

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Hirobriz Breezhaler 150 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje indakaterolijev maleat, kar ustreza 150 mikrogramom indakaterola.

Odmerek indakaterolijevega maleata, ki pride skozi ustnik inhalatorja, ustreza 120 mikrogramom indakaterola.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 24,8 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje, trde kapsule

Prosojne (neobarvane) kapsule, ki vsebujejo bel prašek in imajo črno tiskano oznako "IDL 150" nad črno črto in črno tiskan zaščitni znak družbe ([℞]) pod črno črto.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Hirobriz Breezhaler je indicirano za vzdrževalno brohodilatatorno zdravljenje obstrukcije dihalnih poti pri odraslih bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je inhalacija vsebine ene 150-mikrogramske kapsule enkrat na dan z uporabo inhalatorja Hirobriz Breezhaler. Odmerek je mogoče zvišati samo po nasvetu zdravnika.

Pokazalo se je, da inhalacija vsebine ene 300-mikrogramske kapsule enkrat na dan z uporabo inhalatorja Hirobriz Breezhaler še dodatno klinično koristi pri zadihanosti zlasti bolnikom s hudo KOPB. Najvišji odmerek je 300 mikrogramov enkrat dnevno.

Zdravilo Hirobriz Breezhaler je treba jemati vsak dan ob istem času.

V primeru izpuščenega odmerka je treba naslednji odmerek vzeti naslednji dan ob običajnem času.

Posebne skupine bolnikov

Starejši ljudje

S starostjo se zviša najvišja koncentracija v plazmi in poveča sistemska izpostavljenost zdravilu, vendar prilagajanje odmerjanja pri starejših bolnikih ni potrebno.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerjanja ni potrebno. O uporabi zdravila Hirobriz Breezhaler pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni na voljo nobenih podatkov.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Pediatrična populacija

Zdravilo Hirobriz Breezhaler ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji (starost pod 18 let).

Način uporabe

Samo za inhaliranje. Kapsul Hirobriz Breezhaler se ne sme pogoltniti.

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

Kapsule so namenjene samo uporabi z inhalatorjem Hirobriz Breezhaler (glejte poglavje 6.6). Vedno je treba uporabiti inhalator Hirobriz Breezhaler, ki je priložen novemu pakiranju zdravila.

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Astma

Zdravilo Hirobriz Breezhaler je dolgodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta-2, ki je indiciran samo za zdravljenje KOPB in se ne sme uporabljati pri astmi, saj ni nobenih podatkov o dolgoročnih rezultatih pri zdravljenju astme.

Dolgodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 lahko pri uporabi za zdravljenje astme povečajo tveganje za resne neželene učinke, ki so povezani z astmo, med drugim za smrt zaradi astme.

Preobčutljivost

Poročali so o primerih takojšnje preobčutljivostne reakcije po odmerjanju zdravila Hirobriz Breezhaler. Če pride do znakov, ki kažejo na alergijsko reakcijo (zlasti oteženega dihanja ali požiranja, otekanja jezika, ustnic in obraza, urtikarije ali izpuščaja), je treba zdravljenje z zdravilom Hirobriz Breezhaler takoj ukiniti in uvesti drugo zdravilo.

Paradokсни bronhospazem

Tako kot uporaba drugih inhalacijskih zdravil lahko uporaba zdravila Hirobriz Breezhaler povzroči paradokсни bronhospazem, ki je lahko življenjsko nevaren. Če pride do paradoksnega bronhospazma, je treba takoj prenehati z jemanjem zdravila Hirobriz Breezhaler in ga nadomestiti z drugačnim zdravljenjem.

Poslabšanje bolezni

Zdravilo Hirobriz Breezhaler ni indicirano za zdravljenje akutnih epizod bronhospazma, t.j. kot zdravilo za nujne primere. Če pride med zdravljenjem z zdravilom Hirobriz Breezhaler do poslabšanja KOPB, je treba ponovno pregledati bolnika in oceniti shemo zdravljenja KOPB. Zviševanje dnevnega odmerka zdravila Hirobriz Breezhaler preko najvišjega odmerka 300 mikrogramov ni primerno.

Sistemske učinki

Kot velja za druge agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2, je tudi pri indakaterolu potrebna previdnost pri uporabi pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi (s koronarno boleznijo, po akutnem miokardnem infarktu, z aritmijami, s hipertenzijo), pri bolnikih s konvulzivnimi motnjami ali s hipertiroidizmom in pri bolnikih, ki so neobičajno odzivni na agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2, čeprav pri uporabi zdravila Hirobriz Breezhaler v okviru priporočenega odmerjanja običajno ni opaziti klinično pomembnih učinkov na kardiovaskularni sistem.

Kardiovaskularni učinki

Tako kot drugi agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2, tudi indakaterol pri nekaterih bolnikih lahko klinično pomembno vpliva na kardiovaskularni sistem, kar se kaže kot povečan srčni utrip, zvišan krvni tlak in/ali povzročanje drugih simptomov. Če pride do takega vpliva, je včasih treba zdravljenje prekiniti. Poleg tega so za agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2 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 pri uporabi dolgodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 (*long-acting beta₂-adrenergic agonists* – LABA) oziroma zdravil, ki vsebujejo LABA, kot je zdravilo Hirobriz Breezhaler, pri bolnikih z ugotovljenim ali domnevnim podaljšanjem intervala QT in pri tistih, ki prejema zdravila z vplivom na interval QT, potrebna previdnost.

Hipokaliemija

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

Hiperglikemija

Inhaliranje visokih odmerkov agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 lahko povzroči zvišanje koncentracije glukoze v plazmi. Pri sladkornih bolnikih je treba po začetku zdravljenja z zdravilom Hirobriz Breezhaler še bolj natančno spremljati koncentracije glukoze v plazmi.

V kliničnih študijah so bile klinično opazne spremembe v koncentraciji glukoze v krvi večinoma za 1-2 % bolj pogoste pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Hirobriz Breezhaler v priporočenih odmerkih, kot pri tistih, ki so jemali placebo. Uporabe zdravila Hirobriz Breezhaler niso proučevali pri bolnikih, ki niso imeli dobro urejene sladkorne bolezni.

Pomožne snovi

Kapsule vsebujejo 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

Simpatikomimetična zdravila

Sočasna uporaba drugih simpatikomimetičnih zdravil (samih ali v sklopu kombinacije zdravil) lahko okrepi neželene učinke zdravila Hirobriz Breezhaler.

Zdravila Hirobriz Breezhaler se ne sme uporabljati v povezavi z drugimi dolgodelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 oziroma z zdravili, ki vsebujejo dolgodelujoče agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2.

Zdravila, ki lahko povzročijo hipokaliemijo

Sočasno zdravljenje z derivati metilksantina, s steroidi ali z diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem, lahko okrepi možne hipokaliemične učinke agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2, zato je pri sočasni uporabi potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 lahko pri sočasni uporabi oslabijo ali zavrejo učinke drug drugega, zato se indakaterola ne sme jemati skupaj z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (kar pomeni tudi s kapljicami za oči), razen če za sočasno uporabo obstajajo nujni razlogi. Kadar je potrebno, je treba izbrati kardioselektivne zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, vendar jih je treba uporabljati previdno.

Interakcije na podlagi presnove in prenašalcev

Zaviranje delovanja dveh dejavnikov, ki sta bistveno vpletena v izločanje indakaterola - CYP3A4 in P-glikoproteina (P-gp), do dvakrat poveča sistemsko izpostavljenost indakaterolu. Povečanje izpostavljenosti zaradi interakcij ni zaskrbljujoče, in sicer zaradi izkušenj glede varnosti pri uporabi zdravila Hirobriz Breezhaler v kliničnih študijah s trajanjem do enega leta v odmerkih, ki so dosegali tudi dvakratni priporočeni terapevtski odmerek.

Ne kaže, da bi indakaterol povzročal interakcije s sočasno uporabljanimi zdravili. Rezultati *in vitro* raziskav kažejo, da ima indakaterol pri ravnih sistemske izpostavljenosti, do katerih pride v klinični praksi, le zanemarljivo majhno možnost za povzročanje metaboličnih interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi indakaterola pri nosečnicah. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja pri klinično pomembnih izpostavljenostih zdravilu (glejte poglavje 5.3). Kot drugi agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 lahko indakaterol zavira porod zaradi relaksantnega učinka na gladko mišičje maternice. Uporaba zdravila Hirobriz Breezhaler je v času nosečnosti upravičena le v primeru, da pričakovane koristi presegajo možna tveganja.

Dojenje

Ni znano, ali se indakaterol/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje indakaterola/presnovkov v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Hirobriz Breezhaler, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Pri podganah so opažali zmanjšano pogostnost zanositev. Kljub temu velja, da ni skoraj nobene možnosti, da bi indakaterol pri inhalaciji najvišjega priporočenega odmerka vplival na sposobnost za razmnoževanje ali plodnost pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Najbolj pogosti neželeni učinki pri uporabi priporočenih odmerkov so bili nazofaringitis (14,3 %), okužbe zgornjih dihal (14,2 %), kašelj (8,2 %), glavobol (3,7 %) in mišični krči (3,5 %). V veliki večini so bili ti učinki blagi ali zmerni, njihova pogostnost pa se je z nadaljevanjem zdravljenja zmanjšala.

Pri uporabi priporočenih odmerkov so bili med neželenimi učinki zdravila Hirobriz Breezhaler pri bolnikih s KOPB klinično nepomembni sistemski učinki beta-2-adrenergične stimulacije. Povprečna sprememba frekvence srčnega utripa je znašala manj kot en udarec na minuto in do tahikardije ni prišlo pogosto, o njej so poročali s podobno pogostnostjo kot pri uporabi placeba. Pomembnejšega podaljšanja intervala QT_cF v primerjavi s tistim pri uporabi placeba ni bilo mogoče zaznati. O opaznih intervalih QT_cF [kar pomeni >450 ms (pri moških) in >470 ms pri ženskah] in o hipokaliemiji so poročali s podobno pogostnostjo kot pri uporabi placeba. Povprečni največjih sprememb v koncentraciji glukoze v krvi sta bili podobni pri uporabi zdravila Hirobriz Breezhaler in pri uporabi placeba.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V klinični program faze III v razvoju zdravila Hirobriz Breezhaler so bili vključeni bolniki s klinično diagnozo zmerne do hude KOPB. 4.764 bolnikov je bilo izpostavljenih indakaterolu v trajanju do enega leta z uporabo odmerkov, ki so dosegali do dvakratno vrednost najvišjega priporočenega odmerka. Izmed teh bolnikov jih je 2.611 prejelo odmerek 150 mikrogramov enkrat dnevno, 1.157 pa odmerek 300 mikrogramov enkrat dnevno. Približno 41 % bolnikov je imelo hudo KOPB. Povprečna starost bolnikov je znašala 64 let, pri čemer je bilo 48 % bolnikov starih 65 let ali več in je bila večina (80 %) belcev.

V preglednici 1 so neželeni učinki navedeni po MedDRA klasifikaciji organskih sistemov v bazi varnostnih podatkov za KOPB. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po padajoči pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1 Neželeni učinki

Neželeni učinki	Kategorija pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	
okužbe zgornjih dihal	pogosti
nazofaringitis	pogosti
sinusitis	pogosti
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost ¹	občasni
Presnovne in prehranske motnje	
sladkorna bolezen in hiperglikemija	občasni
Bolezni živčevja	
glavobol	pogosti
omotičnost	pogosti
parestezije	občasni
Srčne bolezni	
ishemična bolezen srca	občasni
atrijska fibrilacija	občasni
palpitacije	občasni
tahikardija	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
kašelj	pogosti
orofaringealna bolečina, vključno z vnetjem žrela	pogosti
rinoreja	pogosti
paradoksní bronhospazem	občasni
Bolezni kože in podkožja	
srbenje/izpuščaj	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
mišični krči	pogosti
bolečine v mišicah	občasni
mišičnoskeletna bolečina	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
bolečina v prsnem košu	pogosti
periferni edemi	pogosti

¹ Poročila o preobčutljivosti izhajajo iz izkušenj z uporabo zdravila Hirobriz Breezhaler po njegovem prihodu na trg. Ker gre za spontano sporočene neželene učinke iz populacije nedoločljive velikosti, ni vedno mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti ali ugotoviti vzročne povezanosti z izpostavljenostjo zdravilu. Iz tega razloga je pogostnost izračunana na podlagi izkušenj v kliničnih študijah.

Pri uporabi odmerka 600 mg enkrat na dan so bile varnostne lastnosti zdravila Hirobriz Breezhaler večinoma podobne kot pri uporabi priporočenih odmerkov. Pojavil se je dodatni neželeni učinek, in sicer tremor (pogosto).

Opis izbranih neželenih dogodkov

V fazi III kliničnih študij so zdravstveni delavci na kliničnih obiskih bolnikov opazili, da je v povprečju pri 17-20 % bolnikov prišlo do občasnega kašlja, običajno v 15 sekundah po inhalaciji, z značilnim trajanjem 5 sekund (oziroma približno 10 sekund pri bolnikih, ki so bili kadilci). Kašelj so pogosteje opazili pri ženskah kot pri moških in pri bolnikih, ki so bili kadilci, v primerjavi s tistimi, ki so prenehali kaditi. Zaradi kašlja po inhalaciji nobenemu od bolnikov ni bilo treba prekiniti sodelovanja v študiji ob priporočenih odmerkih (kašelj je sicer simptom KOPB, a je le 8,2 % bolnikov poročalo o kašlju kot o neželenem učinku). Ni dokazov, da bi bil kašelj, do katerega pride po inhalaciji, povezan z brohospazmom, z zagoni oziroma s poslabšanji bolezní ali z izgubo učinka zdravila.

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

Pri bolnikih s KOPB so bili posamezni odmerki, ki so dosegali 10-kratni najvišji priporočeni terapevtski odmerk, povezani z zmernim povečanjem srčnega utripa, zvišanjem sistoličnega krvnega tlaka in podaljšanjem intervala QT_c.

Preveliko odmerjanje indakaterola verjetno povzroča prekomerno izražene učinke, ki so sicer značilni za stimulanse beta-2-adrenergičnega sistema: tahikardijo, tremor, palpitacije, glavobol, navzeo, bruhanje, zaspanost, ventrikularne aritmije, presnovno acidozo, hipokaliemijo in hiperglikemijo.

Indicirano je podporno in simptomatsko zdravljenje. V resnih primerih je treba bolnika sprejeti v bolnišnico. Razmisliti velja o uporabi kardioselektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, vendar le pod zdravniškim nadzorom in z izjemno previdnostjo, saj zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko sprožijo bronhospazem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, bronhoselektivni agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2, oznaka ATC: R03AC18

Mehanizem delovanja

Farmakološko delovanje agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 je vsaj deloma mogoče pripisati stimulaciji znotrajcelične adenilat-ciklaze, encima, ki katalizira pretvorbo adenozin-trifosfata (ATP) v ciklični adenozin-3',5'-monofosfat (ciklični monofosfat). Zvišana koncentracija cikličnega AMP povzroča relaksacijo gladkih mišic v bronhusih. Rezultati raziskav *in vitro* so pokazali, da ima indakaterol, dolgodelujoč agonist adrenergičnih receptorjev beta-2, več kot 24-krat večjo agonistično aktivnost na receptorje beta-2 kot na receptorje beta-1 in 20-krat večjo kot na receptorje beta-3.

Inhaliran indakaterol deluje lokalno v pljučih kot bronhodilatator. Indakaterol je delni agonist humanih beta-2-adrenergičnih receptorjev, ki deluje že v nanomolarni koncentraciji. V izoliranem humanem bronhusu indakaterol začne delovati hitro in deluje dolgotrajno.

Kljub temu, da so v gladkem mišičju bronhusov od adrenergičnih receptorjev prisotni predvsem receptorji beta-2, v humanem srcu pa predvsem receptorji beta-1, so tudi v humanem srcu prisotni beta-2 adrenergični receptorji, ki lahko predstavljajo 10-50 % vseh adrenergičnih receptorjev. Ni znano, kakšna natančno naj bi bila vloga beta-2-adrenergičnih receptorjev v srcu, vendar zaradi njihove prisotnosti obstaja možnost, da celo visoko selektivni agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 lahko vplivajo na srce.

Farmakodinamični učinki

Zdravilo Hirobriz Breezhaler je v odmerkih 150 in 300 mikrogramov na dan v več kliničnih farmakodinamičnih študijah in študijah učinkovitosti dosledno dosegalo klinično pomembno izboljšanje pljučne funkcije znotraj 24 ur (kar so merili z forsiranim ekspiracijskim volumnom v prvi sekundi, FEV₁). Začetek delovanja je bil hiter, v prvih 5 minutah po inhalaciji, s povečanjem FEV₁ za 110-160 ml od izhodiščne vrednosti, kar je primerljivo z delovanjem hitro delujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta-2 salbutamola v odmerku 200 mikrogramov in statistično značilno hitreje kot pri salmeterolu/flutikazonu 50/500 mikrogramov. V stanju dinamičnega ravnovesja je bilo povprečno izboljšanje najvišje vrednosti FEV₁ 250-330 ml od izhodiščne vrednosti.

Bronhodilatatorno delovanje ni bilo odvisno od časa odmerjanja, t.j. zjutraj ali zvečer.

Pokazalo se je, da zdravilo Hirobriz Breezhaler v primerjavi s placebom zmanjša hiperinflacijo pljuč, kar poveča inspiracijsko kapaciteto med naporom in v mirovanju.

Učinki na elektrofiziologijo srca

Rezultati dvojno slepe 2-tedenske študije, kontrolirane s placebom in aktivno (z moksifloksacinom) pri 404 zdravih prostovoljcih so pokazali največje povprečno podaljšanje intervala QT_cF za 2,66 milisekund (meje 90-odstotnega intervala zaupanja: 0,55, 4,77) po večkratnem odmerjanju 150 mikrogramov, za 2,98 milisekund (meje 90-odstotnega intervala zaupanja: 1,02, 4,93) po večkratnem odmerjanju 300 mikrogramov in za 3,34 milisekund (meje 90-odstotnega intervala zaupanja: 0,86, 5,82) po večkratnem odmerjanju 600 mikrogramov. Rezultati niso kazali nikakršne povezave med koncentracijo zdravila in dolžino intervala delta QT_c v okviru preučevanih odmerkov.

Kot se je pokazalo pri 605 bolnikih s KOPB v 26-tedenski, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji faze III, med bolniki, ki so prejeli priporočene odmerke zdravila Hirobriz Breezhaler, in tistimi, ki so prejeli placebo ali zdravljenje s tiotropijem, ni prišlo do klinično pomembnih razlik glede razvoja aritmičnih dogodkov, ki so jih spremljali 24 ur ob izhodišču, nato pa še do 3-krat v 26-tedenskem obdobju zdravljenja.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinični razvojni program je obsegal eno 12-tedensko, dve 6-mesečni (od katerih so eno podaljšali na eno leto, da bi ocenili varnost in prenosljivost zdravila) in eno enoletno randomizirano kontrolirano študijo pri bolnikih s klinično diagnozo KOPB. Te študije so vključevale tudi meritve pljučne funkcije in zdravstvenih izidov, kot so dispneja, zagoni boleznin in z zdravjem povezana kakovost življenja.

Pljučna funkcija

Zdravilo Hirobriz Breezhaler je pri odmerjanju 150 mikrogramov in 300 mikrogramov enkrat na dan klinično pomembno izboljšalo pljučno funkcijo. Po 12 tednih je odmerek 150 mikrogramov pri primarnem cilju študije (ki je bil najnižja vrednost FEV₁ v 24-urni meritvi) povzročil povečanje za 130-180 ml v primerjavi s placebom (p<0,001) in povečanje za 60 ml v primerjavi s salmeterolom v odmerku 50 mikrogramov dvakrat na dan (p<0,001). Odmerek 300 mikrogramov je povzročil povečanje za 170-180 ml v primerjavi s placebom (p<0,001) in povečanje za 100 ml v primerjavi s formoterolom v odmerku 12 mikrogramov dvakrat na dan (p<0,001). Oba navedena odmerka sta povzročila povečanje za 40-50 ml v primerjavi z odprtim zdravljenjem s tiotropijem v odmerku 18 mikrogramov enkrat na dan (150 mikrogramov: p=0,004; 300 mikrogramov: p=0,01). 24-urni bronhodilatatorni učinek zdravila Hirobriz Breezhaler se je ohranjal od prvega odmerka skozi celotno enoletno obdobje zdravljenja brez znakov zmanjševanja učinkovitosti (tahifilaksije).

Zmanjševanje simptomov

Oba odmerka sta v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšala simptome, in sicer dispnejo in zdravstveno stanje glede na oceno sprememb dispneje po indeksu spreminjanja dispneje v času (TDI- Transitional Dyspnoea Index) in rezultate vprašalnika St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Obseg odziva je bil večinoma večji kot pri aktivnih primerjalnih zdravilih (preglednica 2). Poleg tega so bolniki, ki so uporabljali zdravilo Hirobriz Breezhaler, potrebovali bistveno manj nadomestnih zdravil in v primerjavi s tistimi, ki so uporabljali placebo, preživeli so več dni, ko niso potrebovali hitrih olajševalcev, pri njih se je bistveno povečal delež dni, ko preko dneva niso imeli simptomov.

Združena analiza učinkovitosti zdravila pri 6-mesečnem zdravljenju je pokazala, da je bila pogostnost zagonov KOPB statistično značilno manjša kot pri uporabi placeba. Primerjava zdravljenja z uporabo placeba je pri odmerku 150 mikrogramov pokazala razmerje pogostnosti 0,68 (meje 95-odstotnega intervala zaupanja: 0,47, 0,98; vrednost p: 0,036), pri odmerku 300 mikrogramov pa 0,74 (meje 95-odstotnega intervala zaupanja: 0,56, 0,96; vrednost p 0,026).

Izkušenj z zdravljenjem posameznikov afriškega rodu je malo.

Preglednica 2 Zmanjševanje simptomov po 6 mesecih zdravljenja

zdravljenje odmerek (v mikrogramih)	indakaterol 150 enkrat na dan	indakaterol 300 enkrat na dan	tiotropij 18 enkrat na dan	salmeterol 50 dvakrat na dan	formoterol 12 dvakrat na dan	placebo
odstotek bolnikov, ki so dosegli MCID TDI†	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
odstotek bolnikov, ki so dosegli MCID SGRQ†	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
zmanjšanje števila vpihov/dni, ko je potrebno nadomestno zdravilo, v primerjavi z izhodiščno vrednostjo	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/o	0,3 ^a 0,4 ^b
odstotek dni brez uporabe nadomestnega zdravila	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/o	42 ^a 42 ^b

Zasnova študije z uporabo ^a: indakaterola 150 mikrogramov, salmeterola in placeba; ^b: indakaterola 150 in 300 mikrogramov, tiotropija in placeba; ^c: indakaterola 300 mikrogramov, formoterola in placeba

† MCID = najmanjša klinično pomembna sprememba (minimal clinically important difference)

(≥1 enota pri indeksu spreminjanja dispneje TDI; ≥4 točke razlike pri vprašalniku SGRQ)

n/o= ni bilo ocenjeno po šestih mesecih zdravljenja

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Hirobriz Breezhaler za vse podskupine pediatrične populacije pri kronični obstruktivni pljučni bolezni (KOPB) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Indakaterol je kiralna molekula z R-konfiguracijo.

Farmakokinetični podatki izvirajo iz številnih kliničnih študij, v katere so bili vključeni zdravi prostovoljci in bolniki s KOPB.

Absorpcija

V povprečju je do najvišje koncentracije indakaterola v serumu prišlo približno 15 minut po inhaliranju enkratnega odmerka ali ponovljenih odmerkov. Sistemska izpostavljenost indakaterolu se je povečevala sorazmerno z višino odmerka (od 150 mikrogramov do 600 mikrogramov). Absolutna biološka uporabnost indakaterola po inhaliranju odmerka je bila povprečno od 43 do 45 %. K sistemski izpostavljenosti prispevata tako pljučna kot gastrointestinalna absorpcija; okoli 75 % sistemske izpostavljenosti je prispevala pljučna absorpcija in okoli 25 % gastrointestinalna absorpcija.

S ponavljanjem enkrat dnevnega odmerjanja se je koncentracija indakaterola v serumu zviševala. Do stanja dinamičnega ravnovesja je prišlo v 12 do 14 dneh. Pri enkrat dnevnem inhaliranju odmerkov od 150 mikrogramov do 600 mikrogramov je bilo povprečno razmerje kopičenja indakaterola, kar pomeni AUC v 24-urnem odmernem intervalu na 14. dan v primerjavi s 1. dnem, v obsegu od 2,9 do 3,5.

Porazdelitev

Po intravenski infuziji je bil volumen porazdelitve indakaterola v obdobju končne faze izločanja 2557 litrov, kar kaže na obsežno porazdelitev. *In vitro* je vezava na proteine v humanem serumu 94,1-95,3 %, na proteine v humani plazmi pa 95,1-96,2 %.

Biotransformacija

V študiji absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja pri ljudeh je bila po peroralnem odmerjanju radioaktivno označenega indakaterola glavna sestavina v serumu nespremenjeni indakaterol. Predstavljal je približno eno tretjino celotne AUC zdravila v 24 urah. Najbolj izrazit metabolit v serumu je bil hidroksilirani derivat, sledila pa sta mu fenol-O-glukuronid indakaterol in hidroksilirani indakater. Določili so še naslednje metabolite: diastereomer hidroksiliranega derivata, N-glukuronid indakaterola ter C- in N-dealkilirana presnovka.

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

Izločanje

V kliničnih študijah, v katerih so prestrezali urin, je bil delež nespremenjenega indakaterola, ki se je izločil z urinom, večinoma manjši od 2 % odmerka. Ledvični očistek indakaterola je bil v povprečju med 0,46 in 1,20 litra/uro. Primerjava s serumskim očistkom indakaterola 23,3 litra/uro jasno kaže, da ima izločanje preko ledvic le majhno vlogo (približno 2 do 5 % sistemskega očistka) pri izločanju sistemskega razpoložljivega indakaterola.

V študiji absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja pri ljudeh je bilo po peroralni uporabi indakaterola izločanje z blatom bolj pomembno od izločanja z urinom. Indakaterol se je izločal v blato predvsem v nespremenjeni osnovni obliki (54 % odmerka), v manjši meri pa še v obliki hidroksiliranih metabolitov indakaterola (23 % odmerka). V izločkih so prestregli ≥ 90 % odmerka, kar ustrezno dopolni masno bilanco.

Koncentracija indakaterola v serumu upada v več fazah s povprečnim končnim razpolovnim časom v obsegu 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 stanja dinamičnega ravnovesja, ki je približno 12-14 dni.

Posebne skupine bolnikov

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da starost (pri odraslih do 88. leta starosti), spol, telesna masa (32-168 kg) in rasa nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko indakaterola. Na podlagi te analize ne kaže, da bi med posameznimi etničnimi podskupinami te populacije obstajale kakršnekoli razlike.

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. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso izvajali študij.

Ker ima izločanje z urinom tako majhen pomen pri celotnem izločanju iz organizma, niso izvedli nobene študije pri bolnikih z okvaro ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri psih so med učinki na kardiovaskularni sistem, ki jih ima indakaterol zaradi svojega agonističnega delovanja na receptorje beta-2, opazili aritmije in poškodbe miokarda. Pri glodalcih so opazili blago draženje sluznice v nosni votlini in grlu. Do vseh teh izsledkov je prišlo pri izpostavljenosti zdravilu, ki je v zadostni meri preseгла izpostavljenost, predvideno pri ljudeh.

Čeprav indakaterol ni vplival na splošno sposobnost za razmnoževanje v študiji plodnosti pri podganah, so v študiji obdobja pred razvojem in po zaključenem razvoju pri podganah opazili zmanjšano število nosečnosti v generaciji F_1 pri izpostavljenosti zdravilu, ki je bila 14-krat večja kot pri ljudeh, ki prejemajo zdravilo Hirobriz Breezhaler. Pri podganah in kuncih indakaterol ni bil niti embriotoksičen niti teratogen.

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 opazili povečani incidenti benignega ovarijskega leiomioma in fokalne hiperplazije gladkega mišičja jajčnika, kar se ujema s podobnimi izsledki, ki so jih opisovali pri drugih agonistih adrenergičnih receptorjev beta-2. Pri miših ni bilo nobenih znakov kancerogenega delovanja. V teh študijah je bila raven sistemske izpostavljenosti (AUC) brez pomembnih neželenih učinkov pri miših najmanj 7-krat višja, pri podganah pa najmanj 49-krat višja od izpostavljenosti pri ljudeh, ki prejemajo zdravilo Hirobriz Breezhaler v odmerku 300 mikrogramov enkrat na dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

laktoza monohidrat

Ovojnica kapsule

želatina

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.

Za zagotovitev zaščite pred vlago shranjujte kapsule v pretisnem omotu in jih vzemite iz njega šele tik pred uporabo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Hirobriz Breezhaler je inhalator za inhaliranje posameznih odmerkov. Telo in pokrov inhalatorja sta iz akrilonitril-butadien-stirena, potisni gumbi so, narejeni iz metil-metakrilat-akrilonitril-butadien-stirena. Igle in vzmeti so iz nerjavečega jekla.

Pretisni omot iz PA/Alu/PVC – Alu vsebuje 10 trdih kapsul.

Škatla vsebuje 10 kapsul in en inhalator Hirobriz Breezhaler.

Škatla vsebuje 30 kapsul in en inhalator Hirobriz Breezhaler.

Skupno pakiranje obsega 2 pakiranj (vsako vsebuje 30 kapsul in 1 inhalator).

Skupno pakiranje obsega 3 pakiranja (vsako vsebuje 30 kapsul in 1 inhalator).

Skupno pakiranje obsega 30 pakiranj (vsako vsebuje 10 kapsul in 1 inhalator).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsak inhalator je treba zavreči, ko porabite vse kapsule.

Navodila za uporabo

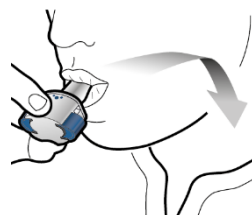
Prosimo, da pred uporabo zdravila Hirobriz Breezhaler v celoti preberete spodnja **navodila za uporabo**.



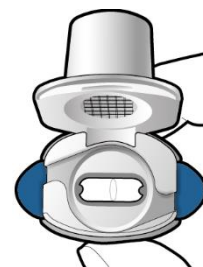
vstavite



predrite in izpustite

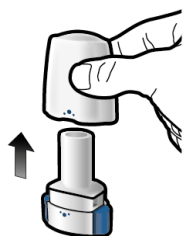


globoko vdihnite

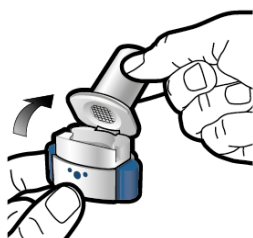


preverite, da je kapsula prazna

1

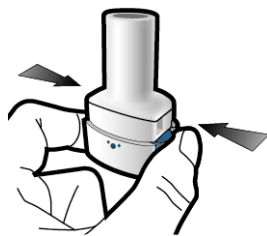


Korak 1a:
Snemite pokrovček.



Korak 1b:
Odprite inhalator.

2



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:
Stranska gumba izpustite.

3

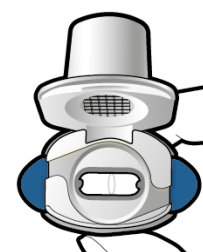


Korak 3a:
Izdihnite kolikor morete
Ne pihajte v inhalator.



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



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 3c.


ostanki praška


prazno

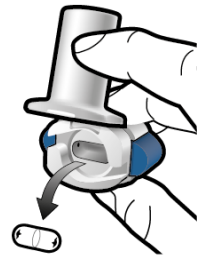


Korak 1c:
Vzemite kapsulo.
Iz pretisnega omota
vzemite eno kapsulo.
Kapsule ne smete
pogoltniti.

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



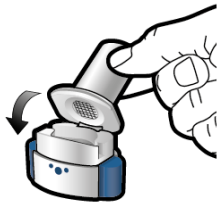
Korak 3c:
Zadržite dih.
Zadržite dih do 5 sekund.



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



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



Korak 1e:
Zaprte inhalator.

Pomembne informacije

- Hirobriz Breezhaler kapsule vedno shranjujte v pretisnem omotu in jih vzemite iz njega šele tik pred uporabo.
- Kapsule ne smete pogoltniti.
- Kapsul Hirobriz Breezhaler ne uporabljajte z nobenim drugim inhalatorjem.
- Inhalatorja Hirobriz 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.
- Kapsule ne prijemajte z mokrimi rokami.
- Inhalatorja nikoli ne umivajte z vodo.

Vaše pakiranje zdravila Hirobriz Breezhaler vsebuje:

- en inhalator Hirobriz Breezhaler,
- enega ali več pretisnih omotov, vsak vsebuje 6 ali 10 kapsul zdravila Hirobriz 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 3c.

Kaj naj naredim, če je v kapsuli še prašek?

Niste prejeli dovolj zdravila. Zaprite inhalator in ponovite korake 3a do 3c.

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.

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/1/09/594/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. november 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 18. september 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Hirobriz Breezhaler 300 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje indakaterolijev maleat, kar ustreza 300 mikrogramom indakaterola.

Odmerek indakaterolijevega maleata, ki pride skozi ustnik inhalatorja, ustreza 240 mikrogramom indakaterola.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 24,6 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje, trde kapsule

Prosojne (neobarvane) kapsule, ki vsebujejo bel prašek in imajo modro tiskano oznako "IDL 300" nad modro črto in modro tiskan zaščitni znak družbe ([℠]) pod modro črto.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Hirobriz Breezhaler je indicirano za vzdrževalno brohodilatatorno zdravljenje obstrukcije dihalnih poti pri odraslih bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je inhalacija vsebine ene 150-mikrogramske kapsule enkrat na dan z uporabo inhalatorja Hirobriz Breezhaler. Odmerek je mogoče zvišati samo po nasvetu zdravnika.

Pokazalo se je, da inhalacija vsebine ene 300-mikrogramske kapsule enkrat na dan z uporabo inhalatorja Hirobriz Breezhaler še dodatno klinično koristi pri zadihanosti zlasti bolnikom s hudo KOPB. Najvišji odmerek je 300 mikrogramov enkrat dnevno.

Zdravilo Hirobriz Breezhaler je treba jemati vsak dan ob istem času.

V primeru izpuščenega odmerka je treba naslednji odmerek vzeti naslednji dan ob običajnem času.

Posebne skupine bolnikov

Starejši ljudje

S starostjo se zviša najvišja koncentracija v plazmi in poveča sistemska izpostavljenost zdravilu, vendar prilagajanje odmerjanja pri starejših bolnikih ni potrebno.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerjanja ni potrebno. O uporabi zdravila Hirobriz Breezhaler pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni na voljo nobenih podatkov.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Pediatrična populacija

Zdravilo Hirobriz Breezhaler ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji (starost pod 18 let).

Način uporabe

Samo za inhaliranje. Kapsul Hirobriz Breezhaler se ne sme pogoltniti.

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

Kapsule so namenjene samo uporabi z inhalatorjem Hirobriz Breezhaler (glejte poglavje 6.6). Vedno je treba uporabiti inhalator Hirobriz Breezhaler, ki je priložen novemu pakiranju zdravila.

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Astma

Zdravilo Hirobriz Breezhaler je dolgodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta-2, ki je indiciran samo za zdravljenje KOPB in se ne sme uporabljati pri astmi, saj ni nobenih podatkov o dolgoročnih rezultatih pri zdravljenju astme.

Dolgodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 lahko pri uporabi za zdravljenje astme povečajo tveganje za resne neželene učinke, ki so povezani z astmo, med drugim za smrt zaradi astme.

Preobčutljivost

Poročali so o primerih takojšnje preobčutljivostne reakcije po odmerjanju zdravila Hirobriz Breezhaler. Če pride do znakov, ki kažejo na alergijsko reakcijo (zlasti oteženega dihanja ali požiranja, otekanja jezika, ustnic in obraza, urtikarije ali izpuščaja), je treba zdravljenje z zdravilom Hirobriz Breezhaler takoj ukiniti in uvesti drugo zdravilo.

Paradokсни bronhospazem

Tako kot uporaba drugih inhalacijskih zdravil lahko uporaba zdravila Hirobriz Breezhaler povzroči paradokсни bronhospazem, ki je lahko življenjsko nevaren. Če pride do paradoksnega bronhospazma, je treba takoj prenehati z jemanjem zdravila Hirobriz Breezhaler in ga nadomestiti z drugačnim zdravljenjem.

Poslabšanje bolezni

Zdravilo Hirobriz Breezhaler ni indicirano za zdravljenje akutnih epizod bronhospazma, t.j. kot zdravilo za nujne primere. Če pride med zdravljenjem z zdravilom Hirobriz Breezhaler do poslabšanja KOPB, je treba ponovno pregledati bolnika in oceniti shemo zdravljenja KOPB. Zviševanje dnevnega odmerka zdravila Hirobriz Breezhaler preko najvišjega odmerka 300 mikrogramov ni primerno.

Sistemiški učinki

Kot velja za druge agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2, je tudi pri indakaterolu potrebna previdnost pri uporabi pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi (s koronarno boleznijo, po akutnem miokardnem infarktu, z aritmijami, s hipertenzijo), pri bolnikih s konvulzivnimi motnjami ali s hipertiroidizmom in pri bolnikih, ki so neobičajno odzivni na agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2, čeprav pri uporabi zdravila Hirobriz Breezhaler v okviru priporočenega odmerjanja običajno ni opaziti klinično pomembnih učinkov na kardiovaskularni sistem.

Kardiovaskularni učinki

Tako kot drugi agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2, tudi indakaterol pri nekaterih bolnikih lahko klinično pomembno vpliva na kardiovaskularni sistem, kar se kaže kot povečan srčni utrip, zvišan krvni tlak in/ali povzročanje drugih simptomov. Če pride do takega vpliva, je včasih treba zdravljenje prekiniti. Poleg tega so za agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2 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 pri uporabi dolgodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 (*long-acting beta₂-adrenergic agonists* – LABA) oziroma zdravil, ki vsebujejo LABA, kot je zdravilo Hirobriz Breezhaler, pri bolnikih z ugotovljenim ali domnevnim podaljšanjem intervala QT in pri tistih, ki prejemajo zdravila z vplivom na interval QT, potrebna previdnost.

Hipokaliemija

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

Hiperglikemija

Inhaliranje visokih odmerkov agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 lahko povzroči zvišanje koncentracije glukoze v plazmi. Pri sladkornih bolnikih je treba po začetku zdravljenja z zdravilom Hirobriz Breezhaler še bolj natančno spremljati koncentracije glukoze v plazmi.

V kliničnih študijah so bile klinično opazne spremembe v koncentraciji glukoze v krvi večinoma za 1-2 % bolj pogoste pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Hirobriz Breezhaler v priporočenih odmerkih, kot pri tistih, ki so jemali placebo. Uporabe zdravila Hirobriz Breezhaler niso proučevali pri bolnikih, ki niso imeli dobro urejene sladkorne bolezni.

Pomožne snovi

Kapsule vsebujejo 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

Simpatikomimetična zdravila

Sočasna uporaba drugih simpatikomimetičnih zdravil (samih ali v sklopu kombinacije zdravil) lahko okrepi neželene učinke zdravila Hirobriz Breezhaler.

Zdravila Hirobriz Breezhaler se ne sme uporabljati v povezavi z drugimi dolgodelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 oziroma z zdravili, ki vsebujejo dolgodelujoče agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2.

Zdravila, ki lahko povzročijo hipokaliemijo

Sočasno zdravljenje z derivati metilksantina, s steroidi ali z diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem, lahko okrepi možne hipokaliemične učinke agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2, zato je pri sočasni uporabi potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 lahko pri sočasni uporabi oslabijo ali zavrejo učinke drug drugega, zato se indakaterola ne sme jemati skupaj z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (kar pomeni tudi s kapljicami za oči), razen če za sočasno uporabo obstajajo nujni razlogi. Kadar je potrebno, je treba izbrati kardioselektivne zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, vendar jih je treba uporabljati previdno.

Interakcije na podlagi presnove in prenašalcev

Zaviranje delovanja dveh dejavnikov, ki sta bistveno vpletena v izločanje indakaterola - CYP3A4 in P-glikoproteina (P-gp), do dvakrat poveča sistemsko izpostavljenost indakaterolu. Povečanje izpostavljenosti zaradi interakcij ni zaskrbljujoče, in sicer zaradi izkušenj glede varnosti pri uporabi zdravila Hirobriz Breezhaler v kliničnih študijah s trajanjem do enega leta v odmerkih, ki so dosegali tudi dvakratni priporočeni terapevtski odmerek.

Ne kaže, da bi indakaterol povzročal interakcije s sočasno uporabljanimi zdravili. Rezultati *in vitro* raziskav kažejo, da ima indakaterol pri ravnih sistemske izpostavljenosti, do katerih pride v klinični praksi, le zanemarljivo majhno možnost za povzročanje metaboličnih interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi indakaterola pri nosečnicah. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja pri klinično pomembnih izpostavljenostih zdravilu (glejte poglavje 5.3). Kot drugi agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 lahko indakaterol zavira porod zaradi relaksantnega učinka na gladko mišičje maternice. Uporaba zdravila Hirobriz Breezhaler je v času nosečnosti upravičena le v primeru, da pričakovane koristi presegajo možna tveganja.

Dojenje

Ni znano, ali se indakaterol/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje indakaterola/presnovkov v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Hirobriz Breezhaler, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Pri podganah so opažali zmanjšano pogostnost zanositev. Kljub temu velja, da ni skoraj nobene možnosti, da bi indakaterol pri inhalaciji najvišjega priporočenega odmerka vplival na sposobnost za razmnoževanje ali plodnost pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Najbolj pogosti neželeni učinki pri uporabi priporočenih odmerkov so bili nazofaringitis (14,3 %), okužbe zgornjih dihal (14,2 %), kašelj (8,2 %), glavobol (3,7 %) in mišični krči (3,5 %). V veliki večini so bili ti učinki blagi ali zmerni, njihova pogostnost pa se je z nadaljevanjem zdravljenja zmanjšala.

Pri uporabi priporočenih odmerkov so bili med neželenimi učinki zdravila Hirobriz Breezhaler pri bolnikih s KOPB klinično nepomembni sistemski učinki beta-2-adrenergične stimulacije. Povprečna sprememba frekvence srčnega utripa je znašala manj kot en udarec na minuto in do tahikardije ni prišlo pogosto, o njej so poročali s podobno pogostnostjo kot pri uporabi placeba. Pomembnejšega podaljšanja intervala QT_cF v primerjavi s tistim pri uporabi placeba ni bilo mogoče zaznati. O opaznih intervalih QT_cF [kar pomeni >450 ms (pri moških) in >470 ms pri ženskah] in o hipokaliemiji so poročali s podobno pogostnostjo kot pri uporabi placeba. Povprečni največjih sprememb v koncentraciji glukoze v krvi sta bili podobni pri uporabi zdravila Hirobriz Breezhaler in pri uporabi placeba.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

V klinični program faze III v razvoju zdravila Hirobriz Breezhaler so bili vključeni bolniki s klinično diagnozo zmerne do hude KOPB. 4.764 bolnikov je bilo izpostavljenih indakaterolu v trajanju do enega leta z uporabo odmerkov, ki so dosegali do dvakratno vrednost najvišjega priporočenega odmerka. Izmed teh bolnikov jih je 2.611 prejelo odmerek 150 mikrogramov enkrat dnevno, 1.157 pa odmerek 300 mikrogramov enkrat dnevno. Približno 41 % bolnikov je imelo hudo KOPB. Povprečna starost bolnikov je znašala 64 let, pri čemer je bilo 48 % bolnikov starih 65 let ali več in je bila večina (80 %) belcev.

V preglednici 1 so neželeni učinki navedeni po MedDRA klasifikaciji organskih sistemov v bazi varnostnih podatkov za KOPB. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po padajoči pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1 Neželeni učinki

Neželeni učinki	Kategorija pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	
nazofaringitis	zelo pogosti
okužbe zgornjih dihal	zelo pogosti
sinusitis	pogosti
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost ¹	občasni
Presnovne in prehranske motnje	
sladkorna bolezen in hiperglikemija	pogosti
Bolezni živčevja	
glavobol	pogosti
omotičnost	pogosti
parestezije	občasni
Srčne bolezni	
ishemična bolezen srca	pogosti
palpitacije	pogosti
atrijska fibrilacija	občasni
tahikardija	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
kašelj	pogosti
orofaringealna bolečina, vključno z vnetjem žrela	pogosti
rinoreja	pogosti
paradoksní bronhospazem	občasni
Bolezni kože in podkožja	
srbenje/izpuščaj	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
mišični krči	pogosti
mišičnoskeletna bolečina	pogosti
bolečine v mišicah	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
bolečina v prsnem košu	pogosti
periferni edemi	pogosti

¹ Poročila o preobčutljivosti izhajajo iz izkušenj z uporabo zdravila Hirobriz Breezhaler po njegovem prihodu na trg. Ker gre za spontano sporočene neželene učinke iz populacije nedoločljive velikosti, ni vedno mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti ali ugotoviti vzročne povezanosti z izpostavljenostjo zdravilu. Iz tega razloga je pogostnost izračunana na podlagi izkušenj v kliničnih študijah.

Pri uporabi odmerka 600 mg enkrat na dan so bile varnostne lastnosti zdravila Hirobriz Breezhaler večinoma podobne kot pri uporabi priporočenih odmerkov. Pojavil se je dodatni neželeni učinek, in sicer tremor (pogosto).

Opis izbranih neželenih dogodkov

V fazi III kliničnih študij so zdravstveni delavci na kliničnih obiskih bolnikov opazili, da je v povprečju pri 17-20 % bolnikov prišlo do občasnega kašlja, običajno v 15 sekundah po inhalaciji, z značilnim trajanjem 5 sekund (oziroma približno 10 sekund pri bolnikih, ki so bili kadilci). Kašelji so pogostejše opazili pri ženskah kot pri moških in pri bolnikih, ki so bili kadilci, v primerjavi s tistimi, ki so prenehali kaditi. Zaradi kašelja po inhalaciji nobenemu od bolnikov ni bilo treba prekiniti sodelovanja v študiji ob priporočenih odmerkih (kašelji so sicer simptom KOPB, a je le 8,2 % bolnikov poročalo o kašlju kot o neželenem učinku). Ni dokazov, da bi bil kašelji, do katerega pride po inhalaciji, povezan z brohospazmom, z zagoni oziroma s poslabšanji bolezni ali z izgubo učinka zdravila.

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

Pri bolnikih s KOPB so bili posamezni odmerki, ki so dosegali 10-kratni najvišji priporočeni terapevtski odmerk, povezani z zmernim povečanjem srčnega utripa, zvišanjem sistoličnega krvnega tlaka in podaljšanjem intervala QT_c.

Preveliko odmerjanje indakaterola verjetno povzroča prekomerno izražene učinke, ki so sicer značilni za stimulanse beta-2-adrenergičnega sistema: tahikardijo, tremor, palpitacije, glavobol, navzeo, bruhanje, zaspanost, ventrikularne aritmije, presnovno acidozo, hipokaliemijo in hiperglikemijo.

Indicirano je podporno in simptomatsko zdravljenje. V resnih primerih je treba bolnika sprejeti v bolnišnico. Razmisliti velja o uporabi kardioselektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, vendar le pod zdravniškim nadzorom in z izjemno previdnostjo, saj zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko sprožijo bronhospazem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, bronhoselektivni agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2, oznaka ATC: R03AC18

Mehanizem delovanja

Farmakološko delovanje agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 je vsaj deloma mogoče pripisati stimulaciji znotrajcelične adenilat-ciklaze, encima, ki katalizira pretvorbo adenozin-trifosfata (ATP) v ciklični adenozin-3',5'-monofosfat (ciklični monofosfat). Zvišana koncentracija cikličnega AMP povzroča relaksacijo gladkih mišic v bronhusih. Rezultati raziskav *in vitro* so pokazali, da ima indakaterol, dolgodelujoč agonist adrenergičnih receptorjev beta-2, več kot 24-krat večjo agonistično aktivnost na receptorje beta-2 kot na receptorje beta-1 in 20-krat večjo kot na receptorje beta-3.

Inhaliran indakaterol deluje lokalno v pljučih kot bronhodilatator. Indakaterol je delni agonist humanih beta-2-adrenergičnih receptorjev, ki deluje že v nanomolarni koncentraciji. V izoliranem humanem bronhusu indakaterol začne delovati hitro in deluje dolgotrajno.

Kljub temu, da so v gladkem mišičju bronhusov od adrenergičnih receptorjev prisotni predvsem receptorji beta-2, v humanem srcu pa predvsem receptorji beta-1, so tudi v humanem srcu prisotni beta-2 adrenergični receptorji, ki lahko predstavljajo 10-50 % vseh adrenergičnih receptorjev. Ni znano, kakšna natančno naj bi bila vloga beta-2-adrenergičnih receptorjev v srcu, vendar zaradi njihove prisotnosti obstaja možnost, da celo visoko selektivni agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 lahko vplivajo na srce.

Farmakodinamični učinki

Zdravilo Hirobriz Breezhaler je v odmerkih 150 in 300 mikrogramov na dan v več kliničnih farmakodinamičnih študijah in študijah učinkovitosti dosledno dosegalo klinično pomembno izboljšanje pljučne funkcije znotraj 24 ur (kar so merili z forsiranim ekspiracijskim volumnom v prvi sekundi, FEV₁). Začetek delovanja je bil hiter, v prvih 5 minutah po inhalaciji, s povečanjem FEV₁ za 110-160 ml od izhodiščne vrednosti, kar je primerljivo z delovanjem hitro delujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta-2 salbutamola v odmerku 200 mikrogramov in statistično značilno hitreje kot pri salmeterolu/flutikazonu 50/500 mikrogramov. V stanju dinamičnega ravnovesja je bilo povprečno izboljšanje najvišje vrednosti FEV₁ 250-330 ml od izhodiščne vrednosti.

Bronhodilatatorno delovanje ni bilo odvisno od časa odmerjanja, t.j. zjutraj ali zvečer.

Pokazalo se je, da zdravilo Hirobriz Breezhaler v primerjavi s placebom zmanjša hiperinflacijo pljuč, kar poveča inspiracijsko kapaciteto med naporom in v mirovanju.

Učinki na elektrofiziologijo srca

Rezultati dvojno slepe 2-tedenske študije, kontrolirane s placebom in aktivno (z moksifloksacinom) pri 404 zdravih prostovoljcih so pokazali največje povprečno podaljšanje intervala QT_cF za 2,66 milisekund (meje 90-odstotnega intervala zaupanja: 0,55, 4,77) po večkratnem odmerjanju 150 mikrogramov, za 2,98 milisekund (meje 90-odstotnega intervala zaupanja: 1,02, 4,93) po večkratnem odmerjanju 300 mikrogramov in za 3,34 milisekund (meje 90-odstotnega intervala zaupanja: 0,86, 5,82) po večkratnem odmerjanju 600 mikrogramov. Rezultati niso kazali nikakršne povezave med koncentracijo zdravila in dolžino intervala delta QT_c v okviru preučevanih odmerkov.

Kot se je pokazalo pri 605 bolnikih s KOPB v 26-tedenski, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji faze III, med bolniki, ki so prejeli priporočene odmerke zdravila Hirobriz Breezhaler, in tistimi, ki so prejeli placebo ali zdravljenje s tiotropijem, ni prišlo do klinično pomembnih razlik glede razvoja aritmičnih dogodkov, ki so jih spremljali 24 ur ob izhodišču, nato pa še do 3-krat v 26-tedenskem obdobju zdravljenja.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinični razvojni program je obsegal eno 12-tedensko, dve 6-mesečni (od katerih so eno podaljšali na eno leto, da bi ocenili varnost in prenosljivost zdravila) in eno enoletno randomizirano kontrolirano študijo pri bolnikih s klinično diagnozo KOPB. Te študije so vključevale tudi meritve pljučne funkcije in zdravstvenih izidov, kot so dispneja, zagoni boleznin in z zdravjem povezana kakovost življenja.

Pljučna funkcija

Zdravilo Hirobriz Breezhaler je pri odmerjanju 150 mikrogramov in 300 mikrogramov enkrat na dan klinično pomembno izboljšalo pljučno funkcijo. Po 12 tednih je odmerek 150 mikrogramov pri primarnem cilju študije (ki je bil najnižja vrednost FEV₁ v 24-urni meritvi) povzročil povečanje za 130-180 ml v primerjavi s placebom (p<0,001) in povečanje za 60 ml v primerjavi s salmeterolom v odmerku 50 mikrogramov dvakrat na dan (p<0,001). Odmerek 300 mikrogramov je povzročil povečanje za 170-180 ml v primerjavi s placebom (p<0,001) in povečanje za 100 ml v primerjavi s formoterolom v odmerku 12 mikrogramov dvakrat na dan (p<0,001). Oba navedena odmerka sta povzročila povečanje za 40-50 ml v primerjavi z odprtim zdravljenjem s tiotropijem v odmerku 18 mikrogramov enkrat na dan (150 mikrogramov: p=0,004; 300 mikrogramov: p=0,01). 24-urni bronhodilatatorni učinek zdravila Hirobriz Breezhaler se je ohranjal od prvega odmerka skozi celotno enoletno obdobje zdravljenja brez znakov zmanjševanja učinkovitosti (tahifilaksije).

Zmanjševanje simptomov

Oba odmerka sta v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšala simptome, in sicer dispnejo in zdravstveno stanje glede na oceno sprememb dispneje po indeksu spreminjanja dispneje v času (TDI- Transitional Dyspnoea Index) in rezultate vprašalnika St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Obseg odziva je bil večinoma večji kot pri aktivnih primerjalnih zdravilih (preglednica 2). Poleg tega so bolniki, ki so uporabljali zdravilo Hirobriz Breezhaler, potrebovali bistveno manj nadomestnih zdravil in v primerjavi s tistimi, ki so uporabljali placebo, preživeli so več dni, ko niso potrebovali hitrih olajševalcev, pri njih se je bistveno povečal delež dni, ko preko dneva niso imeli simptomov.

Združena analiza učinkovitosti zdravila pri 6-mesečnem zdravljenju je pokazala, da je bila pogostnost zagonov KOPB statistično značilno manjša kot pri uporabi placeba. Primerjava zdravljenja z uporabo placeba je pri odmerku 150 mikrogramov pokazala razmerje pogostnosti 0,68 (meje 95-odstotnega intervala zaupanja: 0,47, 0,98; vrednost p: 0,036), pri odmerku 300 mikrogramov pa 0,74 (meje 95-odstotnega intervala zaupanja: 0,56, 0,96; vrednost p 0,026).

Izkušenj z zdravljenjem posameznikov afriškega rodu je malo.

Preglednica 2 Zmanjševanje simptomov po 6 mesecih zdravljenja

zdravljenje odmerek (v mikrogramih)	indakaterol 150 enkrat na dan	indakaterol 300 enkrat na dan	tiotropij 18 enkrat na dan	salmeterol 50 dvakrat na dan	formoterol 12 dvakrat na dan	placebo
odstotek bolnikov, ki so dosegli MCID TDI†	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
odstotek bolnikov, ki so dosegli MCID SGRQ†	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
zmanjšanje števila vpihov/dni, ko je potrebno nadomestno zdravilo, v primerjavi z izhodiščno vrednostjo	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/o	0,3 ^a 0,4 ^b
odstotek dni brez uporabe nadomestnega zdravila	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/o	42 ^a 42 ^b

Zasnova študije z uporabo ^a: indakaterola 150 mikrogramov, salmeterola in placeba; ^b: indakaterola 150 in 300 mikrogramov, tiotropija in placeba; ^c: indakaterola 300 mikrogramov, formoterola in placeba

† MCID = najmanjša klinično pomembna sprememba (minimal clinically important difference)

(≥1 enota pri indeksu spreminjanja dispneje TDI; ≥4 točke razlike pri vprašalniku SGRQ)

n/o= ni bilo ocenjeno po šestih mesecih zdravljenja

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Hirobriz Breezhaler za vse podskupine pediatrične populacije pri kronični obstruktivni pljučni bolezni (KOPB) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Indakaterol je kiralna molekula z R-konfiguracijo.

Farmakokinetični podatki izvirajo iz številnih kliničnih študij, v katere so bili vključeni zdravi prostovoljci in bolniki s KOPB.

Absorpcija

V povprečju je do najvišje koncentracije indakaterola v serumu prišlo približno 15 minut po inhaliranju enkratnega odmerka ali ponovljenih odmerkov. Sistemska izpostavljenost indakaterolu se je povečevala sorazmerno z višino odmerka (od 150 mikrogramov do 600 mikrogramov). Absolutna biološka uporabnost indakaterola po inhaliranju odmerka je bila povprečno od 43 do 45 %. K sistemski izpostavljenosti prispevata tako pljučna kot gastrointestinalna absorpcija; okoli 75 % sistemske izpostavljenosti je prispevala pljučna absorpcija in okoli 25 % gastrointestinalna absorpcija.

S ponavljanjem enkrat dnevnega odmerjanja se je koncentracija indakaterola v serumu zviševala. Do stanja dinamičnega ravnovesja je prišlo v 12 do 14 dneh. Pri enkrat dnevnem inhaliranju odmerkov od 150 mikrogramov do 600 mikrogramov je bilo povprečno razmerje kopičenja indakaterola, kar pomeni AUC v 24-urnem odmernem intervalu na 14. dan v primerjavi s 1. dnem, v obsegu od 2,9 do 3,5.

Porazdelitev

Po intravenski infuziji je bil volumen porazdelitve indakaterola v obdobju končne faze izločanja 2557 litrov, kar kaže na obsežno porazdelitev. *In vitro* je vezava na proteine v humanem serumu 94,1-95,3 %, na proteine v humani plazmi pa 95,1-96,2 %.

Biotransformacija

V študiji absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja pri ljudeh je bila po peroralnem odmerjanju radioaktivno označenega indakaterola glavna sestavina v serumu nespremenjeni indakaterol. Predstavljal je približno eno tretjino celotne AUC zdravila v 24 urah. Najbolj izrazit metabolit v serumu je bil hidroksilirani derivat, sledila pa sta mu fenol-O-glukuronid indakaterol in hidroksilirani indakaterol. Določili so še naslednje metabolite: diastereomer hidroksiliranega derivata, N-glukuronid indakaterola ter C- in N-dealkilirana presnovka.

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

Izločanje

V kliničnih študijah, v katerih so prestrezali urin, je bil delež nespremenjenega indakaterola, ki se je izločil z urinom, večinoma manjši od 2 % odmerka. Ledvični očistek indakaterola je bil v povprečju med 0,46 in 1,20 litra/uro. Primerjava s serumskim očistkom indakaterola 23,3 litra/uro jasno kaže, da ima izločanje preko ledvic le majhno vlogo (približno 2 do 5 % sistemskega očistka) pri izločanju sistemskega razpoložljivega indakaterola.

V študiji absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja pri ljudeh je bilo po peroralni uporabi indakaterola izločanje z blatom bolj pomembno od izločanja z urinom. Indakaterol se je izločal v blato predvsem v nespremenjeni osnovni obliki (54 % odmerka), v manjši meri pa še v obliki hidroksiliranih metabolitov indakaterola (23 % odmerka). V izločkih so prestregli ≥ 90 % odmerka, kar ustrezno dopolni masno bilanco.

Koncentracija indakaterola v serumu upada v več fazah s povprečnim končnim razpolovnim časom v obsegu 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 stanja dinamičnega ravnovesja, ki je približno 12-14 dni.

Posebne skupine bolnikov

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da starost (pri odraslih do 88. leta starosti), spol, telesna masa (32-168 kg) in rasa nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko indakaterola. Na podlagi te analize ne kaže, da bi med posameznimi etničnimi podskupinami te populacije obstajale kakršnekoli razlike.

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. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso izvajali študij.

Ker ima izločanje z urinom tako majhen pomen pri celotnem izločanju iz organizma, niso izvedli nobene študije pri bolnikih z okvaro ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri psih so med učinki na kardiovaskularni sistem, ki jih ima indakaterol zaradi svojega agonističnega delovanja na receptorje beta-2, opazili aritmije in poškodbe miokarda. Pri glodalcih so opazili blago draženje sluznice v nosni votlini in grlu. Do vseh teh izsledkov je prišlo pri izpostavljenosti zdravilu, ki je v zadostni meri preseгла izpostavljenost, predvideno pri ljudeh.

Čeprav indakaterol ni vplival na splošno sposobnost za razmnoževanje v študiji plodnosti pri podganah, so v študiji obdobja pred razvojem in po zaključenem razvoju pri podganah opazili zmanjšano število nosečnosti v generaciji F_1 pri izpostavljenosti zdravilu, ki je bila 14-krat večja kot pri ljudeh, ki prejemajo zdravilo Hirobriz Breezhaler. Pri podganah in kuncih indakaterol ni bil niti embriotoksičen niti teratogen.

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 opazili povečani incidenti benignega ovarijskega leiomioma in fokalne hiperplazije gladkega mišičja jajčnika, kar se ujema s podobnimi izsledki, ki so jih opisovali pri drugih agonistih adrenergičnih receptorjev beta-2. Pri miših ni bilo nobenih znakov kancerogenega delovanja. V teh študijah je bila raven sistemske izpostavljenosti (AUC) brez pomembnih neželenih učinkov pri miših najmanj 7-krat višja, pri podganah pa najmanj 49-krat višja od izpostavljenosti pri ljudeh, ki prejemajo zdravilo Hirobriz Breezhaler v odmerku 300 mikrogramov enkrat na dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

laktoza monohidrat

Ovojnica kapsule

želatina

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.

Za zagotovitev zaščite pred vlago shranjujte kapsule v pretisnem omotu in jih vzemite iz njega šele tik pred uporabo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Hirobriz Breezhaler je inhalator za inhaliranje posameznih odmerkov. Telo in pokrov inhalatorja sta iz akrilonitril-butadien-stirena, potisni gumbi so, narejeni iz metil-metakrilat-akrilonitril-butadien-stirena. Igle in vzmeti so iz nerjavečega jekla.

Pretisni omot iz PA/Alu/PVC – Alu vsebuje 10 trdih kapsul.

Škatla vsebuje 10 kapsul in en inhalator Hirobriz Breezhaler.

Škatla vsebuje 30 kapsul in en inhalator Hirobriz Breezhaler.

Skupno pakiranje obsega 2 pakiranj (vsako vsebuje 30 kapsul in 1 inhalator).

Skupno pakiranje obsega 3 pakiranja (vsako vsebuje 30 kapsul in 1 inhalator).

Skupno pakiranje obsega 30 pakiranj (vsako vsebuje 10 kapsul in 1 inhalator).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsak inhalator je treba zavreči, ko porabite vse kapsule.

Navodila za uporabo

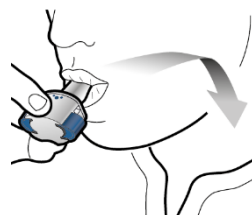
Prosimo, da pred uporabo zdravila Hirobriz Breezhaler v celoti preberete spodnja navodila za uporabo.



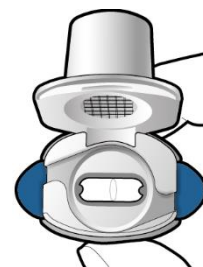
vstavite



predrite in izpustite

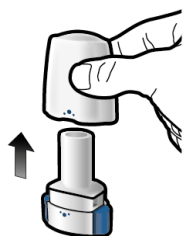


globoko vdihnite

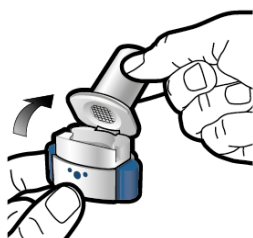


preverite, da je kapsula prazna

1

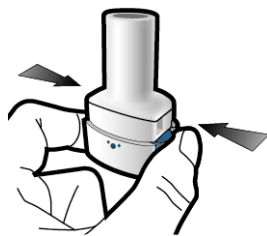


Korak 1a:
Snemite pokrovček.



Korak 1b:
Odprite inhalator.

2



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:
Stranska gumba izpustite.

3

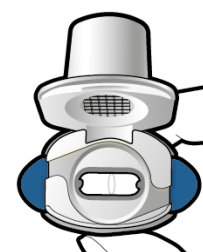


Korak 3a:
Izdihnite kolikor morete.
Ne pihajte v inhalator.



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



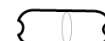
Preverite, da je kapsula prazna.
Odprite inhalator in poglejte, ali je v kapsuli ostalo še kaj praška.

Če je v kapsuli še prašek:

- zaprite inhalator.
- ponovite korake 3a do 3c.



ostanki praška



prazno

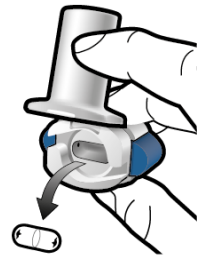


Korak 1c:
Vzemite kapsulo.
Iz pretisnega omota
vzemite eno kapsulo.
Kapsule ne smete
pogoltniti.

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



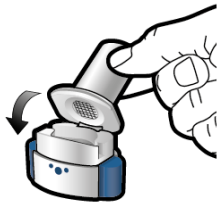
Korak 3c:
Zadržite dih.
Zadržite dih do 5 sekund.



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



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



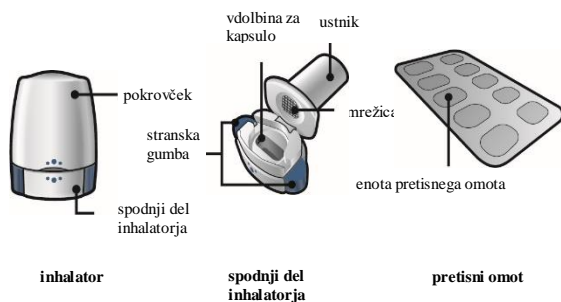
Korak 1e:
Zaprte inhalator.

Pomembne informacije

- Hirobriz Breezhaler kapsule vedno shranjujte v pretisnem omotu in jih vzemite iz njega šele tik pred uporabo.
- Kapsule ne smete pogoltniti.
- Kapsul Hirobriz Breezhaler ne uporabljajte z nobenim drugim inhalatorjem.
- Inhalatorja Hirobriz 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.
- Kapsule ne prijemajte z mokrimi rokami.
- Inhalatorja nikoli ne umivajte z vodo.

Vaše pakiranje zdravila Hirobriz Breezhaler vsebuje:

- en inhalator Hirobriz Breezhaler,
- enega ali več pretisnih omotov, vsak vsebuje 6 ali 10 kapsul zdravila Hirobriz 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 3c.

Kaj naj naredim, če je v kapsuli še prašek?

Niste prejeli dovolj zdravila. Zaprite inhalator in ponovite korake 3a do 3c.

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.

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/1/09/594/006-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. november 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 18. september 2014

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. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN 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. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

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

V natisnjem 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 (seznam EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

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**

Hirobriz Breezhaler 150 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule
indakaterol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje indakaterolijev maleat, kar ustreza 150 mikrogramom indakaterola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo (za več podatkov glejte Navodilo za uporabo) in želatino.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, trde kapsule

10 kapsul + 1 inhalator

30 kapsul + 1 inhalator

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago in vzemite iz ovojnine šele tik pred uporabo.

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/1/09/594/001

10 kapsul + 1 inhalatorr

EU/1/09/594/002

30 kapsul + 1 inhalator

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Hirobriz Breezhaler 150

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 SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Hirobriz Breezhaler 150 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule
indakaterol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje indakaterolijev maleat, kar ustreza 150 mikrogramom indakaterola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo (za več podatkov glejte Navodilo za uporabo) in želatino.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, trde kapsule

Skupno pakiranje: 60 kapsul (2 pakiranj po 30 kapsul in 1 inhalator).
Skupno pakiranje: 90 kapsul (3 pakiranja po 30 kapsul in 1 inhalator).
Skupno pakiranje: 300 kapsul (30 pakiranj po 10 kapsul in 1 inhalator).

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago in vzemite iz ovojnine šele tik pred uporabo.

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/1/09/594/003	60 kapsul + 2 inhalatorja
EU/1/09/594/004	90 kapsul + 3 inhalatorji
EU/1/09/594/005	300 kapsul + 30 inhalatorjev

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Hirobriz Breezhaler 150

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 "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Hirobriz Breezhaler 150 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule
indakaterol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje indakaterolijev maleat, kar ustreza 150 mikrogramom indakaterola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo (za več podatkov glejte Navodilo za uporabo) in želatino.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, trde kapsule

10 kapsul in 1 inhalator. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjeno ločeni prodaji.
30 kapsul in 1 inhalator. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjeno ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago in vzemite iz ovojnine šele tik pred uporabo.

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/1/09/594/003

60 kapsul + 2 inhalatorja

EU/1/09/594/004

90 kapsul + 3 inhalatorji

EU/1/09/594/005

300 kapsul + 30 inhalatorjev

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Hirobriz Breezhaler 150

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NOTRANJA STRAN ZAVIHKA ZUNANJE ŠKATLE POSAMIČNEGA PAKIRANJA 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, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Hirobriz Breezhaler 150 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule
indakaterol

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 inhalacijo. Kapsul ne smete pogoltniti.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Hirobriz Breezhaler 300 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule
indakaterol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje indakaterolijev maleat, kar ustreza 300 mikrogramom indakaterola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo (za več podatkov glejte Navodilo za uporabo) in želatino.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, trde kapsule

10 kapsul + 1 inhalator

30 kapsul + 1 inhalator

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago in vzemite iz ovojnine šele tik pred uporabo.

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/1/09/594/006

10 kapsul + 1 inhalatorr

EU/1/09/594/007

30 kapsul + 1 inhalator

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Hirobriz Breezhaler 300

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 SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Hirobriz Breezhaler 300 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule
indakaterol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje indakaterolijev maleat, kar ustreza 300 mikrogramom indakaterola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo (za več podatkov glejte Navodilo za uporabo) in želatino.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, trde kapsule

Skupno pakiranje: 60 kapsul (2 pakiranj po 30 kapsul in 1 inhalator).
Skupno pakiranje: 90 kapsul (3 pakiranja po 30 kapsul in 1 inhalator).
Skupno pakiranje: 300 kapsul (30 pakiranj po 10 kapsul in 1 inhalator).

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago in vzemite iz ovojnine šele tik pred uporabo.

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/1/09/594/008	60 kapsul + 2 inhalatorja
EU/1/09/594/009	90 kapsul + 3 inhalatorji
EU/1/09/594/010	300 kapsul + 30 inhalatorjev

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Hirobriz Breezhaler 300

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 "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Hirobriz Breezhaler 300 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule
indakaterol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje indakaterolijev maleat, kar ustreza 300 mikrogramom indakaterola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo (za več podatkov glejte Navodilo za uporabo) in želatino.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, trde kapsule

10 kapsul in 1 inhalator. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjeno ločeni prodaji.
30 kapsul in 1 inhalator. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjeno ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago in vzemite iz ovojnine šele tik pred uporabo.

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/1/09/594/008	60 kapsul + 2 inhalatorja
EU/1/09/594/009	90 kapsul + 3 inhalatorji
EU/1/09/594/010	300 kapsul + 30 inhalatorjev

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Hirobriz Breezhaler 300

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NOTRANJA STRAN ZAVIHKI ZUNANJE ŠKATLE POSAMIČNEGA PAKIRANJA 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, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Hirobriz Breezhaler 300 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule
indakaterol

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 inhalacijo. Kapsul ne smete pogoltniti.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Hirobriz Breezhaler 150 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule **Hirobriz Breezhaler 300 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule** indakaterol

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovo prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- 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 ali farmacevtom. 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 Hirobriz Breezhaler in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hirobriz Breezhaler
3. Kako uporabljati zdravilo Hirobriz Breezhaler
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hirobriz Breezhaler
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

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

Kaj je zdravilo Hirobriz Breezhaler

Zdravilo Hirobriz Breezhaler vsebuje zdravilno učinkovino indakaterol iz skupine zdravil, ki jih imenujemo bronhodilatatorji. Ko zdravilo vdihnete, sprosti mišice v steni malih cevok, po katerih prihaja zrak v pljuča. To odpre dihalno pot, zato lažje vdihnete in izdihnete.

Za kaj uporabljamo zdravilo Hirobriz Breezhaler

Zdravilo Hirobriz Breezhaler olajša dihanje odraslim bolnikom, ki imajo težave z dihanjem zaradi pljučne bolezni z imenom kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB). Pri KOPB se mišice okrog dihalnih poti skrčijo, kar otežuje dihanje. To zdravilo sprosti omenjene mišice v pljučih, zato zrak lažje vstopa v pljuča in izstopa iz njih.

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

Ne uporabljajte zdravila Hirobriz Breezhaler

- če ste alergični na indakaterol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Hirobriz Breezhaler se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate astmo (v tem primeru ne smete uporabljati zdravila Hirobriz Breezhaler),
- če imate težave s srcem,
- če imate epilepsijo,
- če imate težave s ščitnico (hipertiroidizem),
- če imate sladkorno bolezen.

Med zdravljenjem z zdravilom Hirobriz Breezhaler

- **Takoj prenehajte uporabljati zdravilo in obvestite zdravnika**, če vas začne takoj po uporabi zdravila stiskati v prsih, če začnete kašljati, če vam v pljučih piska ali vam zmanjkuje sape. To so lahko znaki stanja, ki ga imenujemo bronhospazem.
- **Takoj obvestite zdravnika**, če se simptomi KOPB (zadihanost, piskanje v pljučih, kašelj) ne izboljšajo ali če se poslabšajo.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki, ki so stari manj kot 18 let, ne smejo prejemati zdravila Hirobriz Breezhaler.

Druga zdravila in zdravilo Hirobriz Breezhaler

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še posebno pomembno je, da zdravniku poveste, če:

- zaradi težav z dihanjem uporabljate zdravila, ki so podobna zdravilu Hirobriz Breezhaler (na primer zdravila, kot sta salmeterol in formoterol). S tem lahko povečate možnost za neželene učinke;
- jemljete zdravila, ki jih imenujemo zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in jih uporabljamo pri zdravljenju visokega krvnega tlaka ali drugih težav s srcem (na primer propranolol) ali pa pri boleznih oči, ki jo imenujemo glavkom (na primer timolol);
- jemljete zdravila, ki znižujejo raven kalija v krvi. Med njimi so:
 - steroidi (na primer prednizolon),
 - diuretiki (tablete za odvajanje vode) za zdravljenju visokega krvnega tlaka, kot je hidroklorotiazid,
 - zdravila za težave z dihanjem, kot je teofilin.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila Hirobriz Breezhaler ne smete uporabljati, razen če vam tako naroči zdravnik.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po vsej verjetnosti zdravilo Hirobriz Breezhaler ne vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Hirobriz Breezhaler vsebuje laktozo

To zdravilo vsebuje laktozo (mlečni sladkor). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako uporabljati zdravilo Hirobriz Breezhaler

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

Koliko zdravila Hirobriz Breezhaler je treba uporabljati

- Običajni odmerek je inhaliranje vsebine ene kapsule vsak dan. Zdravnik vam lahko naroči, da uporabljate kapsule s 150 mikrogrami ali s 300 mikrogrami, kar je odvisno od vaše bolezni in odziva na zdravljenje. Ne uporabljajte večjega odmerka, kot vam je naročil vaš zdravnik.
- Inhalator uporabljajte vsak dan ob istem času, saj učinek zdravila traja 24 ur. Tako zagotovite, da je v telesu vedno dovolj zdravila, da vam olajša dihanje preko dneva in noči. Poleg tega si boste lažje zapomnili, da morate vzeti zdravilo.

Kako uporabljati zdravilo Hirobriz Breezhaler

- V škatli boste našli inhalator in kapsule (v pretisnih omotih), ki vsebujejo zdravilo v obliki praška za inhaliranje. S pomočjo inhalatorja Hirobriz Breezhaler boste lahko vdihnili (inhalirali) zdravilo, ki je v kapsuli.
- Kapsule uporabljajte samo z inhalatorjem, ki je priložen v škatli (z inhalatorjem Hirobriz Breezhaler). Kapsule do uporabe pustite v pretisnem omotu.
- Ko odprete novo škatlo z zdravilom, začnite uporabljati tudi nov inhalator Hirobriz Breezhaler, ki je priložen pakiranju.
- Vsak inhalator zavržite, ko porabite vse kapsule.
- Kapsul ne smete pogoltniti.
- **Več o uporabi inhalatorja boste našli v navodilih na koncu tega Navodila za uporabo.**

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Hirobriz Breezhaler, kot bi smeli

Če ste vdihnili preveč zdravila Hirobriz Breezhaler ali če kdo drug uporabi vaše kapsule, takoj obvestite zdravnika ali pojdite do najbližjega oddelka za nujno medicinsko pomoč. Tam pokažite škatlo z zdravilom Hirobriz Breezhaler. Morda bo potrebna zdravniška pomoč. Morda boste opazili, da vam srce bije hitreje kot običajno, morda vas bo bolela glava ali boste zaspani ali pa vam bo slabo in morda boste bruhal.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Hirobriz Breezhaler

Če pozabite inhalirati odmerek, naslednji dan ob običajnem času inhalirajte samo en odmerek. Ne inhalirajte dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Kako dolgo je treba nadaljevati z uporabo zdravila Hirobriz Breezhaler

- Zdravljenje z zdravilom Hirobriz Breezhaler nadaljujte tako dolgo, kot vam naroči zdravnik.
- KOPB je dolgotrajna bolezen in zdravilo Hirobriz Breezhaler morate uporabljati **vsak dan**, ne le takrat, ko težko dihate ali imate katerega od drugih simptomov KOPB.

Če vas zanima, kako dolgo je treba nadaljevati z uporabo zdravila Hirobriz Breezhaler, se pogovorite s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

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. Takoj obvestite zdravnika:

- če začutite stiskajočo bolečino v prsih (pogost neželeni učinek),
- če se vam zviša raven glukoze v krvi (sladkorna bolezen). Čutili boste utrujenost, hudo žejo in lakoto (brez povečanja telesne mase), poleg tega pa boste odvajali več urina kot običajno (pogost neželeni učinek).
- če vam srce bije nepravilno (občasen neželeni učinek),
- če se pojavijo simptomi alergijske reakcije, kot so izpuščaji, srbenje, urtikarija, oteženo dihanje ali požiranje, omotičnost (občasen neželeni učinek),
- če pride do oteženega dihanja s piskanjem ali kašljanjem (občasen neželeni učinek).

Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- prehladu podobni simptomi. Lahko se pojavijo vsi ali pa večina naslednjih simptomov: vnetje grla oziroma žrela, izcedek iz nosu, zamašen nos, kihanje, kašljanje, glavobol.

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- občutek pritiska in bolečina v licih in čelu (vnetje sinusov)
- izcedek iz nosu
- kašelj
- vnetje žrela in grla
- glavobol
- omotičnost
- palpitacije
- mišični krč
- otekanje rok, gležnjev in stopal (edemi)
- srbenje/izpuščaj
- bolečina v prsih
- bolečine v mišicah, kosteh ali sklepih

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- hitro bitje srca
- mravljinčenje ali odrevenelost
- bolečine v mišicah

Nekateri ljudje občasno začno kašljati kmalu po inhaliranju zdravila. Kašelj je sicer pogost simptom pri KOPB. Če kašljate kmalu po inhaliranju, naj vas to ne skrbi. Preglejte, če je kapsula v inhalatorju prazna in ste prejeli celoten odmerek. Če je kapsula prazna, ni nobenega razloga za zaskrbljenost. Če kapsula ni prazna, nadaljujte z inhaliranjem po navodilih.

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 Hirobriz 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.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in vzemite iz ovojnine šele tik pred uporabo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali da je bila že odprta.

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.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Hirobriz Breezhaler

- Ena kapsula zdravila Hirobriz Breezhaler 150 mikrogramov vsebuje 150 mikrogramov indakaterola v obliki indakaterolijevega maleata. Druga sestavina zdravila je laktoza, kapsula pa je iz želatine.
- Ena kapsula zdravila Hirobriz Breezhaler 300 mikrogramov vsebuje 300 mikrogramov indakaterola v obliki indakaterolijevega maleata. Druga sestavina zdravila je laktoza, kapsula pa je iz želatine.

Izgled zdravila Hirobriz Breezhaler in vsebina pakiranja

Pakiranje vsebuje inhalator skupaj s kapsulami v pretisnih omotih. Kapsule so prosojne (neobarvane) in vsebujejo bel prašek.

- Kapsule Hirobriz Breezhaler 150 mikrogramov imajo nad **črno** črto s **črno** natisnjeno oznako "**IDL 150**", pod **črno** črto pa je s **črno** natisnjen zaščitni znak družbe (ℓ).
- Kapsule Hirobriz Breezhaler 300 mikrogramov imajo nad **modro** črto z **modro** natisnjeno oznako "**IDL 300**", pod **modro** črto pa je z **modro** natisnjen zaščitni znak družbe (ℓ).

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:

Škatla, ki vsebuje 10 kapsul in 1 inhalator.

Škatla, ki vsebuje 30 kapsul in 1 inhalator.

Skupno pakiranje, ki obsega 2 pakiranj (vsako vsebuje 30 kapsul in 1 inhalator).

Skupno pakiranje, ki obsega 3 pakiranja (vsako vsebuje 30 kapsul in 1 inhalator).

Skupno pakiranje, ki obsega 30 pakiranj (vsako vsebuje 10 kapsul in 1 inhalator).

V vaši državi morda niso na voljo vse jakosti oziroma velikosti pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

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

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

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Drugi viri informacij

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

NAVODILA ZA UPORABO INHALATORJA HIROBRIZ BREEZHALER

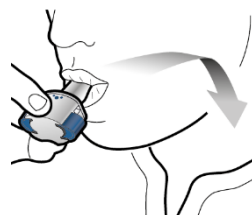
Prosimo, da pred uporabo zdravila Hirobriz Breezhaler v celoti preberete spodnja navodila za uporabo.



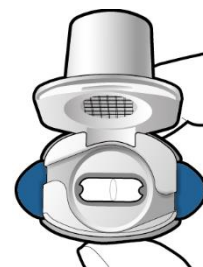
vstavite



predrite in izpustite

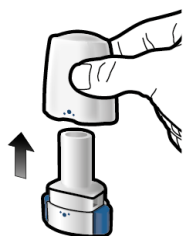


globoko vdihnite

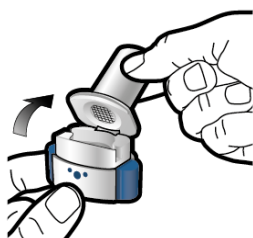


preverite, da je kapsula prazna

1

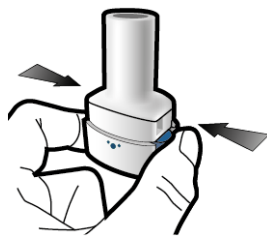


Korak 1a:
Snemite pokrovček.



Korak 1b:
Odprite inhalator.

2



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:
Stranska gumba izpustite.

3

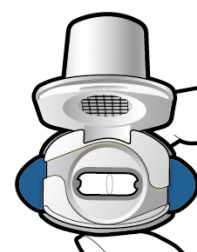


Korak 3a:
Izdihnite kolikor morete.
Ne pihajte v inhalator.



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

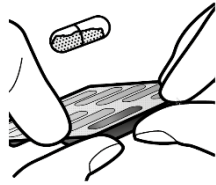


Preverite, da je kapsula prazna.
Odprite inhalator in poglejte, ali je v kapsuli ostalo še kaj praška.

Če je v kapsuli še prašek:

- zaprite inhalator.
- ponovite korake 3a do 3c.



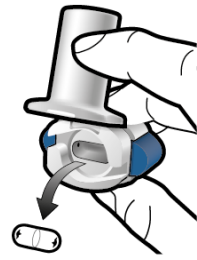


Korak 1c:
Vzemite kapsulo.
Iz pretisnega omota
vzemite eno kapsulo.
Kapsule ne smete
pogoltniti.

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



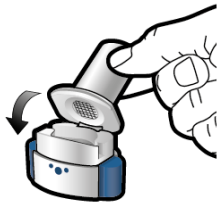
Korak 3c:
Zadržite dih.
Zadržite dih do 5 sekund.



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



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



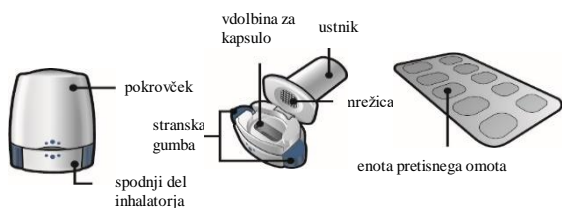
Korak 1e:
Zaprte inhalator.

Pomembne informacije

- Hirobriz Breezhaler kapsule vedno shranjujte v pretisnem omotu in jih vzemite iz njega šele tik pred uporabo.
- Kapsule ne smete pogoltniti.
- Kapsul Hirobriz Breezhaler ne uporabljajte z nobenim drugim inhalatorjem.
- Inhalatorja Hirobriz 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.
- Kapsule ne prijemajte z mokrimi rokami.
- Inhalatorja nikoli ne umivajte z vodo.

Vaše pakiranje zdravila Hirobriz Breezhaler vsebuje:

- en inhalator Hirobriz Breezhaler,
- enega ali več pretisnih omotov, vsak vsebuje 6 ali 10 kapsul zdravila Hirobriz Breezhaler, ki jih vstavljate v inhalator.



inhalator

spodnji del
inhalatorja

pretisni omot

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 3c.

Kaj naj naredim, če je v kapsuli še prašek?

Niste prejeli dovolj zdravila. Zaprite inhalator in ponovite korake 3a do 3c.

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.