuščaj zaradi zdravil, preobčutljivost na zdravilo, preobčutljivost, izpuščaj, srbeč izpuščaj, urtikarija
4 zvišana raven glukoze v krvi, hiperglikemija
5 glavobol, tenzijski glavobol
6 sinusna tahikardija, supraventrikularna tahikardija, tahikardija
7 bolečine pri požiranju, neprijeten občutek v ustih in žrelu, orofaringealna bolečina, draženje v žrelu oziroma grlu
8 kronični gastritis, enteritis, gastritis, gastroenteritis, gastrointestinalno vnetje
9 suha usta, suhost žrela
10 izpuščaj zaradi zdravil, izpuščaj, papulozen izpuščaj, srbeč izpuščaj
11 srbenje oči, srbenje, genitalni srbež
12 bolečine v hrbtu, mišičnoskeletne bolečine v prsnem košu, mišičnoskeletne bolečine, bolečine v mišicah, bolečine v vratu

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primerih suma na preveliko odmerjanje je treba uvesti splošne podporne ukrepe in simptomatsko zdravljenje.

Pri prevelikem odmerjanju je precej verjetno, da se bodo razvili znaki, simptomi ali neželeni učinki, ki so povezani s farmakološkim delovanjem katere od posameznih sestavin zdravila (na primer tahikardija, tremor, palpitacije, glavobol, navzea, bruhanje, zaspanost, ventrikularne aritmije, metabolična acidoza, hipokaliemija, hiperglikemija, zvišan intraokularni tlak [kar povzroča bolečine, motnje vida ali rdečino očesa], obstipacija ali oteženo uriniranje, zaviranje delovanja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza).

Za zdravljenje beta-2-adrenergičnih učinkov velja razmisliti o uporabi kardioselektivnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, vendar le pod zdravniškim nadzorom in z izjemno previdnostjo, saj uporaba antagonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 lahko izzove bronhospazem. V resnih primerih je treba bolnike zdraviti bolnišnično.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, adrenergiki v kombinaciji z antiholinergiki, vključno s kortikosteroidi v trojnih kombinacijah, oznaka ATC: R03AL12

Mehanizem delovanja

To zdravilo je kombinacija indakaterola, ki je dolgodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta-2 (long-acting beta$_2$-adrenergic agonist, LABA), glikopironija, ki je dolgodelujoči antagonist muskarinskih receptorjev (long-acting muscarinic receptor antagonist, LAMA), in mometazonfuroata, ki je sintetični inhalacijski kortikosteroid (IKS).

Indakaterol
Farmakološko delovanje agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2, med katere sodi tudi indakaterol, je vsaj deloma mogoče pripisati zviševanju koncentracije cikličnega adenozin-3',5'-monofosfata (cikličnega AMP), ki povzroča relaksacijo gladkih mišic v bronhusih.

Inhaliran indakaterol deluje lokalno v pljučih kot bronhodilatator. Indakaterol je delni agonist humanih adrenergičnih receptorjev beta-2, ki deluje že v nanomolarni koncentraciji. Na izoliranih humanih bronhusih začne delovati hitro, trajanje delovanja pa je dolgo.

Kljub temu, da so v gladkem mišičju bronhusov od adrenergičnih receptorjev prisotni predvsem adrenergični receptorji beta-2, v človeškem srcu pa predvsem adrenergični receptorji beta-1, so tudi v človeškem srcu prisotni adrenergični receptorji beta-2, ki lahko predstavljajo 10 % do 50 % vseh adrenergičnih receptorjev.

Glikopironij
Glikopironij deluje tako, da zavira bronhokonstriktorno delovanje acetilholina na gladke mišične celice v dihalnih poteh, s čimer omogoči dilatacijo dihalnih poti. Glikopironijev bromid je antagonist muskarinskih receptorjev z visoko afiniteto. V študijah kompetitivne vezave se je pokazalo, da je za humane M3 in M1 receptorje 4 do 5-krat bolj selektiven kot za humane M2 receptorje. Ima hiter začetek delovanja, kar dokazujejo izmerjeni parametri kinetike asociacije/disociacije in čas, ki je bil potreben za začetek delovanja po inhalaciji v kliničnih študijah. Dolgotrajno delovanje je deloma mogoče pripisati ohranjanju ustrezne koncentracije učinkovine v pljučih, kar odraža dolg končni razpolovni čas izločanja glikopironija po inhalaciji z inhalatorjem v primerjavi z razpolovnim časom po intravenskem odmerjanju (glejte poglavje 5.2).

Mometazonfuroat
Mometazonfuroat je sintetični kortikosteroid z veliko afiniteto za glukokortikoidne receptorje in z lokalnim protivnetnim delovanjem. *In vitro* mometazonfuroat zavira sproščanje levkotrienov iz levkocitov pri bolnikih z alergijami. V celični kulturi je mometazonfuroat močno zaviral sintezo in sproščanje citokinov IL-1, IL-5, IL-6 in TNF-α. Poleg tega je močan zaviralec nastajanja levkotrienov in nastajanja citokinov Th2 (IL-4 in IL-5) v humanih CD4+ T-celicah.

Farmakodinamični učinki

Za profil farmakodinamičnega odziva na to zdravilo sta značilna hiter začetek delovanja v 5 minutah po odmerjanju in ohranjeno delovanje v celotnem 24-urnem obdobju odmernega intervala.

Značilnost profila farmakodinamičnega odziva je tudi višja povprečna vrednost največjega forsiranega ekspiratornega volumna v prvi sekundi (FEV_1), in sicer 172 ml po odmerjanju indakaterol/glikopironij/mometazonfuroata 114 µg/46 µg/136 µg enkrat na dan, v primerjavi z uporabo kombinacije salmeterol/flutikazon 50 µg/500 µg dvakrat na dan.

Po določenem času uporabe niso opažali tahifilaksije pri ugodnih učinkih, ki jih ima zdravilo Enerzair Breezhaler na pljučno funkcijo.

Interval QTc
Vpliva tega zdravila na interval QTc niso ovrednotili v celoviti študiji QT (throughout QT (TQT) study). Mometazonfuroat ne sodi med učinkovine z znanim delovanjem na podaljšanje intervala QTc.

Klinična učinkovitost in varnost

Primerjava zdravila Enerzair Breezhaler in fiksnih kombinacij LABA/IKS
Varnost in učinkovitost zdravila Enerzair Breezhaler pri odraslih bolnikih s persistentno astmo so ocenjevali v randomizirani, dvojno slepi študiji faze III (IRIDIUM). Študija IRIDIUM je bila 52-tedenska študija, v kateri so ocenjevali zdravilo Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/68 µg enkrat na dan (N=620) in 114 µg/46 µg/136 µg enkrat na dan (N=619) v primerjavi s kombinacijo indakaterol/mometazonfuroat 125 µg/127,5 µg enkrat na dan (N=617) in 125 µg/260 µg enkrat na dan (N=618). Tretja skupina, kontrolirana z aktivno učinkovino, je vključevala preiskovance, ki so prejemali kombinacijo salmeterol/flutikazonpropionat 50 µg/500 µg dvakrat na dan (N=618). Vsi preiskovanci so morali imeti simptomatsko astmo (oceno pri vprašalniku za oceno nadzora astme Asthma Control Questionnaire ACQ-7 ≥1,5) in prejemati terapijo za vzdrževalno zdravljenje astme s srednjimi ali velikimi odmerki inhalacijskega sintetičnega kortikosteroida (IKS) v kombinaciji z LABA najmanj 3 mesece pred vključitvijo v študijo. Povprečna starost preiskovancev je bila 52,2 leta. V času presejanja je imelo 99,9 % bolnikov v anamnezi akutno poslabšanje astme v preteklem letu. Ob vključitvi v študijo so bili med zdravili, ki so jih bolniki uporabljali za astmo, najbolj pogosti srednji odmerki IKS v kombinaciji z LABA (62,6 %) in veliki odmerki IKS v kombinaciji z LABA (36,7 %).

Primarni cilj študije je bil dokazati superiornost bodisi zdravila Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/68 µg enkrat na dan v primerjavi s kombinacijo indakaterol/mometazonfuroat 125 µg/127,5 µg enkrat na dan ali superiornost zdravila Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg enkrat na dan v primerjavi s kombinacijo indakaterol/mometazonfuroat 125 µg/260 µg enkrat na dan glede najnižjih vrednosti FEV_1 po 26 tednih zdravljenja.

Po 26 tednih je zdravilo Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg z odmerjanjem enkrat na dan pokazalo statistično značilno izboljšanje najnižjih vrednosti FEV_1 v primerjavi z uporabo kombinacije indakaterol/mometazonfuroat v ustreznih odmerkih. Opažali so tudi klinično pomembno izboljšanje pljučne funkcije (spremembe najnižjih vrednosti FEV_1 od izhodiščnih v 26. tednu, jutranje in večerne vrednosti največjega pretoka zraka med izdihom) v primerjavi z uporabo kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat 50 µg/500 µg dvakrat na dan. Rezultati po 52 tednih so bili skladni s tistimi po 26 tednih zdravljenja (glejte preglednico 2).

Pri vseh skupinah v študiji, je po 26 tednih prišlo do klinično pomembnega izboljšanja od izhodiščne ocene ACQ-7, niso pa opažali statistično značilnih razlik med posameznimi skupinami. Povprečna sprememba ocene ACQ-7 od izhodiščne je po 26 tednih (kar je bil ključni sekundarni cilj študije) in po 52 tednih znašala približno -1 v vseh skupinah študije. Odstotki bolnikov z odzivom glede ocene ACQ-7 (odziv je opredeljen kot zmanjšanje ocene za ≥0,5) ob različnih časih opazovanja so navedeni v preglednici 2.

Akutna poslabšanja so bila sekundarni opazovani dogodek (niso bila obravnavana v okviru strategije potrditvenega testiranja). Zdravilo Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg, z odmerjanjem enkrat na dan, je pokazalo manjšo letno pogostnost akutnih poslabšanj v primerjavi z uporabo kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat 50 µg/500 µg dvakrat na dan oziroma kombinacije indakaterol/mometazonfuroat 125 µg/260 µg enkrat na dan (glejte preglednico 2).

Rezultati ciljev študije, ki so klinično najbolj pomembni, so navedeni v preglednici 2.

Preglednica 2 Rezultati za primarne in sekundarne cilje študije v študiji IRIDIUM v 26. in 52. tednu

Cilj študije	Čas opazovanja/ trajanje	Enerzair Breezhaler[1] v primerjavi s kombinacijo IND/MF[2]	Enerzair Breezhaler[1] v primerjavi s kombinacijo SAL/FP[3]
Pljučna funkcija			
Najnižja vrednost FEV_1[4]			
razlika med načinoma zdravljenja vrednost P (95-odstotni IZ)	26. teden (primarni cilj študije)	65 ml <0,001 (31; 99)	119 ml <0,001 (85; 154)
	52. teden	86 ml <0,001 (51; 120)	145 ml <0,001 (111; 180)
Povprečje vrednosti največjega pretoka zraka med izdihom (peak expiratory flow, PEF) zjutraj			
razlika med načinoma zdravljenja (95-odstotni IZ)	52. teden*	18,7 l/min (13,4; 24,1)	34,8 l/min (29,5; 40,1)
Povprečje vrednosti največjega pretoka zraka med izdihom (PEF) zvečer			
razlika med načinoma zdravljenja (95-odstotni IZ)	52. teden*	17,5 l/min (12,3; 22,8)	29,5 l/min (24,2; 34,7)
Simptomi			
Bolniki z odzivom glede ocene ACQ (odstotek bolnikov, ki so dosegli minimalno klinično pomembno spremembo (minimal clinical important difference, MCID) ocene ACQ od izhodišča ≥0,5)			
odstotek	4. teden	66 % v primerjavi s 63 %	66 % v primerjavi s 53 %
razmerje obetov (95-odstotni IZ)		1,21 (0,94; 1,54)	1,72 (1,35; 2,20)
odstotek	12. teden	68 % v primerjavi s 67 %	68 % v primerjavi z 61 %
razmerje obetov (95-odstotni IZ)		1,11 (0,86; 1,42)	1,35 (1,05; 1,73)
odstotek	26. teden	71 % v primerjavi s 74 %	71 % v primerjavi s 67 %
razmerje obetov (95-odstotni IZ)		0,92 (0,70; 1,20)	1,21 (0,93; 1,57)
odstotek	52. teden	79 % v primerjavi z 78 %	79 % v primerjavi s 73 %
razmerje obetov (95-odstotni IZ)		1,10 (0,83; 1,47)	1,41 (1,06; 1,86)

Letna pogostnost akutnih poslabšanj astme			
Zmerna ali huda akutna poslabšanja			
letna pogostnost	52. teden	0,46 v primerjavi z 0,54	0,46 v primerjavi z 0,72
razmerje pogostnosti** (95-odstotni IZ)	52. teden	0,85 (0,68; 1,04)	0,64 (0,52; 0,78)
Huda akutna poslabšanja			
letna pogostnost	52. teden	0,26 v primerjavi z 0,33	0,26 v primerjavi z 0,45
razmerje pogostnosti** (95-odstotni IZ)	52. teden	0,78 (0,61; 1,00)	0,58 (0,45; 0,73)

* povprečna vrednost za trajanje zdravljenja
** razmerje pogostnosti (*rate ratio*, RR) <1,00 govori v prid kombinaciji indakaterol/glikopironij/mometazonfuroat
[1] Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg enkrat na dan
[2] IND/MF: indakaterol/mometazonfuroat v velikem odmerku: 125 µg/260 µg enkrat na dan Odmerek mometazonfuroata 136 µg v zdravilu Enerzair Breezhaler je primerljiv z odmerkom mometazonfuroata 260 µg v kombinaciji indakaterol/mometazonfuroat
[3] SAL/FP: salmeterol/flutikazonpropionat v velikem odmerku: 50 µg/500 µg dvakrat na dan (vsebovani odmerki)
[4] najnižja vrednost FEV_1: povprečje dveh vrednosti FEV_1, izmerjenih 23 ur in 15 minut oziroma 23 ur in 45 minut po prejemu večernega odmerka
Primarni cilj študije (najnižje vrednosti FEV_1 v 26. tednu) in ključni sekundarni cilj študije (ocena ACQ-7 v 26. tednu) sta bila del strategije potrditvenega testiranja in sta zato vključena v nadzor večkratnosti testiranja (multiplicitete). Vsi drugi opazovani dogodki niso bili del strategije potrditvenega testiranja.

Primerjava zdravila Enerzair Breezhaler in odprtega zdravljenja s sočasnim odmerjanjem kombinacije salmeterol/flutikazon skupaj s tiotropijem
Izvedena je bila randomizirana, delno slepa, aktivno kontrolirana študija za dokaz neinferiornosti (ARGON), v kateri so primerjali zdravilo Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg enkrat na dan (N=476) in 114 µg/46 µg/68 µg enkrat na dan (N=474) ter zdravljenje s sočasnim odmerjanjem kombinacije salmeterol/flutikazonpropionat 50 µg/500 µg dvakrat na dan skupaj s tiotropijem 5 µg enkrat na dan (N=475) v 24 tednih zdravljenja.

Rezultati dokazujejo neinferiornost zdravila Enerzair Breezhaler v primerjavi s kombinacijo salmeterol/flutikazon skupaj s tiotropijem glede primarnega cilja (spremembe od izhodiščne ocene pri vprašalniku o kakovosti življenja v povezavi z astmo (Asthma Quality of Life Questionnaire [AQLQ-S]) pri bolnikih, ki so imeli prej simptomatsko astmo in so prejemali IKS in LABA, in sicer je razlika znašala 0,073 (spodnja meja enostranskega 97,5-odstotnega intervala zaupanja: -0,027).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij zdravila s kombinacijo indakaterol/glikopironij/mometazonfuroat za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri astmi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po inhalaciji zdravila Enerzair Breezhaler je bila mediana vrednost časa, ko so indakaterol, glikopironij in mometazonfuroat dosegli najvišjo koncentracijo v plazmi, približno 15 minut, 5 minut oziroma 1 ura.

Po podatkih študij *in vitro* je mogoče pričakovati, da po uporabi kombinacije indakaterol/glikopironij/mometazonfuroat v pljuča prispe podoben odmerek posameznih učinkovin kot pri uporabi posamičnih učinkovin. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila izpostavljenost indakaterolu, glikopironiju in mometazonfuroatu v plazmi po inhaliranju kombinacije podobna sistemski izpostavljenosti po inhaliranju indakaterolijevega maleata, glikopironija oziroma mometazonfuroata kot posamezne učinkovine.

Po inhaliranju kombinacije je bila ocenjena absolutna biološka uporabnost indakaterola približno 45 %, glikopironija 40 %, mometazonfuroata pa manj kot 10 %.

Indakaterol
Koncentracija indakaterola se je po večkratnem odmerjanju enkrat na dan zviševala. Stanje dinamičnega ravnovesja je dosegla v 12 do 14 dneh. Povprečno razmerje kopičenja indakaterola, kar pomeni vrednost AUC v 24-urnem odmernem intervalu na 14. dan v primerjavi z vrednostjo na 1. dan, je bilo v razponu od 2,9 do 3,8 pri enkrat dnevno inhaliranih odmerkih med 60 µg in 480 µg (dostavljeni odmerki). K sistemski izpostavljenosti prispevata tako pljučna kot gastrointestinalna absorpcija: približno 75 % sistemske izpostavljenosti je prispevala pljučna absorpcija in približno 25 % gastrointestinalna absorpcija.

Glikopironij
Po inhaliranju približno 90 % sistemske izpostavljenosti prispeva pljučna absorpcija, 10 % pa gastrointestinalna absorpcija. Po peroralnem odmerjanju je ocenjena absolutna biološka uporabnost glikopironija je približno 5 %.

Mometazonfuroat
Koncentracija mometazonfuroata se je po večkratnem odmerjanju enkrat na dan z inhalatorjem Breezhaler zviševala. Stanje dinamičnega ravnovesja je dosegla po 12 dneh. Povprečno razmerje kopičenja mometazonfuroata, kar pomeni vrednost AUC v 24-urnem odmernem intervalu na 14. dan v primerjavi z vrednostjo na 1. dan, je bilo v razponu od 1,28 do 1,40 pri enkrat dnevno inhaliranih odmerkih med 68 µg in 136 µg v kombinaciji indakaterol/glikopironij/mometazonfuroat.

Po peroralnem odmerjanju mometazonfuroata je ocenjena absolutna peroralna sistemska biološka uporabnost mometazonfuroata zelo majhna (<2 %).

Porazdelitev

Indakaterol
Po intravenski infuziji je bil volumen porazdelitve (V_z) indakaterola od 2361 do 2557 litrov, kar kaže na obsežno porazdelitev. *In vitro* je bila vezava na proteine v humanem serumu od 94,1 % do 95,3 %, v humani plazmi pa od 95,1 % do 96,2 %.

Glikopironij
Po intravenskem odmerjanju je znašal volumen porazdelitve (V_{ss}) glikopironija v stanju dinamičnega ravnovesja 83 litrov, volumen porazdelitve v terminalni fazi (V_z) pa je bil 376 litrov. Po inhalaciji je bil navidezni volumen porazdelitve v terminalni fazi ($V_{z/F}$) 7310 litrov, kar odraža precej počasnejše izločanje učinkovine po inhalaciji. *In vitro* je pri koncentracijah od 1 ng/ml do 10 ng/ml vezava glikopironija na beljakovine v humani plazmi znašala 38 % do 41 %. Navedene koncentracije so bile najmanj 6-krat višje od povprečne najvišje koncentracije, ki jo učinkovina doseže v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja pri režimu odmerjanja 44 µg enkrat na dan.

Mometazonfuroat
Po intravenskem odmerjanju v bolusu je volumen porazdelitve (V_d) 332 litrov. *In vitro* se mometazonfuroat obsežno veže na proteine, in sicer v 98 % do 99 % v razponu koncentracij od 5 ng/ml do 500 ng/ml.

Biotransformacija

Indakaterol
V študiji absorpcije, porazdelitve, metabolizma in izločanja pri ljudeh (*absorption, distribution, metabolism, excretion*, ADME) je bila po peroralnem odmerjanju radioaktivno označenega indakaterola glavna komponenta v serumu nespremenjeni indakaterol. Predstavljal je približno eno tretjino celotne AUC zdravila v 24 urah. Najbolj izrazit presnovek v serumu je bil hidroksiliran derivat, sledila pa sta mu fenolni O-glukuronid indakaterola in hidroksiliran indakaterol. Določili so še naslednje presnovke: diastereomer hidroksiliranega derivata, N-glukuronid indakaterola ter C- in N-dealkilirana presnovka.

Po podatkih študij *in vitro* je UGT1A1 edina izooblika UGT, ki presnavlja indakaterol v fenolni O-glukuronid. Pri inkubaciji z rekombinantnimi CYP1A1, CYP2D6 in CYP3A4 so odkrili oksidativne presnovke. Ugotovili so, da je glavni encim za hidroksilacijo indakaterola izoencim CYP3A4. V *in vitro* študijah so ugotovili tudi, da je indakaterol substrat izločevalne črpalke P-gp, a z majhno afiniteto.

In vitro je izooblika UGT1A1 poglavitni dejavnik izločanja indakaterola s presnovo. Po podatkih kliničnih študij v populacijah z različnimi genotipi za encim UGT1A1, vrsta genotipa UGT1A1 ne vpliva bistveno na sistemsko izpostavljenost indakaterolu.

Glikopironij
V študijah presnove *in vitro* se je pokazalo, da so presnovne poti glikopironijevega bromida enake pri živalih in pri ljudeh. Presnovkov, ki bi bili specifični za človeka, pri tem niso našli. Opažali so hidroksilacijo, s katero nastajajo različni monohidroksilirani in dihidroksilirani presnovki, in direktno hidrolizo, s katero nastaja derivat s karboksilno kislino (presnovek M9).

Po podatkih študij *in vitro* je v oksidativno biotransformacijo glikopironija vpletenih več izoencimov sistema CYP. Hidrolizo, s katero nastaja presnovek M9, verjetno katalizirajo encimi iz skupine holin-esteraz.

Po inhaliranju je bila sistemska izpostavljenost presnovku M9 v povprečju istega reda velikosti kot izpostavljenost matični spojini. Po podatkih študij *in vitro* se glikopironij v pljučih ne presnavlja, po intravenskem odmerjanju pa je količina presnovka M9 v krvnem obtoku nepomembna (znaša približno 4 % C_{max} in AUC matične spojine), zato domnevajo, da presnovek M9 nastaja s predsistemsko hidrolizo in/ali v okviru metabolizma prvega prehoda iz tiste frakcije peroralno inhaliranega glikopironijevega bromida, ki jo oseba pogoltne. Tako po inhaliranju kot po intravenskem odmerjanju so v urinu prestregli zelo majhne količine presnovka M9 (to je ≤0,5 % odmerka). Po večkratnem inhaliranju so pri ljudeh v urinu našli glukuronidni in/ali sulfatni konjugat glikopironija, ki sta predstavljala približno 3 % odmerka.

V *in vitro* študijah zaviranja so dokazali, da glikopironijev bromid nima ustreznih lastnosti, da bi lahko zaviral encime CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4/5, izlivne prenašalce MDR1, MRP2 ali MXR in privzemne prenašalce OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 ali OCT2. Rezultati *in vitro* študij indukcije encimov ne kažejo, da bi glikopironijev bromid lahko klinično pomembno induciral testirane izoencime citokroma P450, encim UGT1A1 ali prenašalca MDR1 in MRP2.

Mometazonfuroat
Delež inhaliranega mometazonfuroata, ki ga uporabnik pogoltne in se absorbira v gastrointestinalnem traktu, se obsežno metabolizira v več presnovkov. V plazmi ni pomembnih presnovkov v merljivih količinah. V človeških jetrnih mikrosomih se mometazonfuroat presnavlja z encimom CYP3A4.

Izločanje

Indakaterol
V kliničnih študijah, v katerih so zbirali vzorce urina, je bil delež nespremenjenega indakaterola, ki se je izločil z urinom, večinoma manjši kot 2 % odmerka. Ledvični očistek indakaterola je bil v povprečju med 0,46 in 1,20 litra/uro. Primerjava s serumskim očistkom indakaterola od 18,8 do 23,3 litra/uro jasno kaže, da ima izločanje skozi ledvice le majhno vlogo (prispeva k približno 2 % do 6 % sistemskega očistka) pri izločanju sistemsko razpoložljivega indakaterola.

V študiji ADME pri ljudeh, v kateri so indakaterol odmerjali peroralno, je bilo izločanje z blatom bolj obsežno kot izločanje z urinom. Indakaterol se je pri ljudeh izločal z blatom predvsem v nespremenjeni osnovni obliki (54 % odmerka), v manjši meri pa še v obliki hidroksiliranih presnovkov indakaterola (23 % odmerka). Masno ravnovesje je bilo doseženo, saj so ≥90 % odmerka prestregli v izločkih.

Koncentracija indakaterola v serumu se je zniževala v več fazah s povprečnim končnim razpolovnim časom v razponu od 45,5 do 126 ur. Efektivni razpolovni čas, izračunan iz kopičenja indakaterola po večkratnem odmerjanju, je znašal od 40 do 52 ur, kar se ujema z ugotovljenim časom do doseženega stanja dinamičnega ravnovesja, ki je približno 12 do 14 dni.

Glikopironij
Po intravenskem odmerjanju s [^{3}H] označenega glikopironijevega bromida pri ljudeh se je v 48 urah v urinu izločilo povprečno 85 % radioaktivno označenega odmerka. Nadaljnjih 5 % odmerka so našli v žolču. S tem je bilo masno ravnovesje doseženo skoraj v celoti.

Izločanje matične učinkovine skozi ledvice znaša približno 60 % do 70 % celotnega očistka sistemsko razpoložljivega glikopironija, medtem ko procesi izločanja učinkovine po drugih poteh (neledvični očistek) prispevajo približno 30 % do 40 %. V neledvični očistek je vključeno izločanje z žolčem, večino neledvičnega očistka pa verjetno predstavlja presnova.

Povprečni ledvični očistek glikopironija je bil med 17,4 in 24,4 litra/uro. Pri izločanju glikopironija skozi ledvice je vpletena aktivna tubulna sekrecija. V urinu so prestregli do 20 % danega odmerka v obliki matične učinkovine.

Koncentracija glikopironija v plazmi se je zniževala v več fazah. Povprečni končni razpolovni čas izločanja je bil precej daljši po inhaliranju zdravila (33 do 57 ur) kot po intravenskem (6,2 ure) in peroralnem odmerjanju (2,8 ure). Način izločanja kaže, da potekata absorpcija učinkovine v pljučih in/ali prehod glikopironija v sistemski krvni obtok vseh 24 ur po inhalaciji zdravila in še dlje.

Mometazonfuroat
Po intravenskem odmerjanju v bolusu je končni razpolovni čas izločanja $t_{½}$ mometazonfuroata približno 4,5 ure. Radioaktivno označen peroralno inhaliran odmerek se izloči večinoma z blatom (74 %) in v manjši meri z urinom (8 %).

Interakcije

Sočasno jemanje peroralno inhaliranega indakaterola, glikopironija in mometazonfuroata v stanju dinamičnega ravnovesja ni imelo vpliva na farmakokinetiko nobene od učinkovin.

Posebne skupine bolnikov

Populacijska farmakokinetična analiza podatkov pri bolnikih z astmo je pokazala, da starost, spol, telesna masa, kadilski status, izhodiščna ocenjena hitrost glomerulne filtracije (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) in izhodiščna vrednost FEV_1 ne vplivajo bistveno na sistemsko izpostavljenost indakaterolu, glikopironiju in mometazonfuroatu po inhaliranju zdravila Enerzair Breezhaler.

Bolniki z okvaro ledvic
Z zdravilom Enerzair Breezhaler niso opravili posebnih študij za vrednotenje vpliva ledvične okvare na farmakokinetiko indakaterola, glikopironija in mometazonfuroata. V populacijski farmakokinetični analizi ocenjena hitrost glomerulne filtracije (eGFR) ni bila sospremenljivka s statistično značilnim vplivom na sistemsko izpostavljenost indakaterolu, glikopironiju in mometazonfuroatu po odmerjanju zdravila Enerzair Breezhaler pri bolnikih z astmo.

Ker ima izločanje z urinom tako majhen pomen pri celotnem izločanju indakaterola in mometazonfuroata iz organizma, vpliva ledvične okvare na sistemsko izpostavljenost obeh učinkovin niso raziskovali (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara ledvic ima vpliv na sistemsko izpostavljenost glikopironiju pri odmerjanju v monoterapiji. Opažali so zmerno povečanje povprečne celotne sistemske izpostavljenosti do zadnje merljive koncentracije (AUC_{last}), in sicer do 1,4-kratno povečanje pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic in do 2,2-kratno povečanje pri bolnikih s hudo okvaro ledvic oziroma s končno ledvično odpovedjo. Glede na rezultate populacijske farmakokinetične analize glikopironija pri bolnikih z astmo je po odmerjanju zdravila Enerzair Breezhaler pri bolnikih z absolutno hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) 58 ml/min oziroma 143 ml/min AUC_{0-24h} večja za 27 % oziroma manjša za 19 % v primerjavi z AUC_{0-24h} pri bolnikih z absolutno hitrostjo glomerulne filtracije 93 ml/min. Glede na rezultate populacijske farmakokinetične analize glikopironija je pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo in z blago oziroma zmerno okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije, eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2) glikopironij mogoče uporabljati v priporočenem odmerku.

Bolniki z okvaro jeter
Vpliva okvare jeter na farmakokinetiko indakaterola, glikopironija in mometazonfuroata niso ovrednotili pri bolnikih z okvaro jeter po odmerjanju zdravila Enerzair Breezhaler. Izvedli pa so študije z indakaterolom in mometazonfuroatom v monoterapiji (glejte poglavje 4.2).

Indakaterol
Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter ni prišlo do pomembnih sprememb C_{max} ali AUC indakaterola, pa tudi vezava na proteine se pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter ni razlikovala od tiste pri zdravih kontrolah. Študij pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso izvedli.

Glikopironij
Pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli kliničnih študij. Glikopironij se iz sistemskega krvnega obtoka izloča pretežno skozi ledvice. Motena presnova glikopironija v jetrih po vsej verjetnosti ne povzroči klinično pomembnega povečanja sistemske izpostavljenosti.

Mometazonfuroat
V študiji, v kateri so vrednotili odmerjanje enkratnega inhalacijskega odmerka 400 µg mometazonfuroata (z inhalatorjem s suhim praškom) osebam z blago (n=4), zmerno (n=4) oziroma hudo (n=4) okvaro jeter, so samo pri 1 oziroma 2 preiskovancih iz vsake od skupin zaznali merljive vrednosti najvišje koncentracije mometazonfuroata v plazmi (od 50 do 105 pg/ml). Kot kaže, izmerjene najvišje koncentracije v plazmi naraščajo z izraženostjo okvare jeter, vendar je bilo primerov z merljivimi koncentracijami malo (spodnja meja kvantifikacije pri testni metodi je bila 50 pg/ml).

Druge posebne skupine bolnikov
Med Japonci in belci ni bilo večjih razlik v celotni sistemski izpostavljenosti (AUC) indakaterolu, glikopironiju ali mometazonfuroatu. O uporabi pri pripadnikih drugih etničnih skupin ali ras ni na voljo dovolj farmakokinetičnih podatkov. Celotna sistemska izpostavljenost glikopironiju (AUC) je lahko do 1,8-krat večja pri bolnikih, ki imajo astmo in majhno telesno maso (35 kg), in do 2,5-krat večja pri bolnikih, ki imajo astmo, majhno telesno maso (35 kg) in nizko absolutno hitrost glomerulne filtracije (GFR) (45 ml/min).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

S kombinacijo indakaterola, glikopironija in mometazonfuroata niso izvajali študij na živalih. Spodaj so navedeni rezultati predkliničnih testiranj vsake od učinkovin v monoterapiji in kombiniranih pripravkov z indakaterolom in mometazonom oziroma z indakaterolom in glikopironijem.

Indakaterol

Med učinki na srčno-žilni sistem, ki jih ima indakaterol zaradi svojega agonističnega delovanja na beta-2 receptorje, so bili tahikardija, aritmije in poškodbe miokarda pri psih. Pri glodalcih so opažali blago draženje v nosni votlini in grlu.

V študijah genotoksičnosti se ni pokazalo, da bi bil indakaterol lahko mutagen ali klastogen.

Kancerogenost so ocenjevali v dvoletni študiji na podganah in v šestmesečni študiji na transgenskih miših. Pri podganah so opažali povečani incidenci benignega ovarijskega leiomioma in fokalne hiperplazije gladkega mišičja jajčnikov, kar se ujema s podobnimi izsledki, ki so jih opisovali pri uporabi drugih agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2. Pri miših ni bilo nobenih znakov kancerogenega delovanja.

Do vseh teh izsledkov je prišlo pri izpostavljenostih zdravilu, ki so v zadostni meri presegale izpostavljenost, predvideno pri ljudeh.

Pri subkutanem odmerjanju v študiji na kuncih so se neželeni učinki indakaterola na brejost in razvoj zarodka oziroma ploda pokazali šele pri odmerkih, ki so bili več kot 500-krat višji od odmerkov, ki jih z vsakodnevnim inhaliranjem odmerka 150 µg dosežemo pri ljudeh (na osnovi $AUC_{0\text{-}24\,h}$).

Čeprav indakaterol ni vplival na splošno sposobnost za razmnoževanje v študiji plodnosti na podganah, so v študiji perinatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah opažali zmanjšano število brejosti v generaciji F1 pri izpostavljenosti zdravilu, ki je bila 14-krat večja kot pri ljudeh, ki prejemajo indakaterol. Pri podganah in kuncih indakaterol ni bil niti embriotoksičen niti teratogen.

Glikopironij

Učinki, ki jih je pri glikopironiju mogoče pripisati lastnostim antagonista muskarinskih receptorjev, vključujejo blago do zmerno zvišanje srčne frekvence pri psih, motnjavo leče pri podganah in reverzibilne spremembe, povezane z zmanjšanim izločanjem žlez pri podganah in psih. Pri podganah so opažali blago obliko draženja ali prilagoditvene spremembe v dihalih. Do vseh navedenih sprememb je prišlo pri izpostavljenosti, ki je v zadostni meri presegala predvidene izpostavljenosti pri ljudeh.

V študijah genotoksičnosti se ni pokazalo, da bi bil glikopironij lahko mutagen ali klastogen. V študijah kancerogenosti na transgenskih miših, ki so jim učinkovino dajali peroralno, in na podganah, ki so učinkovino prejemale z inhalacijami, ni bilo nobenih znakov kancerogenega delovanja.

Pri podganah in kuncih glikopironij po inhalaciji ni deloval teratogeno. Glikopironij in njegovi presnovki niso v pomembni meri prehajali placentarne bariere pri brejih samicah miši, kuncev in psov. Objavljeni podatki o uporabi glikopironija pri živalih ne kažejo, da bi ta zmanjševal sposobnost razmnoževanja. Pri podganah ni vplival na plodnost ter na prenatalni in postnatalni razvoj.

Mometazonfuroat

Vsi učinki, ki so jih opažali, so značilni za skupino glukokortikoidnih zdravil in so povezani s poudarjenim farmakološkim delovanjem glukokortikoidov.

V standardni seriji testiranj *in vitro* in *in vivo* mometazonfuroat ni kazal genotoksične aktivnosti.

V študijah kancerogenosti pri miših in podganah z inhalacijskim mometazonfuroatom niso opažali statistično značilno povečane incidence tumorjev.

Tako kot drugi glukokortikoidi je tudi mometazonfuroat teratogen pri glodalcih in kuncih. Pri podganah so opažali popkovno kilo, pri miših volčje žrelo, pri kuncih pa agenezijo žolčnika, popkovno kilo in upognjene sprednje tačke. Pri podganah, kuncih in miših so opažali slabše pridobivanje telesne mase pri materah in vpliv na rast ploda (manjšo telesno maso ploda in/ali zakasnjeno osifikacijo), pri miših pa tudi slabše preživetje mladičev. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja je pri subkutanem odmerjenju mometazonfuroata v odmerku 15 µg/kg prišlo do podaljšanega trajanja brejosti in oteženega poroda z zmanjšanjem preživetja in telesne mase mladičev.

Študije ocene tveganja za okolje so pokazale, da mometazon lahko predstavlja tveganje za površinske vode (glejte poglavje 6.6).

Kombinacija indakaterola in glikopironija

Izsledki predkliničnih študij varnosti uporabe kombinacije indakaterol/glikopironij so se ujemali z znanimi farmakološkimi učinki indakaterola oziroma glikopironija v monoterapiji.

Učinek kombinacije indakaterol/glikopironij na srčno frekvenco je bil večji in dolgotrajnejši v primerjavi z učinki vsake posamezne učinkovine v monoterapiji.

Opažali so tudi krajšanje elektrokardiografskih intervalov ter zniževanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka. Pogostnost poškodb miokarda pri psih je bila pri odmerjanju indakaterola posamezno podobna kot pri odmerjanju indakaterola v kombinaciji indakaterol/glikopironij.

Kombinacija indakaterola in mometazonfuroata

Izsledke, ki so se pokazali v 13-tedenskih študijah toksičnosti inhalacijskega pripravka, je mogoče pripisati predvsem mometazonfuroatu, saj je šlo za značilne farmakološke učinke glukokortikoidov. Zvišanje srčne frekvence zaradi indakaterola so pri psih opažali po odmerjanju tako kombinacije indakaterola in mometazonfuroata kot samostojnega indakaterola.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

laktoza monohidrat
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

hipromeloza
tiskarsko črnilo

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Telo in pokrovček inhalatorja sta iz akrilonitril-butadien-stirena, potisni gumbi so narejeni iz metil-metakrilat-akrilonitril-butadien-stirena. Igle in vzmeti so iz nerjavečega jekla.

Perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki iz PA/Alu/PVC – Alu. En pretisni omot vsebuje 10 trdih kapsul.

Posamično pakiranje, ki vsebuje 10 x 1, 30 x 1 ali 90 x 1 trdo kapsulo in 1 inhalator.
Pakiranje, ki vsebuje 30 x 1 trdo kapsulo, 1 inhalator in 1 senzor.
Skupna pakiranja, ki vsebujejo 150 trdih kapsul (15 pakiranj po 10 x 1 trdo kapsulo) in 15 inhalatorjev.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vedno je treba uporabiti inhalator, ki je priložen novemu pakiranju zdravila. Inhalator vsakega pakiranja je treba zavreči, ko porabite vse kapsule tega pakiranja.

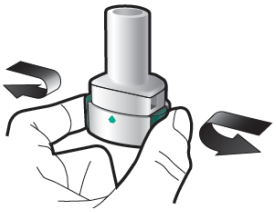
To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

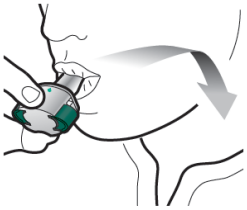
Navodila za rokovanje in uporabo

Prosimo, da pred uporabo zdravila Enerzair Breezhaler v celoti preberete spodnja **navodila za uporabo**.

Vstavite



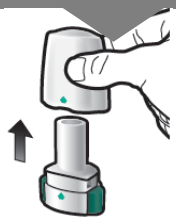
Predrite in izpustite



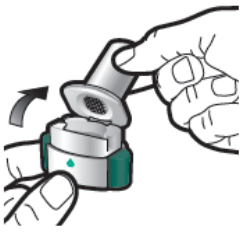
Globoko vdihnite

Preverite, da je kapsula prazna

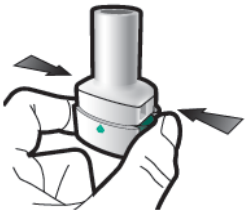
1 | **2** | **3** | **preverite**



Korak 1a:
Snemite pokrovček.

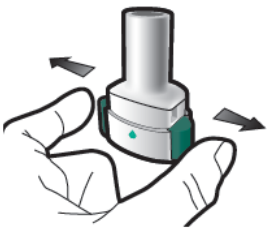


Korak 1b:
Odprite inhalator.



Korak 2a:
Enkrat predrite kapsulo.
Inhalator držite pokonci. Kapsulo predrete tako, da oba stranska gumba istočasno močno stisnete.

Ko se kapsula predre, morate slišati zvok. Kapsulo predrite samo enkrat.



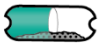
Korak 2b:
Izpustite stranska gumba.

Korak 3a:
Izdihnite kolikor morete.
Ne pihajte v inhalator.

Korak 3b:
Zdravilo globoko vdihnite.
Držite inhalator, kot kaže slika.
Ustnik namestite v usta in ga čvrsto objemite z ustnicami.
Pri tem ne pritiskajte stranskih gumbov.

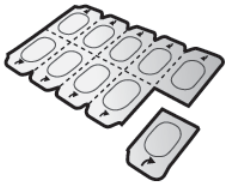
Preverite, da je kapsula prazna.
Odprite inhalator in poglejte, ali je v kapsuli ostalo še kaj praška.

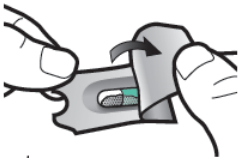
Če je v kapsuli še prašek:
- Zaprite inhalator.
- Ponovite korake 3a do 3d.



ostanki praška

prazno



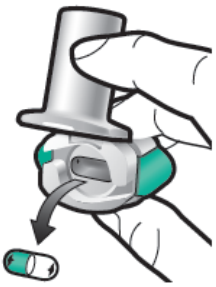


Korak 1c:
Vzemite kapsulo.
Po perforaciji odtrgajte eno enoto s pretisnega omota.
Odlepite zaščitno plast in vzamite kapsulo.
Kapsule ne potiskajte skozi folijo.
Kapsule ne smete pogoltniti.

Vdihnite hitro in globoko kolikor morete.
Med vdihovanjem boste slišali brneč zvok.
Med vdihom lahko začutite okus zdravila.

Korak 3c:
Zadržite dih.
Zadržite dih do 5 sekund.

Korak 3d:
Sperite usta.
Po vsakem odmerku sperite usta z vodo in jo nato izpljunite.



Odstranite prazno kapsulo.
Prazno kapsulo odvrzite med gospodinjske odpadke.
Zaprite inhalator in ga pokrijte s pokrovčkom.

Korak 1d:
Vstavite kapsulo.
Kapsule nikoli ne nameščajte neposredno v ustnik.

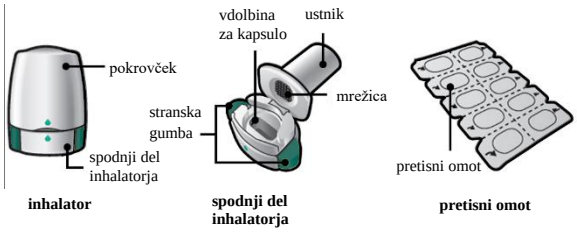
Korak 1e:
Zaprite inhalator.

Pomembne informacije

- Kapsule Enerzair Breezhaler vedno shranjujte v pretisnem omotu in jih vzemite iz njega šele tik pred uporabo.
- Pri jemanju kapsule iz pretisnega omota je ne potiskajte skozi folijo.
- Kapsule ne smete pogoltniti.
- Kapsul Enerzair Breezhaler ne uporabljajte z nobenim drugim inhalatorjem.
- Inhalatorja Enerzair Breezhaler ne uporabljajte za inhaliranje drugih zdravil iz kapsul.
- Kapsule nikoli ne dajajte v usta oziroma je ne nameščajte v ustnik inhalatorja.
- Stranska gumba pritisnite samo enkrat.
- Ne pihajte v ustnik.
- Ko vdihujete skozi ustnik, ne pritiskajte stranskih gumbov.
- Kapsulo vzemite iz pretisnega omota s suhimi rokami.
- Inhalatorja nikoli ne umivajte z vodo.

Vaše pakiranje zdravila Enerzair Breezhaler vsebuje:

- en inhalator Enerzair Breezhaler,
- en ali več pretisnih omotov, vsak vsebuje 10 kapsul zdravila Enerzair Breezhaler, ki jih vstavljate v inhalator.



Pogosta vprašanja

Zakaj med inhalacijo ni bilo slišati brnenja inhalatorja?
Kapsula se je morda zataknila v vdolbini. Če se to zgodi, previdno sprostite kapsulo z rahlim trkanjem ob spodnji del inhalatorja. Ponovno inhalirajte zdravilo, tako da ponovite korake 3a do 3d.

Kaj naj naredim, če je v kapsuli še prašek?
Niste prejeli dovolj zdravila. Zaprite inhalator in ponovite korake 3a do 3d.

Po inhaliranju kašljam – ali je to pomembno?
To se lahko zgodi. Če ste kapsulo izpraznili, ste prejeli dovolj zdravila.

Na jeziku sem začutil manjši delec kapsule – ali je to pomembno?
To se lahko zgodi. To vam ne bo škodovalo. Možnost, da se kapsula zdrobi v manjše delce, je večja, če kapsulo nehote predrete več kot enkrat.

Čiščenje inhalatorja
Ustnik z notranje in zunanje strani očistite s čisto, suho krpico, ki ne pušča vlaken, da odstranite ostanke praška. Inhalator naj bo vedno suh. Inhalatorja nikoli ne umivajte z vodo.

Odstranjevanje inhalatorja po uporabi
Vsak inhalator je potrebno zavreči, ko porabite vse kapsule iz pakiranja. Vprašajte farmacevta o načinu odstranjevanja inhalatorja po uporabi.

Za podrobna navodila o uporabi senzorja in aplikacije glejte navodila, ki so priložena pakiranju s senzorjem in aplikaciji.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1438/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

03. julij 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

PRILOGA II

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja.

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA

1. IME ZDRAVILA

Enerzair Breezhaler 114 mikrogramov/46 mikrogramov/136 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule
indakaterol/glikopironij/mometazonfuroat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljeni odmerek vsebuje 114 mikrogramov indakaterola (v obliki acetata), 46 mikrogramov glikopironija (kar ustreza 58 mikrogramom glikopironijevega bromida) in 136 mikrogramov mometazonfuroata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo in magnezijev stearat. Za več podatkov glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, trda kapsula

10 x 1 kapsula + 1 inhalator
30 x 1 kapsula + 1 inhalator
90 x 1 kapsula + 1 inhalator

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Uporabljajte samo s priloženim inhalatorjem.
Kapsul ne smete pogoltniti.
za inhaliranje
Zdravljenje za 90 dni.

‘Vstaviti QR kodo’
Za več podatkov odčitajte kodo ali obiščite spletno stran: www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Inhalator vsakega pakiranja je treba zavreči, ko porabite vse kapsule tega pakiranja.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Enerzair Breezhaler

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA, KI VKLJUČUJE SENZOR

1. IME ZDRAVILA

Enerzair Breezhaler 114 mikrogramov/46 mikrogramov/136 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule
indakaterol/glikopironij/mometazonfuroat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljeni odmerek vsebuje 114 mikrogramov indakaterola (v obliki acetata), 46 mikrogramov glikopironija (kar ustreza 58 mikrogramom glikopironijevega bromida) in 136 mikrogramov mometazonfuroata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo in magnezijev stearat. Za več podatkov glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, trda kapsula

30 x 1 kapsula + 1 inhalator + 1 senzor

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Uporabljajte samo s priloženim inhalatorjem.
Kapsul ne smete pogoltniti.
za inhaliranje

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Inhalator vsakega pakiranja je treba zavreči, ko porabite vse kapsule tega pakiranja.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Enerzair Breezhaler

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA, KI VKLJUČUJE SENZOR

1. IME ZDRAVILA

Enerzair Breezhaler 114 mikrogramov/46 mikrogramov/136 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule
indakaterol/glikopironij/mometazonfuroat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljeni odmerek vsebuje 114 mikrogramov indakaterola (v obliki acetata), 46 mikrogramov glikopironija (kar ustreza 58 mikrogramom glikopironijevega bromida) in 136 mikrogramov mometazonfuroata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo in magnezijev stearat. Za več podatkov glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, trda kapsula

30 x 1 kapsula + 1 inhalator

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Uporabljajte samo s priloženim inhalatorjem.
Kapsul ne smete pogoltniti.
za inhaliranje

‘Vstaviti QR kodo’
Za več podatkov odčitajte kodo ali obiščite spletno stran: www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Inhalator vsakega pakiranja je treba zavreči, ko porabite vse kapsule tega pakiranja.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Enerzair Breezhaler

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO S PODATKI V MODREM OKENCU)

1. IME ZDRAVILA

Enerzair Breezhaler 114 mikrogramov/46 mikrogramov/136 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule
indakaterol/glikopironij/mometazonfuroat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljeni odmerek vsebuje 114 mikrogramov indakaterola (v obliki acetata), 46 mikrogramov glikopironija (kar ustreza 58 mikrogramom glikopironijevega bromida) in 136 mikrogramov mometazonfuroata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo in magnezijev stearat. Za več podatkov glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, trda kapsula

Skupno pakiranje: 150 kapsul (15 pakiranj po 10 x 1) + 15 inhalatorjev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Uporabljajte samo s priloženim inhalatorjem.
Kapsul ne smete pogoltniti.
za inhaliranje

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Inhalator vsakega pakiranja je treba zavreči, ko porabite vse kapsule tega pakiranja.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1438/005 150 kapsul (15 pakiranj po 10 x 1) + 15 inhalatorjev

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Enerzair Breezhaler

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ PODATKOV V MODREM OKENCU)

1. IME ZDRAVILA

Enerzair Breezhaler 114 mikrogramov/46 mikrogramov/136 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule
indakaterol/glikopironij/mometazonfuroat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljeni odmerek vsebuje 114 mikrogramov indakaterola (v obliki acetata), 46 mikrogramov glikopironija (kar ustreza 58 mikrogramom glikopironijevega bromida) in 136 mikrogramov mometazonfuroata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo in magnezijev stearat. Za več podatkov glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, trda kapsula

10 x 1 kapsula + 1 inhalator. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Uporabljajte samo s priloženim inhalatorjem.
Kapsul ne smete pogoltniti.
za inhaliranje

‘Vstaviti QR kodo’
Za več podatkov odčitajte kodo ali obiščite spletno stran: www.breezhaler-asthma.eu/enerzair

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Inhalator vsakega pakiranja je treba zavreči, ko porabite vse kapsule tega pakiranja.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1438/005 150 kapsul (15 pakiranj po 10 x 1) + 15 inhalatorjev

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Enerzair Breezhaler

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NOTRANJA STRAN ZAVIHKA

- **ZUNANJE ŠKATLE POSAMIČNEGA PAKIRANJA,**
- **VMESNE ŠKATLE POSAMIČNEGA PAKIRANJA, KI VKLJUČUJE SENZOR, IN**
- **VMESNE ŠKATLE SKUPNEGA PAKIRANJA**

1. DRUGI PODATKI

1	vstavite
2	predrite in izpustite
3	globoko vdihnite
Preverite	preverite, da je kapsula prazna

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NOTRANJA STRAN ZAVIHKA ZUNANJE ŠKATLE POSAMIČNEGA PAKIRANJA, KI VKLJUČUJE SENZOR

1. DRUGI PODATKI

Prosimo preberite navodilo za uporabo, ki je priloženo pakiranju zdravila Enerzair Breezhaler in navodilo za uporabo, ki je priloženo pakiranju s senzorjem.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg prašek za inhaliranje
indakaterol/glikopironij/mometazonfuroat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

samo za inhaliranje

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Enerzair Breezhaler 114 mikrogramov/46 mikrogramov/136 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule
indakaterol/glikopironij/mometazonfuroat

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Enerzair Breezhaler in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Enerzair Breezhaler
3. Kako uporabljati zdravilo Enerzair Breezhaler
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Enerzair Breezhaler
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
Navodila za uporabo inhalatorja Enerzair Breezhaler

1. Kaj je zdravilo Enerzair Breezhaler in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Enerzair Breezhaler in kako deluje
Zdravilo Enerzair Breezhaler vsebuje tri učinkovine:
- indakaterol,
- glikopironij,
- mometazonfuroat.

Indakaterol in glikopironij sodita v skupino zdravil z imenom bronhodilatatorji. Vsak od njiju na svoj način sprošča mišice malih dihalnih poti v pljučih. To omogoča, da se dihalne poti odprejo in se olajša pretok zraka v pljuča in iz njih. Pri redni uporabi pomagata vzdrževati male dihalne poti prehodne.

Mometazonfuroat sodi v skupino zdravil z imenom kortikosteroidi (ali steroidi). Kortikosteroidi zmanjšujejo oteklino in draženje (vnetje) v malih dihalnih poteh v pljučih in tako postopoma ublažijo težave z dihanjem. Poleg tega kortikosteroidi pomagajo preprečevati napade astme.

Za kaj uporabljamo zdravilo Enerzair Breezhaler
Zdravilo Enerzair Breezhaler uporabljamo za redno zdravljenje astme pri odraslih.

Astma je resna kronična bolezen pljuč, pri kateri v mišicah, ki obdajajo male dihalne poti, pride do krčenja (bronhokonstrikcija) in vnetja. Simptomi se pojavijo in minejo, vključujejo pa zadihanost, piskajoče dihanje, stiskanje v prsnem košu in kašelj.

Zdravilo Enerzair Breezhaler morate uporabljati vsak dan in ne le takrat, ko imate težave z dihanjem ali druge simptome astme. Na ta način boste omogočili, da bo zdravilo ustrezno obvladovalo vašo astmo. Tega zdravila ne uporabljajte za zdravljenje nenadnih napadov dušenja ali piskajočega dihanja.

Če imate kakršnakoli vprašanja glede tega, kako zdravilo Enerzair Breezhaler deluje ali zakaj so vam ga predpisali, se obrnite na svojega zdravnika.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Enerzair Breezhaler

Natančno upoštevajte vsa zdravnikova navodila.

Ne uporabljajte zdravila Enerzair Breezhaler
- če ste alergični na indakaterol, glikopironij, mometazonfuroat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če domnevate, da ste alergični, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi
Pred začetkom uporabe zdravila Enerzair Breezhaler se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če karkoli od navedenega velja za vas:
- če imate težave s srcem, kar vključuje neredno ali hitro bitje srca,
- če imate težave s ščitnico,
- če so vam kdaj povedali, da imate sladkorno bolezen ali zvišano raven sladkorja v krvi,
- če imate napade krčev ali epileptične napade,
- če imate hude težave z ledvicami,
- če imate hude težave z jetri,
- če imate znižano raven kalija v krvi,
- če imate očesno bolezen, ki se imenuje glavkom zaprtega zakotja,
- če imate težave pri uriniranju,
- če imate pljučno tuberkulozo ali katerokoli dolgotrajno ali nezdravljeno okužbo.

V času zdravljenja z zdravilom Enerzair Breezhaler
Takoj prenehajte uporabljati to zdravilo in poiščite zdravniško pomoč, če imate katerokoli od spodaj navedenih težav:
- če vas začne takoj po uporabi zdravila Enerzair Breezhaler stiskati v prsnem košu, če začnete kašljati, če vam v pljučih piska ali vam zmanjkuje sape (to so znaki stanja, pri katerem zdravilo nepričakovano povzroči zoženje dihalnih poti, kar imenujemo paradoksni bronhospazem),
- če težko dihate ali požirate, če vam otekajo jezik, ustnice ali obraz, če imate izpuščaj, srbečico ali koprivnico (znaki alergijske reakcije),
- če se v očesu pojavi bolečina ali neprijeten občutek, če se vam začasno zamegli vid, če vidite kolobarje (svetle kroge okrog vira svetlobe) ali barvne podobe, pri tem pa so vaše oči pordele (znaki napada glavkoma zaprtega zakotja).

Otroci in mladostniki
Tega zdravila ne dajajte otrokom ali mladostnikom (starim manj kot 18 let), ker pri tej starostni skupini uporaba zdravila ni bila proučena.

Druga zdravila in zdravilo Enerzair Breezhaler
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo. Še posebno pomembno je, da zdravniku oziroma farmacevtu poveste, če uporabljate:
- zdravila, ki znižujejo raven kalija v krvi, med katerimi so diuretiki (ki povečujejo nastajanje urina in jih lahko uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka, na primer hidroklorotiazid), drugi bronhodilatatorji, kot so metilksantini, ki jih uporabljamo pri težavah z dihanjem (na primer teofilin), ali kortikosteroidi (na primer prednizolon),
- triciklične antidepresive ali zaviralce monoaminooksidaze (zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje depresije),
- zdravila, ki so podobna zdravilu Enerzair Breezhaler (vsebujejo podobne učinkovine): sočasna uporaba povečuje tveganje za pojavljanje neželenih učinkov,
- zdravila, ki jih imenujemo antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (beta blokatorji) in jih uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali drugih težav s srcem (na primer propranolol) ali pa za zdravljenje glavkoma (na primer timolol),
- ketokonazol ali itrakonazol (zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje glivičnih okužb),
- ritonavir, nelfinavir ali kobicistat (zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje okužbe z virusom HIV).

Nosečnost in dojenje
Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Z zdravnikom se boste pogovorili, ali lahko uporabljate zdravilo Enerzair Breezhaler ali ne.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Malo verjetno je, da bi to zdravilo vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Enerzair Breezhaler vsebuje laktozo
To zdravilo vsebuje približno 25 mg laktoze na kapsulo. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila pogovorite z zdravnikom.

3. Kako uporabljati zdravilo Enerzair Breezhaler

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila Enerzair Breezhaler je treba inhalirati
Običajni odmerek je inhaliranje vsebine ene kapsule vsak dan. To zdravilo morate inhalirati samo enkrat na dan. Ne uporabljajte večjega odmerka, kot vam je naročil zdravnik.

Zdravilo Enerzair Breezhaler morate uporabljati vsak dan, tudi če nimate težav z astmo.

Kdaj je treba inhalirati zdravilo Enerzair Breezhaler
Zdravilo Enerzair Breezhaler inhalirajte vsak dan ob istem času. To vam bo omogočilo nadzor simptomov tekom celega dneva in noči, poleg tega pa vam bo pomagalo, da ne boste pozabili vzeti zdravila.

Kako je treba inhalirati zdravilo Enerzair Breezhaler
- Zdravilo Enerzair Breezhaler je namenjeno inhaliranju.
- V pakiranju zdravila je inhalator in kapsule, ki vsebujejo zdravilo. Inhalator vam omogoča, da inhalirate zdravilo, ki je v kapsuli. Kapsule uporabljajte samo z inhalatorjem, ki je priložen pakiranju. Kapsule morate do uporabe pustiti v pretisnem omotu.
- Z enote pretisnega omota odlepite zaščitno plast, **kapsul ne potiskajte skozi folijo**.
- Ko odprete novo pakiranje zdravila, začnite uporabljati tudi nov inhalator, ki je priložen temu pakiranju.
- Inhalator vsakega pakiranja zavrzite, ko porabite vse kapsule tega pakiranja.
- Kapsul ne smete pogoltniti.
- **Za več informacij o uporabi inhalatorja preglejte navodila za uporabo na drugi strani tega Navodila za uporabo.**

Če vaše pakiranje vsebuje senzor za odmerjanje zdravila Enerzair Breezhaler
- Za jemanje zdravila ni nujno, da uporabljate tudi senzor in aplikacijo. Za jemanje zdravila prav tako ni treba, da je senzor povezan z aplikacijo.
- Vaš zdravnik bo določil, ali je za vas primerno, da uporabljate senzor in aplikacijo ali ne.
- Senzor je treba namestiti na spodnji del inhalatorja Enerzair Breezhaler.
- Senzor potrjuje, da ste uporabili inhalator Enerzair Breezhaler, tako da beleži in spremlja aktiviranje inhalatorja in zazna brneč zvok, ki spremlja vrtenje kapsule med inhaliranjem, vendar ne bo nadziral, ali ste prejeli odmerek vašega zdravila.
- Senzor je namenjen uporabi skupaj z aplikacijo Propeller na pametnem telefonu ali drugi ustrezni napravi. Senzor se poveže z aplikacijo Propeller preko povezave Bluetooth.
- Za več informacij o uporabi senzorja za odmerjanje zdravila Enerzair Breezhaler in aplikacije glejte navodila, ki so priložena pakiranju s senzorjem in aplikaciji.
- Ko porabite vse kapsule v pakiranju zdravila Enerzair Breezhaler, senzor prestavite na nov inhalator v novem pakiranju zdravila Enerzair Breezhaler.

Če se simptomi ne izboljšajo
Če se vam po začetku zdravljenja z zdravilom Enerzair Breezhaler astma ne izboljša ali če se poslabša, se pogovorite z zdravnikom.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Enerzair Breezhaler, kot bi smeli
Če pomotoma vdihnete preveč tega zdravila, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom ali z osebjem v bolnišnici. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Enerzair Breezhaler
Če pozabite inhalirati odmerek ob običajnem času, ga inhalirajte čimprej istega dne. Naslednjega dne inhalirajte odmerek ob običajnem času. Ne inhalirajte dveh odmerkov v enem dnevu.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Enerzair Breezhaler
Zdravila Enerzair Breezhaler ne prenehajte uporabljati, razen če vam tako naroči zdravnik. Če zdravilo prenehate uporabljati, se simptomi astme lahko ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni
Prenehajte uporabljati zdravilo Enerzair Breezhaler in takoj poiščite zdravniško pomoč, če imate katerokoli od spodaj navedenih težav:

Pogosti: lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 oseb
- oteženo dihanje ali požiranje, otekanje jezika, ustnic ali obraza, izpuščaj, srbenje in koprivnica (znaki alergijske reakcije)

Drugi neželeni učinki
Drugi možni neželeni učinki vključujejo spodaj naštete učinke. Če navedeni neželeni učinki postanejo hudi, obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Zelo pogosti: lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 oseb
- vneto žrelo oziroma grlo
- izcedek iz nosu
- nenadno težko dihanje in občutek stiskanja v prsnem košu s piskajočim dihanjem ali kašljem

Pogosti: lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 oseb
- ustni sor (razjede ustne sluznice, znak kandidoze). Ko zaključite z inhaliranjem odmerka, si usta sperite z vodo ali raztopino za izpiranje ust in jo nato izpljunite. S tem pomagate preprečevati ustni sor.
- pogosto tiščanje na vodo in bolečine ali pekoč občutek pri uriniranju (znaki okužbe sečil)
- glavobol
- hiter srčni utrip
- kašelj
- sprememba glasu (hripavost)
- diareja, trebušni krči, občutek slabosti (navzea) in bruhanje (gastroenteritis)
- bolečine v mišicah, kosteh ali sklepih (znaki mišičnoskeletnih bolečin)
- mišični krč
- zvišana telesna temperatura

Občasni: lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 oseb
- suha usta
- izpuščaj
- visoka raven sladkorja v krvi
- srbenje kože
- oteženo in boleče uriniranje (znaki disurije)
- zamotnitev očesne leče (znak katarakte)

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Enerzair Breezhaler

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 30°C.
- Kapsule shranjujte v originalnem pretisnem omotu, da jih zaščitite pred svetlobo in vlago, in jih vzemite iz ovojnine šele tik pred uporabo.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.
- Če vaše pakiranje vsebuje elektronski senzor za odmerjanje zdravila Enerzair Breezhaler, boste v navodilih za uporabo, ki so priložena pakiranju s senzorjem, našli več informacij o tem, kako je treba senzor shranjevati in kdaj ga je treba zavreči.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Enerzair Breezhaler
- Učinkovine so indakaterol (v obliki acetata), glikopironij (v obliki bromida) in mometazonfuroat. Ena kapsula vsebuje 150 mikrogramov indakaterola (v obliki acetata), 63 mikrogramov glikopironijevega bromida (kar ustreza 50 mikrogramom glikopironija) in 160 mikrogramov mometazonfuroata. En dostavljeni odmerek (odmerek, ki pride skozi ustnik inhalatorja) vsebuje 114 mikrogramov indakaterola (v obliki acetata), 58 mikrogramov glikopironijevega bromida (kar ustreza 46 mikrogramom glikopironija) in 136 mikrogramov mometazonfuroata.
- Drugi dve sestavini sta laktoza monohidrat in magnezijev stearat (glejte poglavje 2 pod "Zdravilo Enerzair Breezhaler vsebuje laktozo").

Izgled zdravila Enerzair Breezhaler in vsebina pakiranja
Pakiranje vsebuje inhalator in kapsule v pretisnih omotih. Nekatera pakiranja vsebujejo tudi senzor. Kapsule so prozorne in vsebujejo bel prašek. Na telesu imajo nad dvojno črno črto s črno natisnjeno oznako "IGM150-50-160", na pokrovčku pa s črno natisnjen logotip, obkrožen s črno črto.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:
Posamično pakiranje, ki vsebuje 10 x 1, 30 x 1 ali 90 x 1 trdo kapsulo in 1 inhalator.
Pakiranje, ki vsebuje 30 x 1 trdo kapsulo, 1 inhalator in 1 senzor.
Skupna pakiranja, ki obsegajo 15 škatel, od katerih vsaka vsebuje 10 x 1 trdo kapsulo in 1 inhalator.

V vaši državi morda niso na voljo vse velikosti pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

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

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

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

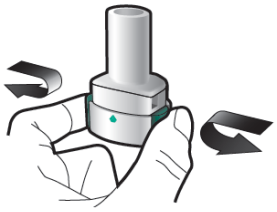
Drugi viri informacij
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

Navodila za uporabo zdravila Enerzair Breezhaler

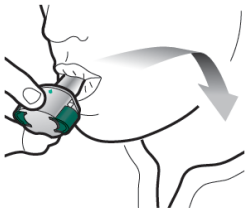
Pred uporabo inhalatorja Enerzair Breezhaler preberite navodila za uporabo v celoti. Navodila si lahko ogledate tudi tako, da odčitate QR kodo oziroma obiščite spletno stran www.breezhaler-asthma.eu/enerzair.

'Vstaviti QR kodo'

Vstavite



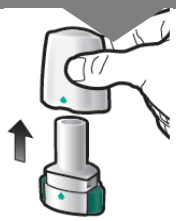
Predrite in izpustite



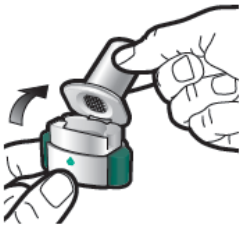
Globoko vdihnite

Preverite, da je kapsula prazna

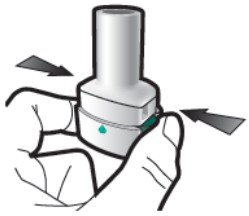
1 **2** **3** **preverite**



Korak 1a:
Snemite pokrovček.



Korak 1b:
Odprite inhalator.



Korak 2a:
Enkrat predrite kapsulo.
Inhalator držite pokonci. Kapsulo predrete tako, da oba stranska gumba istočasno močno stisnete.

Ko se kapsula predre, morate slišati zvok. Kapsulo predrite samo enkrat.

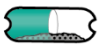
Korak 2b:
Izpustite stranska gumba.

Korak 3a:
Izdihnite kolikor morete.
Ne pihajte v inhalator.

Korak 3b:
Zdravilo globoko vdihnite.
Držite inhalator, kot kaže slika.
Ustnik namestite v usta in ga čvrsto objemite z ustnicami.
Pri tem ne pritiskajte stranskih gumbov.

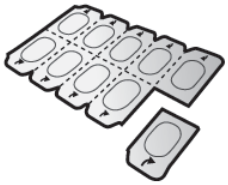
Preverite, da je kapsula prazna.
Odprite inhalator in poglejte, ali je v kapsuli ostalo še kaj praška.

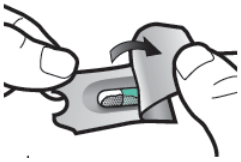
Če je v kapsuli še prašek:
- Zaprite inhalator.
- Ponovite korake 3a do 3d.



ostanki praška.

prazno



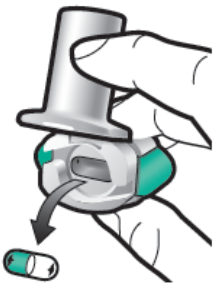


Korak 1c:
Vzemite kapsulo.
Po perforaciji odtrgajte eno enoto s pretisnega omota.
Odlepite zaščitno plast in vzamite kapsulo.
Kapsule ne potiskajte skozi folijo.
Kapsule ne smete pogoltniti.

Vdihnite hitro in globoko kolikor morete.
Med vdihovanjem boste slišali brneč zvok.
Med vdihom lahko začutite okus zdravila.

Korak 3c:
Zadržite dih.
Zadržite dih do 5 sekund.

Korak 3d:
Sperite usta.
Po vsakem odmerku sperite usta z vodo in jo nato izpljunite.



Odstranite prazno kapsulo.
Prazno kapsulo odvrzite med gospodinjske odpadke.

Zaprite inhalator in ga pokrijte s pokrovčkom.

Korak 1d:
Vstavite kapsulo.
Kapsule nikoli ne nameščajte neposredno v ustnik.

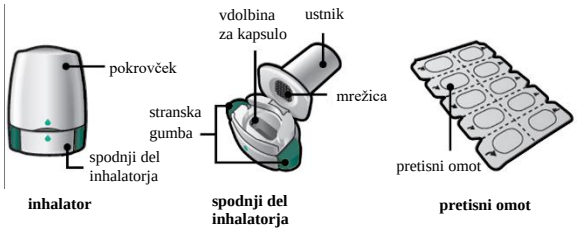
Korak 1e:
Zaprite inhalator.

Pomembne informacije

- Kapsule Enerzair Breezhaler vedno shranjujte v pretisnem omotu in jih vzemite iz njega šele tik pred uporabo.
- Pri jemanju kapsule iz pretisnega omota je ne potiskajte skozi folijo.
- Kapsule ne smete pogoltniti.
- Kapsul Enerzair Breezhaler ne uporabljajte z nobenim drugim inhalatorjem.
- Inhalatorja Enerzair Breezhaler ne uporabljajte za inhaliranje drugih zdravil iz kapsul.
- Kapsule nikoli ne dajajte v usta oziroma je ne nameščajte v ustnik inhalatorja.
- Stranska gumba pritisnite samo enkrat.
- Ne pihajte v ustnik.
- Ko vdihujete skozi ustnik, ne pritiskajte stranskih gumbov.
- Kapsulo vzemite iz pretisnega omota s suhimi rokami.
- Inhalatorja nikoli ne umivajte z vodo.

Vaše pakiranje zdravila Enerzair Breezhaler vsebuje:

- en inhalator Enerzair Breezhaler,
- en ali več pretisnih omotov, vsak vsebuje 10 kapsul zdravila Enerzair Breezhaler, ki jih vstavljate v inhalator.



Pogosta vprašanja

Zakaj med inhalacijo ni bilo slišati brnenja inhalatorja?
Kapsula se je morda zataknila v vdolbini. Če se to zgodi, previdno sprostite kapsulo z rahlim trkanjem ob spodnji del inhalatorja. Ponovno inhalirajte zdravilo, tako da ponovite korake 3a do 3d.

Kaj naj naredim, če je v kapsuli še prašek?
Niste prejeli dovolj zdravila. Zaprite inhalator in ponovite korake 3a do 3d.

Po inhaliranju kašljam – ali je to pomembno?
To se lahko zgodi. Če ste kapsulo izpraznili, ste prejeli dovolj zdravila.

Na jeziku sem začutil manjši delec kapsule – ali je to pomembno?
To se lahko zgodi. To vam ne bo škodovalo. Možnost, da se kapsula zdrobi v manjše delce, je večja, če kapsulo nehote predrete več kot enkrat.

Čiščenje inhalatorja
Ustnik z notranje in zunanje strani očistite s čisto, suho krpico, ki ne pušča vlaken, da odstranite ostanke praška. Inhalator naj bo vedno suh. Inhalatorja nikoli ne umivajte z vodo.

Odstranjevanje inhalatorja po uporabi
Vsak inhalator je potrebno zavreči, ko porabite vse kapsule iz pakiranja. Vprašajte farmacevta o načinu odstranjevanja inhalatorja po uporabi.