

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramov/43 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 143 mikrogramov indakaterolijevega maleata, kar ustreza 110 mikrogramov indakaterola, in 63 mikrogramov glikopironijevega bromida, kar ustreza 50 mikrogramov glikopironija.

En odmerek, ki pride skozi ustnik inhalatorja, vsebuje 110 mikrogramov indakaterolijevega maleata, kar ustreza 85 mikrogramov indakaterola, in 54 mikrogramov glikopironijevega bromida, kar ustreza 43 mikrogramov glikopironija.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 23,5 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje, trda kapsula (prašek za inhaliranje)

Kapsule z rumenim prozornim pokrovčkom in brezbarvnim prozornim telesom. Kapsule vsebujejo bel do skoraj bel prašek in imajo na telesu kapsule pod dvema modrima črtama modro tiskano oznako "IGP110.50", na pokrovčku pa črno tiskan zaščitni znak družbe ().

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xoterna Breezhaler je indicirano kot vzdrževalno bronhodilatatorno zdravljenje za lajšanje simptomov pri odraslih bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je inhalacija vsebine ene kapsule enkrat na dan z uporabo inhalatorja Xoterna Breezhaler.

Zdravilo Xoterna Breezhaler je priporočeno uporabiti vsak dan ob istem času. V primeru izpuščenega odmerka je treba zdravilo vzeti čimprej še isti dan. Bolnikom je treba naročiti, naj ne vzamejo več kot enega odmerka v istem dnevu.

Posebne skupine bolnikov

Populacija starejših

Starejši bolniki (stari 75 let ali več) lahko uporabljajo zdravilo Xoterna Breezhaler v priporočenem odmerku.

Okvara ledvic

Bolniki z blago do zmerno okvaro ledvic lahko uporabljajo zdravilo Xoterna Breezhaler v priporočenem odmerku. Bolniki s hudo okvaro ledvic in bolniki, ki imajo končno ledvično odpoved in potrebujejo dializno zdravljenje, ga smejo uporabljati samo v primeru, da pričakovana korist presega potencialno tveganje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Bolniki z blago in zmerno okvaro jeter lahko uporabljajo zdravilo Xoterna Breezhaler v priporočenem odmerku. O uporabi zdravila Xoterna Breezhaler pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni na voljo nobenih podatkov, zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Xoterna Breezhaler ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji (v starosti pod 18 let) za indikacijo KOPB. Varnost in učinkovitost zdravila Xoterna Breezhaler pri otrocih nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Samo za inhaliranje. Kapsul se ne sme pogoltniti.

Kapsule so namenjene samo uporabi z inhalatorjem Xoterna Breezhaler (glejte poglavje 6.6). Vedno je treba uporabiti inhalator, 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 učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Xoterna Breezhaler se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo dolgodelujoče agoniste beta adrenergičnih receptorjev ali dolgodelujoče antagonist muskarinskih receptorjev, torej z zdravili iz obeh skupin, v kateri sodita učinkovini zdravila Xoterna Breezhaler (glejte poglavje 4.5).

Astma

Zdravila Xoterna Breezhaler se ne sme uporabljati za zdravljenje astme, saj o uporabi pri tej indikaciji ni na voljo nobenih podatkov.

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

Zdravilo ni namenjeno akutni uporabi

Zdravilo Xoterna Breezhaler ni indicirano za zdravljenje akutnih epizod bronhospazma.

Preobčutljivost

Poročali so o primerih takojšnje preobčutljivostne reakcije po odmerjanju indakaterola oziroma glikopironija, ki sta učinkovini zdravila Xoterna Breezhaler. Če pride do znakov, ki kažejo na alergijsko reakcijo, zlasti če pride do angioedema (oteženega dihanja ali požiranja, otekanja jezika,

ustnic in obraza), urtikarije ali izpuščaja, je treba zdravljenje takoj ukiniti in ga nadomestiti z drugim zdravljenjem.

Paradoksni bronhospazem

Odmerjanje zdravila Xoterna Breezhaler lahko povzroči paradoksni bronhospazem, ki je lahko življenjsko nevaren. Če pride do paradoksnega bronhospazma, je treba zdravljenje takoj ukiniti in ga nadomestiti z drugim zdravljenjem.

Antiholinergično delovanje v povezavi z glikopironijem

Glavkom zaprtega zakotja

O uporabi pri bolnikih z glavkomom zaprtega zakotja ni na voljo nobenih podatkov, zato je pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi akutnega glavkoma zaprtega zakotja in jim naročiti, naj v primeru pojava teh simptomov ali znakov prenehajo uporabljati zdravilo Xoterna Breezhaler.

Zastoj urina

O uporabi pri bolnikih z zastojem urina ni na voljo nobenih podatkov, zato je pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Bolniki s hudo okvaro ledvic

Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic so opažali zmerno povečanje povprečne celotne sistemske izpostavljenosti glikopironiju (AUC_{last}) za največ 1,4-krat, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in končno ledvično odpovedjo pa za največ 2,2-krat. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije manj kot 30 ml/min/1,73 m²), med katere sodijo tudi tisti s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo dializno zdravljenje, se sme zdravilo Xoterna Breezhaler uporabljati samo v primeru, da pričakovana korist presega potencialno tveganje (glejte poglavje 5.2). Te bolnike je treba skrbno opazovati glede morebitnih neželenih učinkov.

Kardiovaskularni učinki

Pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi (s koronarno boleznijo, po akutnem miokardnem infarktu, z aritmijami, s hipertenzijo) je potrebna previdnost.

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

Bolniki z nestabilno ishemično boleznijo srca, s popuščanjem levega prekata, z anamnezo miokardnega infarkta, z aritmijo (z izjemo tistih s kronično stabilno atrijsko fibrilacijo), z anamnezo sindroma dolgega intervala QT ali s podaljšanim intervalom QTc (s trajanjem intervala po metodi s korekcijo Fridericia >450 ms) niso bili vključeni v klinične študije, zato pri teh skupinah bolnikov z uporabo zdravila ni nobenih izkušenj. Pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler pri teh skupinah bolnikov je potrebna previdnost.

Hipokaliemija

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

V kliničnih študijah pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler v priporočenem terapevtskem odmerku niso opazili klinično pomembnih učinkov hipokaliemije (glejte poglavje 5.1).

Hiperglikemija

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

V dolgoročnih kliničnih študijah so klinično opazne spremembe v koncentraciji glukoze v krvi pogostejše opazili pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Xoterna Breezhaler v priporočenem odmerku, (4,9 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo (2,7 %). Uporabe zdravila Xoterna Breezhaler niso proučevali pri bolnikih, ki niso imeli dobro urejene sladkorne bolezni, zato sta pri uporabi zdravila pri takšnih bolnikih priporočena previdnost in ustrezno spremljanje.

Splošne težave

Pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler je potrebna previdnost pri bolnikih s konvulzivnimi motnjami ali s hipertiroidizmom in pri bolnikih, ki so neobičajno odzivni na agoniste beta-2 adrenergičnih receptorjev.

Pomožne snovi

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba peroralno inhaliranih indakaterola in glikopironija v stanju dinamičnega ravnovesja obeh učinkovin ni vplivala na farmakokinetične lastnosti niti prve niti druge od obeh učinkovin.

Specifičnih študij medsebojnega delovanja z zdravilom Xoterna Breezhaler niso izvedli. Podatki o možnih interakcijah temeljijo na možnih interakcijah vsake posamezne od obeh učinkovin zdravila.

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Antagonisti beta adrenergičnih receptorjev

Antagonisti beta adrenergičnih receptorjev lahko oslabijo ali zavrejo učinke agonistov beta-2 adrenergičnih receptorjev, zato se zdravila Xoterna Breezhaler ne sme uporabljati skupaj z antagonisti beta adrenergičnih receptorjev (kar pomeni tudi s kapljicami za oči), razen če za sočasno uporabo obstajajo nujni razlogi. Kadar je potrebno, je treba izbrati kardioselektivne antagoniste beta adrenergičnih receptorjev, vendar jih je treba uporabljati previdno.

Antiholinergična zdravila

Sočasne uporabe zdravila Xoterna Breezhaler z drugimi zdravili, ki vsebujejo antiholinergične učinkovine, niso proučevali in zato ni priporočena (glejte poglavje 4.4).

Simpatikomimetiki

Sočasna uporaba drugih simpatikomimetikov (samih ali v sklopu kombinacije zdravil) lahko okrepi neželene učinke indakaterola (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

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 beta-2 adrenergičnih receptorjev, zato je pri sočasni uporabi potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasni uporabi je treba vzeti v obzir

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 indakaterola v kliničnih študijah s trajanjem do enega leta v odmerkih, ki so dosegali tudi dvakratni najvišji priporočeni odmerek indakaterola.

Cimetidin in drugi zaviralci transporta organskih kationov

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi zdravila Xoterna Breezhaler pri nosečnicah. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja pri klinično pomembnih izpostavljenostih zdravilu (glejte poglavje 5.3).

Indakaterol lahko zavira porod zaradi relaksantnega učinka na gladko mišičje maternice. Iz tega razloga se sme zdravilo Xoterna Breezhaler v nosečnosti uporabiti samo v primeru, da pričakovana korist za bolnico upravičuje potencialno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se indakaterol, glikopironij in njuni presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični/toksikološki podatki kažejo, da se indakaterol, glikopironij in njuni presnovki izločajo v mleko doječih podgan. O uporabi zdravila Xoterna Breezhaler v času dojenja je smiselno razmišljati samo v primeru, da pričakovana korist za bolnico presega potencialno tveganje za otroka (glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Rezultati študij vpliva na sposobnost razmnoževanja in drugi podatki iz študij na živalih ne vzbujajo pomislekov glede plodnosti tako pri moških kot pri ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, v primeru pojavljanja omotičnosti pa vendarle lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Predstavitev varnostnih lastnosti temelji na izkušnjah z uporabo zdravila Xoterna Breezhaler in njegovih posameznih učinkovih.

Povzetek varnostnih lastnosti

Izkušnje glede varnosti pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler so pridobljene pri izpostavljenosti zdravilu v trajanju do 15 mesecev v priporočenem terapevtskem odmerku.

Neželeni učinki pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler so bili podobni kot pri uporabi posameznih učinkovin zdravila. Ker zdravilo vsebuje indakaterol in glikopironij, je mogoče pri njegovi uporabi pričakovati enako vrsto in izraženost neželenih učinkov kot pri uporabi posameznih učinkovin.

Pri opisu varnostnih lastnosti so v ospredju značilni antiholinergični in beta adrenergični simptomi, ki jih povzročata posamezni učinkovini kombinacije. Drugi najbolj pogosti neželeni učinki, ki jih povzroča zdravilo (pri najmanj 3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Xoterna Breezhaler, in z večjo pogostostjo kot pri uporabi placeba), so bili kašelj, nazofaringitis in glavobol.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih zaznali v kliničnih preskušanjih in na podlagi virov iz obdobja po prihodu zdravila na trg, so navedeni po MedDRA klasifikaciji organskih sistemov (preglednica 1). Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najbolj pogosti navedeni najprej. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti. Pri tem razvrstitve posameznega neželenega učinka v ustrezno kategorijo pogostnosti temelji na naslednjem dogovoru: 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	zelo pogosti
nazofaringitis	pogosti
okužba sečil	pogosti
sinusitis	pogosti
rinitis	pogosti
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost	pogosti
angioedem ²	občasni
Presnovne in prehranske motnje	
hiperglikemija in sladkorna bolezen	pogosti
Psihiatrične motnje	
nespečnost	občasni

Bolezni živčevja	
omotičnost	pogosti
glavobol	pogosti
parestezije	redki
Očesne bolezni	
glavkom ¹	občasni
Srčne bolezni	
ishemična bolezen srca	občasni
atrijska fibrilacija	občasni
tahikardija	občasni
palpitacije	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
kašelj	pogosti
orofaringealna bolečina, vključno z draženjem žrela	pogosti
paradoksni bronhospazem	občasni
hripavost ²	občasni
krvavitev iz nosu	občasni
Bolezni prebavil	
dispepsija	pogosti
zobni karies	pogosti
gastroenteritis	občasni
suha usta	občasni
Bolezni kože in podkožja	
srbenje/izpuščaj	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
mišičnoskeletna bolečina	občasni
mišični krči	občasni
bolečine v mišicah	občasni
bolečine v okončinah	občasni
Bolezni sečil	
zapora sečnega mehurja in zastoj urina	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zvišana telesna temperatura ¹	pogosti
bolečina v prsnem košu	pogosti
periferni edemi	občasni
utrujenost	občasni

¹ neželeni učinek, ki so ga opazili pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler, ne pa pri uporabi posameznih učinkovin

² po poročilih na podlagi izkušenj z uporabo zdravila po njegovem prihodu na trg, pri čemer so pogostnosti izračunane na osnovi podatkov iz kliničnih preskušanj

Opis izbranih neželenih učinkov

Kašelj se je pojavljal pogosto, vendar je bil običajno le blago izražen.

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

O klinično pomembnem prevelikem odmerjanju zdravila Xoterna Breezhaler ni na voljo nobenih podatkov.

Preveliko odmerjanje lahko povzroča prekomerno izražene učinke, ki so sicer značilni za stimulanse beta-2-adrenergičnega sistema, in sicer: tahikardijo, tremor, palpitacije, glavobol, navzeo, bruhanje, zaspanost, ventrikularne aritmije, presnovno acidozo, hipokaliemijo in hiperglikemijo, oziroma lahko sproži antiholinergične učinke, kot so zvišan intraokularni tlak (ki povzroča bolečine, motnje vida ali rdečino očesa), obstipacijo ali težave pri uriniranju. Indicirano je podporno in simptomatsko zdravljenje. V resnih primerih je treba bolnika sprejeti v bolnišnico. Za zdravljenje učinkov beta-2-adrenergičnega sistema velja razmisliti o uporabi kardioselektivnih antagonistov beta adrenergičnih receptorjev, vendar le pod zdravniškim nadzorom in z izjemno previdnostjo, saj antagonisti beta adrenergičnih receptorjev lahko sprožijo bronhospazem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, adrenergiki v kombinaciji z antiholinergiki, oznaka ATC: R03AL04

Mehanizem delovanja

Zdravilo Xoterna Breezhaler

Indakaterol in glikopironij imata pri hkratnem odmerjanju v obliki zdravila Xoterna Breezhaler aditivni učinek, saj z različnima mehanizmoma delujeta na različne receptorje in preko različnih biokemičnih poti omogočata relaksacijo gladkih mišic. Ker se gostota beta-2-adrenergičnih receptorjev in muskarinskih receptorjev M3 v centralnih dihalnih poteh razlikuje od gostote teh receptorjev v perifernih dihalnih poteh, bi morali biti agonisti beta-2 adrenergičnih receptorjev učinkovitejši pri relaksaciji perifernih dihalnih poti, antiholinergična učinkovina pa bi morala biti bolj učinkovita v centralnih dihalnih poteh. Za bronhodilatacijo tako v perifernih kot v centralnih dihalnih poteh človeških pljuč je lahko koristna kombinacija agonista beta-2 adrenergičnih receptorjev in antagonista muskarinskih receptorjev.

Indakaterol

Indakaterol je dolgodelujoči agonist beta-2 adrenergičnih receptorjev, ki se odmerja enkrat na dan. Farmakološko delovanje agonistov beta-2 adrenergičnih receptorjev, med katere sodi tudi indakaterol, je vsaj deloma mogoče pripisati stimulaciji znotrajcelične adenilat-ciklaze, encima, ki katalizira pretvorbo adenozin-trifosfata (ATP) v ciklični adenozin-3',5'-monofosfat (ciklični AMP). Zvišana koncentracija cikličnega AMP povzroča relaksacijo gladkih mišic v bronhusih. Rezultati raziskav *in vitro* so pokazali, da ima indakaterol mnogokrat večjo agonistično aktivnost na receptorje beta-2 kot na receptorje beta-1 in 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.

Kljub temu, da so v gladkem mišičju bronhusov od adrenergičnih receptorjev prisotni predvsem beta-2 adrenergični receptorji, v človeškem srcu pa predvsem beta-1 adrenergični receptorji, so tudi v človeškem srcu prisotni beta-2 adrenergični receptorji, ki lahko predstavljajo 10-50 % vseh adrenergičnih receptorjev. Zaradi njihove prisotnosti v srcu obstaja možnost, da celo visoko selektivni agonisti beta-2 adrenergičnih receptorjev lahko vplivajo na srce.

Glikopironij

Glikopironij je inhalacijski dolgodelujoči antagonist muskarinskih receptorjev (antiholinergik), ki je namenjen uporabi pri vzdrževalnem bronhodilatatornem zdravljenju KOPB enkrat na dan. Za

bronhokonstrikcijo v dihalnih poteh je najbolj pomemben del živčnega sistema parasimpatično živčevje, pri reverzibilni obstrukciji pretoka zraka pri KOPB pa ima ključno vlogo holinergični tonus. Glikopironij deluje tako, da zavira bronhokonstriktorno delovanje acetilholina na gladke mišične celice v dihalnih poteh, s čimer omogoči dilatacijo dihalnih poti.

Glikopironijev bromid je antagonist muskarinskih receptorjev z visoko afiniteto. V študijah z vezavo radioliganda so dokazali, da je za humane M3 receptorje več kot 4-krat bolj selektiven kot za humane M2 receptorje.

Farmakodinamični učinki

Pokazalo se je, da ima kombinacija indakaterola in glikopironija v zdravilu Xoterna Breezhaler hiter začetek delovanja, saj začne delovati že v 5 minutah po odmerjanju. Delovanje ostaja enako učinkovito v celotnem 24-urnem odmernem intervalu.

Po 26 tednih zdravljenja je povprečni bronhodilatatorni učinek, ki so ga izračunali iz rezultatov serije meritev FEV₁ v času 24 ur, znašal 320 ml. Pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler je bil ta učinek statistično značilno večji v primerjavi s samostojno uporabo indakaterola, glikopironija ali tiotropija (z razliko 110 ml za vsako od primerjav).

Po določenem času uporabe niso opazili nobenih znakov tahifilaksije pri učinkih zdravila Xoterna Breezhaler v primerjavi z uporabo placeba ali posameznih učinkovin zdravila v monoterapiji.

Učinek na srčno frekvenco

Učinek na srčno frekvenco so raziskovali pri zdravih prostovoljcih po odmerjanju posameznih odmerkov, ki so bili štirikrat višji od priporočenega odmerka zdravila Xoterna Breezhaler, preiskovancem pa so jih odmerjali v štirih odmernih korakih s presledkom po eno uro. Rezultate so primerjali z učinki placeba, indakaterola, glikopironija in salmeterola.

V primerjavi s placebom se je srčna frekvenca pri meritvi ob istem času povečala za največ 5,69 utripov na minuto (90-odstotni IZ [2,71; 8,66]) in zmanjšala za največ 2,51 utripov na minuto (90-odstotni IZ [-5,48; 0,47]). V celoti rezultati opazovanja delovanja na srčno frekvenco v danem času niso potrdili enotnega farmakodinamičnega učinka zdravila Xoterna Breezhaler.

Pri bolnikih s KOPB so raziskovali srčno frekvenco pri uporabi supraterapevtskih odmerkov. V obdobju 24 ur ni prišlo do pomembnega učinka zdravila Xoterna Breezhaler na povprečno srčno frekvenco, niti na izmerjene frekvence v času 30 minut, 4 ure in 24 ur po odmerjanju.

Interval QT

V študiji TQT, v kateri so temeljito raziskali vpliv na interval QT pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli visoke odmerke inhalacijskega indakaterola (do odmerka, ki je dvakrat presegal najvišji priporočen terapevtski odmerek), niso dokazali klinično pomembnega učinka na interval QT. Podobno tudi pri glikopironiju v študiji TQT niso opazili podaljšanja intervala QT po inhaliranju odmerkov, ki so 8-krat presegali priporočen terapevtski odmerek.

Učinek zdravila Xoterna Breezhaler na interval QTc so raziskovali pri zdravih prostovoljcih po inhaliranju zdravila Xoterna Breezhaler v odmerkih, ki so bili štirikrat višji od priporočenega terapevtskega odmerka, preiskovancem pa so jih odmerjali v štirih odmernih korakih s presledkom po eno uro. Pri meritvi ob istem času je bila največja razlika v primerjavi z uporabo placeba 4,62 ms (90-odstotni IZ 0,40, 8,85 ms), največje skrajšanje intervala v primerjavi z uporabo placeba pa je bilo -2,71 ms (90-odstotni IZ -6,97, 1,54 ms), kar kaže na to, da zdravilo Xoterna Breezhaler nima pomembnega vpliva na interval QT, kot je bilo pričakovati že na podlagi lastnosti njegovih učinkovin.

Pri bolnikih s KOPB se je pri odmerkih zdravila Xoterna Breezhaler, ki so presegali terapevtske (116 mikrogramov/86 mikrogramov in 464 mikrogramov/86 mikrogramov), povečal delež bolnikov s podaljšanjem intervala QTcF (po metodi s korekcijo Fridericia) za 30 ms do 60 ms v primerjavi z izhodiščno vrednostjo (in sicer na 16,0 % do 21,6 % v primerjavi z 1,9 % pri uporabi placeba), vendar

v nobenem primeru ni prišlo do podaljšanja intervala QTcF za več kot 60 ms od izhodiščne vrednosti. Pri najvišji ravni odmerka zdravila Xoterna Breezhaler (464 mikrogramov/86 mikrogramov) se je povečal tudi delež tistih bolnikov z absolutnim trajanjem intervala QTcF več kot 450 ms (12,2 % v primerjavi s 5,7 % pri uporabi placeba).

Koncentraciji kalija v serumu in glukoze v krvi

Pri zdravih prostovoljcih je bil po odmerjanju zdravila Xoterna Breezhaler v odmerku, ki je bil 4-krat višji od priporočenega terapevtskega odmerka, učinek na koncentracijo kalija v serumu zelo majhen (z največjo razliko $-0,14$ mmol/l v primerjavi z uporabo placeba). Največji učinek na koncentracijo glukoze v krvi je bil $0,67$ mmol/l.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinični razvojni program študij faze III zdravila Xoterna Breezhaler je vključeval šest študij, v katere je bilo vključenih več kot 8.000 bolnikov: 1) 26-tedensko s placebom in aktivno kontrolirano študijo (indakaterol enkrat na dan, glikopironij enkrat na dan in odprto zdravljenje s tiotropijem enkrat na dan), 2) 26-tedensko aktivno kontrolirano študijo (flutikazon/salmeterol dvakrat na dan), 3) 64-tedensko aktivno kontrolirano študijo (glikopironij enkrat na dan, odprto zdravljenje s tiotropijem enkrat na dan), 4) 52-tedensko s placebom kontrolirano študijo, 5) 3-tedensko s placebom in aktivno (s tiotropijem enkrat na dan) kontrolirano študijo prenašanja napora in 6) 52-tedensko aktivno kontrolirano študijo (flutikazon/salmeterol dvakrat na dan).

V štiri od navedenih študij so bili vključeni bolniki, ki so imeli klinično diagnozo zmerne do hude KOPB. V 64-tedensko študijo so bili vključeni bolniki s hudo do zelo hudo KOPB in anamnezo najmanj enega zmerne ali hudega poslabšanja KOPB v predhodnem letu. V 52-tedensko aktivno kontrolirano študijo so bili vključeni bolniki z zmerno do zelo hudo KOPB in anamnezo najmanj enega zmerne ali hudega poslabšanja KOPB v predhodnem letu.

Vpliv na pljučno funkcijo

V številnih kliničnih študijah se je pokazalo, da zdravilo Xoterna Breezhaler klinično pomembno izboljša pljučno funkcijo (kakor so pokazale meritve forsiranega ekspiratornega volumna v prvi sekundi - FEV₁). V študijah faze III so bronhodilatatorni učinek opazili v prvih 5 minutah po prvem odmerku, pri čemer se je učinek ohranil v celotnem 24-urnem intervalu po prvem odmerku. Bronhodilatatorni učinek se s časom ni zmanjševal.

Velikost učinka je bila odvisna od stopnje reverzibilnosti zmanjšanja pretoka zraka ob izhodišču (kar so testirali z odmerjanjem bronhodilatatorjev, in sicer kratkodelujočega antagonista muskarinskih receptorjev in kratkodelujočega agonista beta-2 adrenergičnih receptorjev): pri bolnikih z najnižjo stopnjo reverzibilnosti ob izhodišču (<5 %) je večinoma prišlo do manjšega bronhodilatatornega odziva kot pri bolnikih z višjo stopnjo reverzibilnosti ob izhodišču (≥ 5 %). Po 26 tednih je zdravilo Xoterna Breezhaler pri bolnikih z najnižjo stopnjo reverzibilnosti ob izhodišču (<5 %) (Xoterna Breezhaler $n=82$; placebo $n=42$) povečalo najnižjo vrednost FEV₁ (kar je bil primarni cilj opazovanja) za 80 ml ($p=0,053$), pri bolnikih z višjo stopnjo reverzibilnosti ob izhodišču (≥ 5 %) (Xoterna Breezhaler $n=392$, placebo $n=190$) pa za 220 ml v primerjavi s placebom ($p<0,001$).

Najnižje in najvišje vrednosti FEV₁:

Zdravilo Xoterna Breezhaler je povišalo najnižje vrednosti FEV₁ po odmerjanju za 200 ml v primerjavi s placebom, kar je bil primarni cilj opazovanja po 26 tednih zdravljenja ($p<0,001$), in je doseglo statistično značilno povišanje vrednosti tudi v primerjavi z rezultati v skupinah z monoterapijo z vsako posamezno učinkovino (z indakaterolom oziroma z glikopironijem), pa tudi v primerjavi z rezultati v skupini s tiotropijem, kot je prikazano v spodnji preglednici.

Najnižje vrednosti FEV₁ po odmerjanju (metoda povprečja najmanjših kvadratov) prvega dne in po 26 tednih zdravljenja (primarni cilj opazovanja)

Razlika med načini zdravljenja	1. dan	po 26 tednih
Xoterna Breezhaler – placebo	190 ml (p<0,001)	200 ml (p<0,001)
Xoterna Breezhaler – indakaterol	80 ml (p<0,001)	70 ml (p<0,001)
Xoterna Breezhaler – glikopironij	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
Xoterna Breezhaler – tiotropij	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

Povprečje vrednosti FEV₁ pred odmerjanjem (povprečje vrednosti, izmerjenih 45 in 15 minut pred jutranjim odmerkom študijskega zdravila) je bilo pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler statistično značilno boljše v primerjavi z uporabo kombinacije flutikazon/salmeterol po 26 tednih (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 100 ml, p<0,001), v primerjavi s placebom po 52 tednih (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 189 ml, p<0,001) in v primerjavi z glikopironijem (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 70-80 ml, p<0,001) ter s tiotropijem (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 60-80 ml, p<0,001) pri vseh obiskih do konca 64. tedna zdravljenja. V 52-tedenski aktivno kontrolirani študiji je bilo povprečje vrednosti FEV₁ pred odmerjanjem statistično značilno boljše pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler kot pri uporabi kombinacije flutikazon/salmeterol pri vseh obiskih do 52. tedna (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 62-86 ml, p<0,001). Po 26 tednih zdravljenja je zdravilo Xoterna Breezhaler doseglo statistično značilno izboljšanje najvišjih vrednosti FEV₁ v primerjavi s placebom v prvih 4 urah po odmerjanju (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 330 ml) (p<0,001).

AUC vrednosti FEV₁:

Zdravilo Xoterna Breezhaler je po 26 tednih zdravljenja povečalo AUC₀₋₁₂ vrednosti FEV₁ po odmerjanju (kar je bil primarni cilj opazovanja) za 140 ml v primerjavi s kombinacijo flutikazon/salmeterol (p<0,001).

Rezultati glede simptomov

Zadihanost:

Zdravilo Xoterna Breezhaler je statistično značilno zmanjšalo zadihanost po oceni z indeksom spreminjanja dispneje v času (TDI-Transitional Dyspnoea Index); omogočilo je statistično značilno izboljšanje skupne ocene indeksa TDI po 26 tednih zdravljenja, in sicer v primerjavi s placebom (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 1,09, p<0,001), s tiotropijem (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 0,51, p=0,007) in s kombinacijo flutikazon/salmeterol (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 0,76, p=0,003). Izboljšanje v primerjavi z uporabo indakaterola je znašalo 0,26, v primerjavi z uporabo glikopironija pa 0,21.

Po 26 tednih zdravljenja je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli izboljšanje skupne ocene indeksa TDI za 1 točko ali več, statistično značilno večji med bolniki, ki so prejeli zdravilo Xoterna Breezhaler, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo (68,1 % oziroma 57,5 %, p=0,004). Delež bolnikov, pri katerih je prišlo do klinično pomembnega odziva po 26 tednih zdravljenja, je bil večji pri tistih, ki so uporabljali zdravilo Xoterna Breezhaler, v primerjavi s tistimi, ki so uporabljali tiotropij (68,1 % pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler v primerjavi z 59,2 % pri uporabi tiotropija, p=0,016) in v primerjavi s tistimi, ki so uporabljali kombinacijo flutikazon/salmeterol (65,1 % pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler v primerjavi s 55,5 % pri uporabi kombinacije flutikazon/salmeterol, p=0,088).

Z zdravjem povezana kakovost življenja:

Zdravilo Xoterna Breezhaler je statistično značilno vplivalo tudi na z zdravjem povezano kakovost življenja, ki so jo ocenili s pomočjo vprašalnika St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), kar kažejo znižane skupne ocene SGRQ po 26 tednih zdravljenja, in sicer v primerjavi z uporabo placeba (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: -3,01 točke, p=0,002) in tiotropija (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: -2,13 točke, p=0,009) ter znižanje skupne ocene za 1,09 točke v primerjavi z uporabo indakaterola in za 1,18 točke

v primerjavi z uporabo glikopironija. Tudi po 64 tednih zdravljenja je bilo znižanje ocene v primerjavi z uporabo tiotropija statistično značilno (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: -2,69 točke, $p < 0,001$). Po 52 tednih je bilo znižanje ocene v primerjavi z uporabo kombinacije flutikazon/salmeterol statistično značilno (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: -1,3, $p = 0,003$).

Po 26 tednih je prišlo do odziva s klinično pomembnim izboljšanjem ocene SGRQ (ki je opredeljeno kot znižanje ocene za najmanj 4 točke od izhodiščne) pri višjem odstotku bolnikov, ki so prejeli zdravilo Xoterna Breezhaler, v primerjavi z uporabo placeba (pri 63,7 % oziroma 56,6 %, $p = 0,088$) in v primerjavi z uporabo tiotropija (63,7 % pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler v primerjavi s 56,4 % pri uporabi tiotropija, $p = 0,047$) v primerjavi z uporabo glikopironija oziroma tiotropija po 64 tednih (57,3 % pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler v primerjavi z 51,8 % pri uporabi glikopironija, $p = 0,055$; oziroma v primerjavi s 50,8 % pri uporabi tiotropija, $p = 0,051$), in po 52 tednih v primerjavi z uporabo kombinacije flutikazon/salmeterol (49,2 % pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler v primerjavi s 43,7 % pri uporabi kombinacije flutikazon/salmeterol, razmerje obetov: 1,30, $p < 0,001$).

Vsakodnevne aktivnosti

Pokazalo se je, da je zdravilo Xoterna Breezhaler v 26 tednih zdravljenja statistično značilno zvišalo odstotek "dni, v katerih bolniki zmorejo vsakodnevne aktivnosti", v primerjavi s tiotropijem (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 8,45 %, $p < 0,001$). Po 64 tednih je zdravilo Xoterna Breezhaler doseglo absolutno višji odstotek takih dni v primerjavi z glikopironijem (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 1,95 %; $p = 0,175$) ter statistično značilno višji odstotek takih dni v primerjavi s tiotropijem (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 4,96 %; $p = 0,001$).

Akutna poslabšanja KOPB

V 64-tedenski študiji, v kateri so primerjali zdravilo Xoterna Breezhaler ($n = 729$), glikopironij ($n = 739$) in tiotropij ($n = 737$), je zdravilo Xoterna Breezhaler zmanjšalo letno pogostnost zmernih ali hudih akutnih poslabšanj KOPB za 12 % v primerjavi z glikopironijem ($p = 0,038$) in za 10 % v primerjavi s tiotropijem ($p = 0,096$). V obdobju zdravljenja je bilo število zmernih ali hudih akutnih poslabšanj KOPB na bolnika-letu 0,94 pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler (812 poslabšanj), 1,07 pri uporabi glikopironija (900 poslabšanj) in 1,06 pri uporabi tiotropija (898 poslabšanj). Poleg tega je zdravilo Xoterna Breezhaler statistično značilno zmanjšalo letno pogostnost vseh poslabšanj KOPB (blagih, zmernih ali hudih) za 15 % v primerjavi z glikopironijem ($p = 0,001$) in za 14 % v primerjavi s tiotropijem ($p = 0,002$). Število vseh poslabšanj KOPB na bolnika-letu je znašalo 3,34 pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler (2.893 poslabšanj), 3,92 pri uporabi glikopironija (3.294 poslabšanj) in 3,89 pri uporabi tiotropija (3.301 poslabšanj).

V 52-tedenski študiji, v kateri so primerjali zdravilo Xoterna Breezhaler ($n = 1.675$) in kombinacijo flutikazon/salmeterol ($n = 1.679$) so v okviru primarnega cilja študije dokazali neinferiornost zdravila Xoterna Breezhaler v primerjavi s kombinacijo flutikazon/salmeterol glede vpliva na pogostnost vseh poslabšanj KOPB (blagih, zmernih ali hudih). Število vseh poslabšanj KOPB na bolnika-letu je znašalo 3,59 pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler (4.531 poslabšanj) in 4,03 pri uporabi kombinacije flutikazon/salmeterol (4.969 poslabšanj). Poleg tega so dokazali superiornost zdravila Xoterna Breezhaler, ki je zmanjšalo letno pogostnost vseh poslabšanj za 11 % v primerjavi s kombinacijo flutikazon/salmeterol ($p = 0,003$).

V primerjavi s kombinacijo flutikazon/salmeterol je zdravilo Xoterna Breezhaler zmanjšalo letno pogostnost zmernih oziroma hudih poslabšanj za 17 % ($p < 0,001$), letno pogostnost hudih poslabšanj (zaradi katerih je potrebna hospitalizacija) pa za 13 % (razlika ni statistično značilna, $p = 0,231$). Število zmernih oziroma hudih poslabšanj KOPB na bolnika-letu je znašalo 0,98 pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler (1.265 poslabšanj) in 1,19 pri uporabi kombinacije flutikazon/salmeterol (1.452 poslabšanj). Zdravilo Xoterna Breezhaler je podaljšalo čas do prvega zmernega oziroma hudega poslabšanja z 22-odstotnim zmanjšanjem tveganja za poslabšanje ($p < 0,001$), čas do prvega hudega poslabšanja pa je podaljšalo z 19-odstotnim zmanjšanjem tveganja za poslabšanje ($p = 0,046$).

Pogostnost pljučnice je v skupini z zdravilom Xoterna Breezhaler znašala 3,2 % v primerjavi s 4,8 % v skupini s kombinacijo flutikazon/salmeterol ($p=0,017$). Čas do pojava prve pljučnice je bil pri uporabi zdravila Xoterna Breezhaler daljši kot pri uporabi kombinacije flutikazon/salmeterol ($p=0,013$).

V drugi študiji, v kateri so zdravilo Xoterna Breezhaler ($n=258$) primerjali s kombinacijo flutikazon/salmeterol ($n=264$) 26 tednov, je bilo število zmernih ali hudih poslabšanj KOPB na bolnika-letu 0,15 v primerjavi z 0,18 (18 poslabšanj v primerjavi z 22 poslabšanj; $p=0,512$), število vseh poslabšanj KOPB na bolnika-letu (blagih, zmernih ali hudih) pa je znašalo 0,72 v primerjavi z 0,94, (86 poslabšanj v primerjavi s 113 poslabšanj; $p=0,098$).

Uporaba hitrih olajševalcev

V 26 tednih zdravljenja je zdravilo Xoterna Breezhaler statistično značilno zmanjšalo uporabo hitrega olajševalca (salbutamola) za 0,96 vpihov na dan v primerjavi s placebom ($p<0,001$), za 0,54 vpihov na dan v primerjavi s tiotropijem ($p<0,001$) in za 0,39 vpihov na dan ($p=0,019$) v primerjavi s kombinacijo flutikazon/salmeterol. V 64 tednih zdravljenja je zmanjšanje uporabe olajševalcev v primerjavi z zmanjšanjem pri uporabi tiotropija znašalo 0,76 vpihov na dan ($p<0,001$). V 52 tednih zdravljenja je zdravilo Xoterna Breezhaler zmanjšalo uporabo hitrega olajševalca za 0,25 vpiha na dan v primerjavi s kombinacijo flutikazon/salmeterol ($p<0,001$).

Prenašanje napora

Zdravilo Xoterna Breezhaler, ki so ga odmerjali zjutraj, je zmanjšalo dinamično hiperinflacijo pljuč in podaljšalo čas, ko so bolniki lahko izvajali vajo, in sicer od prvega odmerka dalje. Prvi dan zdravljenja se je inspiratorna kapaciteta med naporom statistično značilno povečala v primerjavi z uporabo placeba (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 250 ml, $p<0,001$). Po treh tednih zdravljenja z zdravilom Xoterna Breezhaler se je inspiratorna kapaciteta še povečala (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 320 ml, $p<0,001$), čas, ko je bolnik zmožen izvajati vajo, pa se je podaljšal (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 59,5 sekund, $p=0,006$) v primerjavi s placebom.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Xoterna 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

Absorpcija

Zdravilo Xoterna Breezhaler

Po inhalaciji zdravila Xoterna Breezhaler znaša mediana vrednost časa, ko indakaterol in glikopironij dosežeta najvišjo koncentracijo v plazmi, približno 15 minut oziroma 5 minut.

Po podatkih dogajanj *in vitro* je mogoče pričakovati, da po uporabi zdravila Xoterna Breezhaler v pljuča prispe podoben odmerek indakaterola, kot pri uporabi zdravila, ki vsebuje samo indakaterol. Izpostavljenost indakaterolu v stanju dinamičnega ravnovesja je bila po inhaliranju zdravila Xoterna Breezhaler bodisi podobna ali nekoliko nižja od sistemske izpostavljenosti indakaterolu po inhaliranju zdravila, ki vsebuje samo indakaterol.

Ocenjujejo, da je po inhaliranju zdravila Xoterna Breezhaler absolutna biološka uporabnost indakaterola v razponu od 61 % do 85 % prejetega odmerka, za glikopironij pa znaša približno 47 % prejetega odmerka.

Izpostavljenost glikopironiju v stanju dinamičnega ravnovesja je bila po inhaliranju zdravila Xoterna Breezhaler podobna sistemu izpostavljenosti glikopironiju po inhaliranju zdravila, ki vsebuje samo glikopironij.

Indakaterol

Indakaterol je dosegel koncentracijo dinamičnega ravnovesja v 12 do 15 dneh enkrat dnevnega odmerjanja. Pri enkrat dnevnem inhaliranju odmerkov od 60 mikrogramov do 480 mikrogramov (gre za prejete odmerke) je bilo povprečno razmerje kopičenja indakaterola, kar pomeni AUC v 24-urnem odmernem intervalu, na 14. oziroma 15. dan v primerjavi s 1. dnem v razponu od 2,9 do 3,8.

Glikopironij

Pri bolnikih s KOPB je do farmakokinetičnega stanja dinamičnega ravnovesja glikopironija prišlo v enem tednu od začetka zdravljenja. Pri uporabi priporočenega odmerka enkrat na dan sta bili povprečni vrednosti najvišje in najnižje koncentracije glikopironija v stanju dinamičnega ravnovesja 166 pikogramov/ml oziroma 8 pikogramov/ml. Izpostavljenost glikopironiju v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC v 24-urnem odmernem intervalu) je bila približno 1,4-krat do 1,7-krat večja kot po prvem odmerku.

Porazdelitev

Indakaterol

Po intravenski infuziji je bil volumen porazdelitve indakaterola v obdobju končne faze izločanja 2.557 litrov, kar kaže na obsežno porazdelitev. *In vitro* je bila vezava na proteine v humanem serumu in plazmi približno 95 %.

Glikopironij

Po intravenskem odmerjanju je znašal volumen porazdelitve glikopironija v stanju dinamičnega ravnovesja 83 litrov, volumen porazdelitve v terminalni fazi pa je bil 376 litrov. Po inhalaciji je bil navidezni volumen porazdelitve v terminalni fazi skoraj 20-krat večji, kar odraža precej počasnejše izločanje učinkovine po inhalaciji. *In vitro* je pri koncentracijah od 1 do 10 nanogramov/ml vezava glikopironija na beljakovine v človeški plazmi znašala 38 % do 41 %.

Biotransformacija

Indakaterol

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

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

Pri inkubaciji z rekombinantnimi CYP1A1, CYP2D6 in CYP3A4 so odkrili oksidativne presnovke. Ugotovili so, da je glavni encim za hidroksilacijo indakaterola izoencim CYP3A4. V *in vitro* raziskavah so ugotovili tudi, da je indakaterol substrat izlivne črpalke P-gp, a z majhno afiniteto.

Glikopironij

V študijah presnove *in vitro* se je pokazalo, da so presnovne poti glikopironijevega bromida enake pri živalih in pri ljudeh. Opazali so hidroksilacijo, s katero nastajajo različni monohidroksilirani in dihidroksilirani presnovki, in direktno hidrolizo, s katero nastaja derivat s karboksilno kislino (M9). *In vivo* M9 nastane iz tiste frakcije inhaliranega glikopironijevega bromida, ki jo oseba pogoltne. Po večkratnem inhaliranju so pri ljudeh v urinu našli glukuronidni in/ali sulfatni konjugat glikopironija, ki sta predstavljala približno 3 % prejetega odmerka.

Več izoencimov sistema CYP je vpletenih v oksidativno biotransformacijo glikopironija. Zaviranje ali indukcija presnove glikopironija skoraj ne more vplivati na sistemsko izpostavljenost učinkovini.

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

Izločanje

Indakaterol

V kliničnih študijah je bil delež nespremenjenega indakaterola, ki se je izločil z urinom, večinoma manjši od 2,5 % prejetega 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 sistemsko razpoložljivega indakaterola.

V študiji absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja pri ljudeh se je indakaterol po peroralnem odmerjanju izločal z blatom predvsem v nespremenjeni osnovni obliki (54 % odmerka), v manjši meri pa še v obliki hidroksiliranih presnovkov indakaterola (23 % odmerka).

Koncentracija indakaterola v serumu upada v več fazah s povprečnim končnim razpolovnim časom v razponu od 45,5 do 126 ur. Efektivni razpolovni čas, izračunan iz kopičenja indakaterola po večkratnem odmerjanju, je znašal od 40 do 52 ur, kar se ujema z ugotovljenim časom do stanja dinamičnega ravnovesja, ki je približno 12-15 dni.

Glikopironij

Po intravenskem odmerjanju s [³H] označenega glikopironijevega bromida se je v 48 urah v urinu izločilo povprečno 85 % radioaktivno označenega odmerka. Nadaljnjih 5 % odmerka so našli v žolču.

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

Po inhaliranju zdravila je povprečni ledvični očistek glikopironija znašal med 17,4 l/h in 24,4 l/h. Pri izločanju glikopironija preko ledvic je vpletena aktivna tubulna sekrecija. V urinu so prestregli do 23 % prejetega odmerka v obliki nespremenjene učinkovine.

Koncentracija glikopironija v plazmi se znižuje večfazno. Povprečni terminalni razpolovni čas izločanja je precej daljši po inhaliranju zdravila (33 do 57 ur) kot po intravenski (6,2 ure) in peroralni aplikaciji (2,8 ure). Način izločanja kaže, da potekata absorpcija učinkovine v pljučih in/ali prehod glikopironija v sistemski krvni obtok vseh 24 ur in še dlje po inhalaciji zdravila.

Linearnost/nelinearnost

Indakaterol

Sistemska izpostavljenost indakaterolu se je povečevala z zviševanjem (prejetega) odmerka (120 mikrogramov do 480 mikrogramov) sorazmerno z višino odmerka.

Glikopironij

Pri bolnikih s KOPB sta se tako sistemska izpostavljenost glikopironiju kot njegovo celotno izločanje z urinom v farmakokinetičnem stanju dinamičnega ravnovesja povečevala sorazmerno s prejetim odmerkom v okviru odmerjanja od 44 mikrogramov do 176 mikrogramov.

Posebne skupine bolnikov

Zdravilo Xoterna Breezhaler

Populacijska farmakokinetična analiza podatkov pri bolnikih s KOPB je pokazala, da starost, spol in (pusta) telesna masa ne vplivajo na sistemsko izpostavljenost indakaterolu in glikopironiju po inhaliranju zdravila Xoterna Breezhaler. Pokazalo se je, da je pusta telesna masa (ki je funkcija telesne mase in telesne višine) moteča spremenljivka. Med sistemsko izpostavljenostjo in pusto telesno maso (oziroma telesno maso) so namreč opažali negativno korelacijo, vendar na podlagi obsega spremembe oziroma napovedne natančnosti puste telesne mase ni priporočeno nikakršno prilagajanje odmerjanja.

Status kajenja in izhodiščna vrednost FEV₁ nimata opaznega vpliva na sistemsko izpostavljenost indakaterolu in glikopironiju po inhaliranju zdravila Xoterna Breezhaler.

Indakaterol

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.

Glikopironij

Populacijska farmakokinetična analiza podatkov pri bolnikih s KOPB je pokazala, da sta dejavnika, ki prispevata k interindividualni variabilnosti sistemske izpostavljenosti, telesna masa in starost. Glikopironij je v priporočenem odmerku mogoče varno uporabljati v vseh starostnih skupinah in kategorijah telesne mase bolnikov

Spol, status kajenja in izhodiščna vrednost FEV₁ niso imeli opaznega vpliva na sistemsko izpostavljenost.

Bolniki z okvaro jeter

Zdravilo Xoterna Breezhaler:

Glede na podatke o kliničnih farmakokinetičnih lastnostih posameznih učinkovin v monoterapiji je zdravilo Xoterna Breezhaler pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter mogoče uporabljati v priporočenem odmerku. Podatki o uporabi zdravila pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso na voljo.

Indakaterol:

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

Glikopironij:

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

Bolniki z okvaro ledvic

Zdravilo Xoterna Breezhaler:

Glede na podatke o kliničnih farmakokinetičnih lastnostih posameznih učinkovin v monoterapiji je zdravilo Xoterna Breezhaler pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic mogoče uporabljati v priporočenem odmerku. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo dializo, se sme zdravilo Xoterna Breezhaler uporabljati samo v primeru, da pričakovana korist presega potencialno tveganje.

Indakaterol:

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

Glikopironij:

Okvara ledvic vpliva na sistemsko izpostavljenost glikopironijevemu bromidu. Opažali so zmerno povečanje povprečne celotne sistemske izpostavljenosti do zadnje merljive koncentracije (AUC_{last}), in sicer do 1,4-kratno povečanje pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic in do 2,2-kratno povečanje pri bolnikih s hudo okvaro ledvic oziroma s končno ledvično odpovedjo. Pri bolnikih s KOPB in blago oziroma zmerno okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije, $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) je glikopironijev bromid mogoče uporabljati v priporočenem odmerku.

Etnična pripadnost

Zdravilo Xoterna Breezhaler:

Med Japonci in belci ni bilo večjih razlik v celotni sistemski izpostavljenosti (AUC) obema posameznima učinkovinama. O uporabi zdravila pri pripadnikih drugih etničnih skupin ali ras ni na voljo dovolj farmakokinetičnih podatkov.

Indakaterol:

Razlik med pripadniki etničnih podskupin niso ugotovili. O uporabi v populaciji pripadnikov črne rase je na voljo le malo podatkov.

Glikopironij:

Med Japonci in belci ni bilo večjih razlik v celotni sistemski izpostavljenosti (AUC). O uporabi pri pripadnikih drugih etničnih skupin ali ras ni na voljo dovolj farmakokinetičnih podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Xoterna Breezhaler

Predklinične študije so obsegale študije farmakološke varnosti *in vitro* in *in vivo*, študije toksičnosti pri ponavljajočih se inhalacijskih odmerkih na podganah in psih ter inhalacijsko študijo embrio-fetalnega razvoja na podganah.

Pri psih so opažali zvišanje srčne frekvence pri vseh odmerkih zdravila Xoterna Breezhaler in vsake posamezne učinkovine v monoterapiji. Učinek zdravila Xoterna Breezhaler na srčno frekvenco je bil večji in dolgotrajnejši v primerjavi z učinki vsake posamezne učinkovine, kar kaže na aditivno delovanje. Opažali so tudi krajšanje intervalov pri elektrokardiografiji ter zniževanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka. Pogostnost in izraženost poškodb miokarda pri psih sta bili pri odmerjanju indakaterola posamezno podobni kot pri njegovem odmerjanju v zdravilu Xoterna Breezhaler. Ravni sistemske izpostavljenosti (AUC) pri koncentracijah posameznih učinkovin brez pomembnih neželenih učinkov (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) za poškodbe miokarda sta bili 64-krat oziroma 59-krat večji od izpostavljenosti pri ljudeh.

V študiji embrio-fetalnega razvoja na podganah niso pri nobeni ravni odmerkov zdravila Xoterna Breezhaler opažali vpliva na zarodek oziroma plod. Sistemski izpostavljenosti (AUC) indakaterola in glikopironija brez pomembnih neželenih učinkov sta bili 79-krat oziroma 126-krat večji od izpostavljenosti pri ljudeh.

Indakaterol

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

Čeprav indakaterol ni vplival na splošno sposobnost za razmnoževanje v študiji plodnosti na podganah, so v študiji obdobja razvoja in po zaključenem razvoju pri podganah opažali zmanjšano število nosečnosti v generaciji F₁ pri izpostavljenosti zdravilu, ki je bila 14-krat večja kot pri ljudeh, ki

prejemajo indakaterol. Indakaterol in njegovi presnovki so hitro prešli v mleko doječih podgan. 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 beta-2 adrenergičnih receptorjev. Pri miših ni bilo nobenih znakov kancerogenega delovanja. V teh študijah je bila raven sistemske izpostavljenosti (AUC) brez pomembnih neželenih učinkov pri podganah najmanj 7-krat višja, pri miših pa najmanj 49-krat višja od izpostavljenosti pri ljudeh, ki prejemajo indakaterol enkrat na dan v najvišjem priporočenem terapevtskem odmerku.

Glikopironij

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

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

Pri podganah in kuncih glikopironij po inhalaciji ni deloval teratogeno. Pri podganah ni vplival na plodnost ter na prenatalni in postnatalni razvoj. Glikopironijev bromid in njegovi presnovki niso v pomembni meri prehajali skozi posteljico pri nosečih samicah miši, kuncev in psov. Glikopironijev bromid se je (vključno s presnovki) izločal v mleko doječih podgan in je v mleku dosegal do 10-krat višjo koncentracijo kot v krvi samice.

V študijah genotoksičnosti se ni pokazalo, da bi bil glikopironijev bromid lahko mutagen ali klastogen. V študijah kancerogenosti na transgenskih miših, ki so jim učinkovino dajali peroralno, in na podganah, ki so učinkovino prejemale z inhalacijami, ni bilo nobenih znakov kancerogenega delovanja pri sistemske izpostavljenosti (AUC), ki je pri miših približno 53-krat, pri podganah pa 75-krat presegala izpostavljenost pri ljudeh pri odmerjanju najvišjega priporočenega odmerka enkrat na dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

laktoza monohidrat
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

hipromeloza
kalcijev klorid
tartrazin (E102)

Črno tiskarsko črnilo (pokrovček kapsule)

šelak (E904)
propilenglikol
amonijev hidroksid
kalijev hidroksid
črni železov oksid (E172)

Modro tiskarsko črnilo (telo kapsule)

šelak (E904)
indigotin (E132)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

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

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za zagotovitev zaščite pred vlago je treba kapsule vedno shranjevati v originalnem pretisnem omotu in jih vzeti iz njega šele tik pred uporabo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

Perforirani pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerek iz PA/Alu/PVC – Alu. Vsak pretisni omot vsebuje 6 ali 10 trdih kapsul.

Posamično pakiranje vsebuje 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 ali 90x1 trdo kapsulo in 1 inhalator.

Skupno pakiranje vsebuje 96 trdih kapsul (4 pakiranja po 24x1) in 4 inhalatorje.

Skupno pakiranje vsebuje 150 trdih kapsul (15 pakiranj po 10x1) in 15 inhalatorjev.

Skupno pakiranje vsebuje 150 trdih kapsul (25 pakiranj po 6x1) in 25 inhalatorjev.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

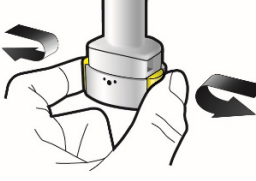
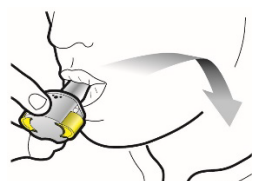
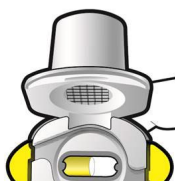
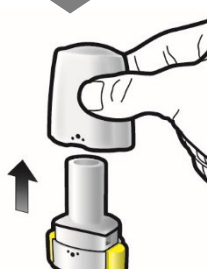
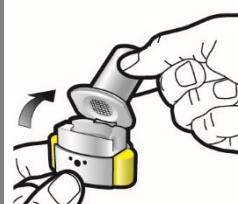
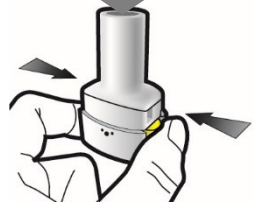
6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

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

Navodila za rokovanje in uporabo

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

 vstavite	 predrite in izpustite	 globoko vdihnite	 preverite, da je kapsula prazna
1	2	3	preverite
 Korak 1a: Snemite pokrovček.  Korak 1b: Odprite inhalator.	 Korak 2a: Enkrat predrite kapsulo. Inhalator držite pokonci. Kapsulo predrete tako, da oba stranska gumba istočasno močno stisnete. Ko se kapsula predre, morate slišati zvok. <u>Kapsulo predrite samo enkrat.</u>  Korak 2b: Stranska gumba izpustite.	 Korak 3a: Izdihnite kolikor morete. Ne pijajte v inhalator.  Korak 3b: Zdravilo globoko vdihnite. Držite inhalator kot kaže slika. Ustnik namestite v usta in ga čvrsto objemite z ustnicami. <u>Pri tem ne pritiskajte stranskih gumbov.</u>	Preverite, da je kapsula prazna. Odprite inhalator in pogledajte, 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.

Po perforaciji odtrgajte eno enoto s pretisnega omota.

Odlepите zaščitno plast in vzamite kapsulo.

Kapsule ne potiskajte skozi folijo.

Kapsule ne smete pogoltniti.



Korak 1d:

Vstavite kapsulo.

Kapsule nikoli ne nameščajte neposredno v ustnik.



Korak 1e:

Zaprte inhalator.

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 gospodinjске odpadke.

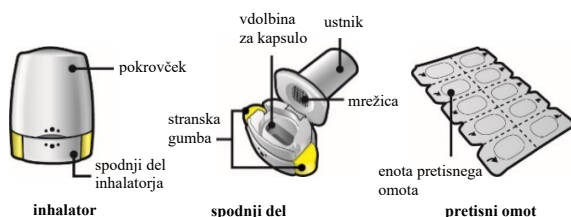
Zaprte inhalator in ga pokrijte s pokrovčkom.

Pomembne informacije

- Xoterna Breezhaler kapsule vedno shranjujte v pretisnem omotu in jih vzemite iz njega šele tik pred uporabo.
- Pri jemanju kapsule iz pretisnega omota je ne potiskajte skozi folijo.
- Kapsule ne smete pogoltniti.
- Kapsul Xoterna Breezhaler ne uporabljajte z nobenim drugim inhalatorjem.
- Inhalatorja Xoterna Breezhaler ne uporabljajte za inhaliranje drugih zdravil iz kapsul.
- Kapsule nikoli ne dajte 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 Xoterna Breezhaler vsebuje:

- en inhalator Xoterna Breezhaler,
- enega ali več pretisnih omotov, vsak vsebuje 6 ali 10 kapsul zdravila Xoterna 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/1/13/863/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. september 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 22. maj 2018

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

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

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

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

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

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramov/43 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule indakaterol/glikopironij

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 110 mikrogramov indakaterola in 50 mikrogramov glikopironija. Količina inhaliranega indakaterola je 85 mikrogramov (kar ustreza 110 mikrogramom indakateroličevega maleata), inhaliranega glikopironija pa 43 mikrogramov (kar ustreza 54 mikrogramom glikopironijevega bromida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, trda kapsula

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Uporabljajte samo s priloženim inhalatorjem.

Kapsul ne smete pogoltniti.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za inhaliranje

zdravljenje za 90 dni [90 x 1 kapsula + samo 1 inhalator].

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

Uporabno do

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Kapsule shranjujte v originalnem pretisnem omotu, da jih zaščitite pred vlago, in jih 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/1/13/863/001	6 kapsul + 1 inhalator
EU/1/13/863/007	10 kapsul + 1 inhalator
EU/1/13/863/002	12 kapsul + 1 inhalator
EU/1/13/863/003	30 kapsul + 1 inhalator
EU/1/13/863/004	90 kapsul + 1 inhalator

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

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

Xoterna Breezhaler

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z “BLUE BOX” PODATKI)

1. IME ZDRAVILA

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramov/43 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule indakaterol/glikopironij

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 110 mikrogramov indakaterola in 50 mikrogramov glikopironija. Količina inhaliranega indakaterola je 85 mikrogramov (kar ustreza 110 mikrogramom indakateroličevega maleata), inhaliranega glikopironija pa 43 mikrogramov (kar ustreza 54 mikrogramom glikopironijevega bromida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, trda kapsula

Skupno pakiranje: 96 kapsul (4 pakiranja po 24 x 1) in 4 inhalatorji.
Skupno pakiranje: 150 kapsul (15 pakiranj po 10 x 1) in 15 inhalatorjev.
Skupno pakiranje: 150 kapsul (25 pakiranj po 6 x 1) in 25 inhalatorjev.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Uporabljajte samo s priloženim inhalatorjem.
Kapsul ne smete pogoltniti.
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

Uporabno do

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Kapsule shranjujte v originalnem pretisnem omotu, da jih zaščitite pred vlago, in jih 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/1/13/863/005

EU/1/13/863/008

EU/1/13/863/006

Skupno pakiranje obsega 4 pakiranja (24 kapsul + 1 inhalator)

Skupno pakiranje obsega 15 pakiranj (10 kapsul + 1 inhalator)

Skupno pakiranje obsega 25 pakiranj (6 kapsul + 1 inhalator)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Xoterna Breezhaler

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)

1. IME ZDRAVILA

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramov/43 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule indakaterol/glikopironij

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 110 mikrogramov indakaterola in 50 mikrogramov glikopironija. Količina inhaliranega indakaterola znaša 85 mikrogramov (kar ustreza 110 mikrogramom indakateroličevega maleata), inhaliranega glikopironija pa 43 mikrogramov (kar ustreza 54 mikrogramom glikopironijevega bromida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, trda kapsula

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Uporabljajte samo s priloženim inhalatorjem.
Kapsul ne smete pogoltniti.
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 OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Kapsule shranjujte v originalnem pretisnem omotu, da jih zaščitite pred vlago, in jih 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/1/13/863/005

EU/1/13/863/008

EU/1/13/863/006

Skupno pakiranje obsega 4 pakiranja (24 kapsul + 1 inhalator)

Skupno pakiranje obsega 15 pakiranj (10 kapsul + 1 inhalator)

Skupno pakiranje obsega 25 pakiranj (6 kapsul + 1 inhalator)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

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

Xoterna Breezhaler

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

Xoterna Breezhaler 85 µg /43 µg prašek za inhaliranje
indakaterol/glikopironij

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

samo za inhaliranje

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramov/43 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule indakaterol/glikopironij

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, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

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

Kaj je zdravilo Xoterna Breezhaler

To zdravilo vsebuje dve zdravilni učinkovini, ki ju imenujemo indakaterol in glikopironij. Sodita v skupino zdravil z imenom bronhodilatatorji.

Za kaj uporabljamo zdravilo Xoterna Breezhaler

To zdravilo uporabljamo za lajšanje dihanja pri odraslih bolnikih, ki imajo težave z dihanjem zaradi bolezni, ki se imenuje kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB). Pri KOPB se mišice okrog dihalnih poti stisnejo, kar otežuje dihanje. To zdravilo zmanjša napetost teh mišic v pljučih, tako da zrak lažje vstopi v pljuča in izstopi iz njih.

Če boste to zdravilo uporabljali enkrat na dan, vam bo pomagalo pri zmanjševanju vpliva KOPB na vaše vsakodnevno življenje.

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

Ne uporabljajte zdravila Xoterna Breezhaler

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Xoterna Breezhaler se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če kaj od navedenega velja za vas:

- če imate astmo - tega zdravila ne smete uporabljati za zdravljenje astme,
- če imate težave s srcem,
- če imate epileptične napade ali krče,
- če imate težave s ščitnico (hipertiroidizem),
- če imate sladkorno bolezen,

- če za svojo pljučno bolezen uporabljate katero od zdravil, ki vsebuje zdravilno učinkovino, ki je podobna (je iz iste skupine zdravil) kot učinkovini v zdravilu Xoterna Breezhaler (glejte poglavje “Druga zdravila in zdravilo Xoterna Breezhaler”),
- če imate težave z ledvicami,
- če imate hude težave z jetri,
- če imate očesno bolezen, ki se imenuje glavkom zaprtega zakotja,
- če imate težave pri uriniranju.

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas (oziroma o tem niste prepričani), **se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden začnete uporabljati to zdravilo.**

Med zdravljenjem z zdravilom Xoterna Breezhaler

- Če pride do česarkoli od spodaj navedenega, **takoj prenehajte uporabljati to zdravilo in poiščite zdravniško pomoč:**
 - če vas začne boleti ali ščemeti v očeh, če se vam začasno zamegli vid, če opazate svetlobne ali živobarvne kolobarje okrog luči, pri tem pa so vaše oči pordele - to so lahko znaki napada akutnega glavkoma zaprtega zakotja;
 - če težko dihate ali požirate, če vam otekajo jezik, ustnice ali obraz, če imate izpuščaj, srbečico ali koprivnico (znaki alergijske reakcije);
 - če vas začne takoj po uporabi tega zdravila stiskati v prsih, če začnete kašljati, če vam v pljučih piska ali vam zmanjkuje sape – to so lahko znaki stanja, ki ga imenujemo paradoksní bronhospazem.
- **Takoj obvestite zdravnika,** če se simptomi KOPB, kot so zadihanost, piskanje v pljučih ali kašelj, ne izboljšajo ali če se poslabšajo.

Zdravilo Xoterna Breezhaler je namenjeno rednemu zdravljenju vaše KOPB. Tega zdravila ne uporabljajte za zdravljenje nenadnih napadov zadihanosti ali piskajočega dihanja.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom ali mladostnikom, ki so stari manj kot 18 let, ker uporaba zdravila v tej starostni skupini ni bila proučena.

Druga zdravila in zdravilo Xoterna 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:

- uporabljate katero od zdravil, ki so morda podobna zdravilu Xoterna Breezhaler (vsebujejo podobne učinkovine);
- jemljete zdravila, ki jih imenujemo antagonisti beta adrenergičnih receptorjev in jih lahko uporabljamo pri zdravljenju visokega krvnega tlaka ali drugih težav s srcem (na primer propranolol) ali pa pri bolezni 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 zdravljenje visokega krvnega tlaka (na primer hidroklorotiazid),
 - zdravila za težave z dihanjem (na primer teofilin).

Nosečnost in dojenje

O uporabi tega zdravila v nosečnosti ni na voljo nobenih podatkov in prav tako ni znano, ali zdravilni učinkovini tega zdravila prehajata v materino mleko. Indakaterol, ki je ena od učinkovin v zdravilu Xoterna Breezhaler, lahko zaradi svojega delovanja na maternico zavira porod.

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Malo verjetno je, da bi to zdravilo vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Lahko pa to zdravilo povzroča omotičnost (glejte poglavje 4). Če v času jemanja tega zdravila čutite omotičnost, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Xoterna Breezhaler vsebuje laktozo

To zdravilo vsebuje laktozo (23,5 mg na kapsulo). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

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

3. Kako uporabljati zdravilo Xoterna Breezhaler

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

Koliko zdravila Xoterna Breezhaler je treba uporabljati

Običajni odmerek je inhaliranje vsebine ene kapsule vsak dan.

To zdravilo morate inhalirati samo enkrat na dan, saj deluje 24 ur. Ne uporabljajte večjega odmerka, kot vam je naročil vaš zdravnik.

Starejši (stari 75 let ali več)

Če ste stari 75 let ali več, lahko uporabljate to zdravilo v enakem odmerku kot drugi odrasli.

Kdaj je treba inhalirati zdravilo Xoterna Breezhaler

To zdravilo uporabljajte vsak dan ob istem času. Tako se boste tudi lažje spomnili, da morate vzeti zdravilo.

Zdravilo Xoterna Breezhaler lahko inhalirate kadarkoli, pred ali po uživanju hrane oziroma pijače.

Kako inhalirati zdravilo Xoterna Breezhaler

- Zdravilo Xoterna Breezhaler je namenjeno inhaliranju.
- V škatli boste našli inhalator in kapsule (v pretisnih omotih), ki vsebujejo zdravilo v obliki praška za inhaliranje. Kapsule uporabljajte samo z inhalatorjem, ki je priložen v škatli (inhalator Xoterna Breezhaler). Kapsule do uporabe pustite v pretisnem omotu.
- Z enote pretisnega omota odlepите zaščitno plast - kapsul ne potiskajte skozi folijo.
- Ko odprete novo škatlo z zdravilom, začnite uporabljati tudi nov inhalator Xoterna Breezhaler, ki je priložen pakiranju.
- Inhalator vsakega pakiranja zavržite, ko porabite vse kapsule tega pakiranja.
- Kapsul ne smete pogoltniti.
- Več o uporabi inhalatorja boste našli v navodilih na koncu tega Navodila za uporabo.

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

Če ste vdihnili preveč tega zdravila ali če kdo drug pomotoma uporabi vaše kapsule, takoj obvestite zdravnika ali pojdite do najbližjega oddelka za nujno pomoč. Tam pokažite škatlo z zdravilom Xoterna Breezhaler. Morda bo potrebna zdravniška pomoč. Morda boste opazili, da vam srce bije hitreje kot običajno, morda vas bo bolela glava ali pa boste zaspani, vam bo slabo ali vas bo sililo na bruhanje, morda pa boste opazili motnje vida, zaprtost ali oteženo odvajanje urina.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Xoterna Breezhaler

Če pozabite inhalirati odmerek ob običajnem času, ga inhalirajte čimprej istega dne. Naslednjega dne inhalirajte odmerek kot običajno. Na isti dan ne inhalirajte več kot en odmerek zdravila.

Kako dolgo je treba nadaljevati z uporabo zdravila Xoterna Breezhaler

- Zdravljenje z zdravilom Xoterna Breezhaler nadaljujte tako dolgo, kot vam naroči zdravnik.
- KOPB je dolgotrajna bolezen in zdravilo Xoterna 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 tega zdravila, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

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

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:

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

- oteženo dihanje ali požiranje, otekanje jezika, ustnic ali obraza, koprivnica, izpuščaj - to so lahko znaki alergijske reakcije;
- občutek utrujenosti ali hude žeje, povečan apetit brez povečanja telesne mase in odvajanje večjih količin urina kot običajno - to so lahko znaki zvišane ravni sladkorja v krvi (hiperglikemije).

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

- stiskajoča bolečina v prsih s povečanim znojenjem – lahko gre za resne težave s srcem (za ishemično bolezen srca);
- otekanje, zlasti jezika, ustnic, obraza ali grla oziroma žrela (kar so lahko znaki angioedema);
- oteženo dihanje s piskanjem v pljučih ali s kašljem;
- bolečina ali ščemenje v očeh, začasno zamegljen vid, zaznavanje svetlobnih ali živobarvnih kolobarjev okrog luči v povezavi s pordelostjo oči - to so lahko znaki glavkoma;
- nepravilno bitje srca.

Če pride do katerega od navedenih resnih neželenih učinkov, **takoj poiščite zdravniško pomoč.**

Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:

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

- zamašen nos, kihanje, kašelj, glavobol z zvišano telesno temperaturo ali brez nje - to so lahko znaki okužbe zgornjih dihal.

Pogosti

- kombinacija vnetega žrela in izcedka iz nosu - to sta lahko znaka nazofaringitisa
- boleče in pogosto uriniranje – to sta lahko znaka okužbe sečil, ki se imenuje cistitis
- občutek pritiska ali bolečine pod očmi ali v čelu – to je lahko znak vnetja sinusov, ki se imenuje sinusitis
- izcedek iz nosu ali zamašen nos
- omotičnost
- glavobol
- kašelj
- vnetje žrela in grla
- bolečine v trebuhu, prebavne težave
- zobna gniloba
- ovirano in boleče uriniranje – to sta lahko znaka zapore sečnega mehurja ali zastoja urina
- zvišana telesna temperatura
- bolečina v prsih

Občasni

- nespečnost
- hiter srčni utrip
- palpitacije – znak nepravilnega bitja srca
- spremembe glasu (hripavost)
- krvavitve iz nosu
- driska ali bolečine v trebuhu
- suha usta
- srbenje ali izpuščaj
- bolečine v mišicah, sklepnih vezeh, kitah, sklepih in kosteh
- mišični krči
- bolečine ali prekomerna občutljivost mišic
- bolečine v rokah ali nogah
- otekanje rok, gležnjev in stopal
- utrujenost

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- mravljinčenje ali odrevenelost

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 Xoterna 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 “Uporabno do”/“EXP”. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Kapsule shranjujte v originalnem pretisnem omotu, da jih zaščitite pred vlago, in jih vzemite iz ovojnine šele tik pred uporabo.

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

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojna poskodovana ali da je bila že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjne 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 Xoterna Breezhaler

- Učinkovini sta indakaterol (v obliki maleata) in glikopironijev bromid. Ena kapsula vsebuje 143 mikrogramov indakateroličevega maleata, kar ustreza 110 mikrogramom indakaterola, in 63 mikrogramov glikopironijevoga bromida, kar ustreza 50 mikrogramom glikopironija. Prejeti odmerek (ki pride skozi ustnik inhalatorja) ustreza 85 mikrogramom indakaterola (kar ustreza

- 110 mikrogramom indakaterolijevega maleata) in 43 mikrogramom glikopironija (kar ustreza 54 mikrogramom glikopironijevega bromida).
- Drugi sestavini inhalacijskega praška sta laktoza monohidrat in magnezijev stearat (glejte poglavje 2 pod “Zdravilo Xoterna Breezhaler vsebuje laktozo”).
 - Sestavine ovojnice kapsule so hipromeloza, kalcijev klorid, tartrazin (E102) ter črno (pokrovček kapsule) in modro (telo kapsule) tiskarsko črnilo.
 - o Sestavine črnega tiskarskega črnila (pokrovček kapsule) so šelak (E904), propilenglikol, amonijev hidroksid, kalijev hidroksid in črni železov oksid (E172).
 - o Sestavine modrega tiskarskega črnila (telo kapsule) so šelak (E904), indigotin (E132) in titanov dioksid (E171).

Izgled zdravila Xoterna Breezhaler in vsebina pakiranja

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramov/43 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule so prozorne in rumene ter vsebujejo bel do skoraj bel prašek. Na telesu kapsule imajo pod dvema modrima črtama modro tiskano oznako zdravila “IGP110.50”, na pokrovčku pa črno tiskan zaščitni znak družbe ().

Pakiranje vsebuje inhalator skupaj s kapsulami v pretisnih omotih. Vsak pretisni omot vsebuje 6 ali 10 trdih kapsul.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:

Posamično pakiranje vsebuje 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 ali 90x1 trdo kapsulo in 1 inhalator.

Skupno pakiranje vsebuje 96 trdih kapsul (4 pakiranja po 24x1) in 4 inhalatorje.

Skupno pakiranje vsebuje 150 trdih kapsul (15 pakiranj po 10x1) in 15 inhalatorjev.

Skupno pakiranje vsebuje 150 trdih kapsul (25 pakiranj po 6x1) in 25 inhalatorjev.

V vaši državi morda niso na voljo vse velikosti pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD

Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S

Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal

Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 28 11 712

ή

INNOVIS PHARMA AEBE

Τηλ: +30 210 66 64 805-6

España

Ferrer Internacional, S.A.

Tel: +34 93 600 37 00

France

Novartis Pharma S.A.S.

Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.

Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited

Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Alfasigma S.p.A.

Tel: +39 06 91 39 4666

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma

Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.

Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS

Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH

Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 375 4888

PortugalLaboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos,
S.A.

Tel: +351 21 499 7400

România

Novartis Pharma Services Romania SRL

Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy

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

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

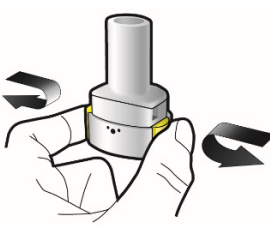
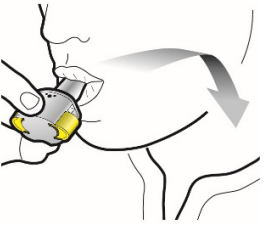
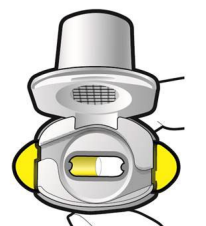
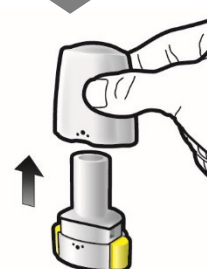
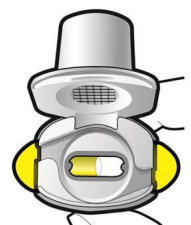
Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>

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

 vstavite 1	 predrite in izpustite 2	 globoko vdihnite 3	 preverite, da je kapsula prazna preveri te
 Korak 1a: Snemite pokrovček.  Korak 1b: Odprite inhalator.	 Korak 2a: Enkrat predrite kapsulo. Inhalator držite pokonci. Kapsulo predrete tako, da oba stranska gumba istočasno močno stisnete. Ko se kapsula predre, morate slišati zvok. <u>Kapsulo predrite samo enkrat.</u>  Korak 2b: Stranska gumba izpustite.	 Korak 3a: Izdihnite kolikor morete. <u>Ne pihajte v inhalator.</u>  Korak 3b: Zdravilo globoko vdihnite. Držite inhalator kot kaže slika. Ustnik namestite v usta in ga čvrsto objemite z ustnicami. <u>Pri tem ne pritiskajte stranskih gumbov.</u>	 Preverite, da je kapsula prazna. Odprite inhalator in pogledajte, ali je v kapsuli ostalo še kaj praška. Če je v kasuli še prašek: • zaprite inhalator. • ponovite korake 3a do 3c.  ostanki praška  prazno



Korak 1c:

Vzemite kapsulo.

Po perforaciji odtrgajte eno enoto s pretisnega omota.

Odlepите zaščitno plast in vzamite kapsulo.

Kapsule ne potiskajte skozi folijo.

Kapsule ne smete pogoltniti.



Korak 1d:

Vstavite kapsulo.

Kapsule nikoli ne nameščajte neposredno v ustnik.



Korak 1e:

Zaprte inhalator.

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.

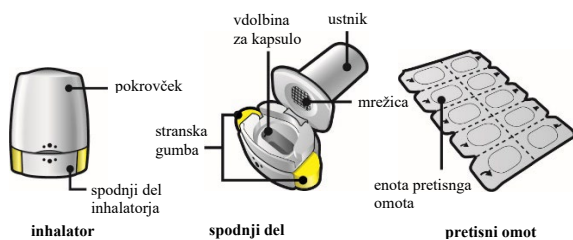
Zaprte inhalator in ga pokrijte s pokrovčkom.

Pomembne informacije

- Xoterna Breezhaler kapsule vedno shranjujte v pretisnem omotu in jih vzemite iz njega šele tik pred uporabo.
- Pri jemanju kapsule iz pretisnega omota je ne potiskajte skozi folijo.
- Kapsule ne smete pogoltniti.
- Kapsul Xoterna Breezhaler ne uporabljajte z nobenim drugim inhalatorjem.
- Inhalatorja Xoterna 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 Xoterna Breezhaler vsebuje:

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