

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enurev Breezhaler 44 mikrogram inhalationspulver, hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 63 mikrogram glykopyrtroniumbromid, vilket motsvarar 50 mikrogram glykopyrtronium.

Varje avgiven dos (den dos som lämnar inhalatorns munstycke) innehåller 55 mikrogram glykopyrtroniumbromid, vilket motsvarar 44 mikrogram glykopyrtronium.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje kapsel innehåller 23,6 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationspulver, hård kapsel (inhalationspulver).

Transparenta, orange kapslar, som innehåller ett vitt pulver, med "GPL50" tryckt i svart ovanför, och företagslogotypen (ℓ) tryckt i svart nedanför, ett svart streck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Enurev Breezhaler är indicerat som bronkvidgande underhållsbehandling för att lindra symtom hos vuxna patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är inhalation av innehållet i en kapsel en gång dagligen med Enurev Breezhaler inhalator.

Enurev Breezhaler bör administreras vid samma tidpunkt varje dag. Om en dos glöms bort, ska nästa dos tas så snart som möjligt. Patienterna ska informeras om att inte ta mer än en dos dagligen.

Särskilda populationer

Äldre population

Äldre patienter (75 år och äldre) kan använda rekommenderad dos av Enurev Breezhaler (se avsnitt 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning kan använda rekommenderad dos av Enurev Breezhaler. Patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning eller terminal, dialyskrävande njursvikt ska endast använda Enurev Breezhaler om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken, eftersom systemisk exponering för glykopyrtronium kan öka i denna population (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Glykopyrrolonium elimineras huvudsakligen via njurarna och därför förväntas ingen väsentligt ökad exponering hos patienter med nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Enurev Breezhaler för en pediatrik population (under 18 år) för indikationen KOL.

Administreringsätt

Endast för inhalation.

Kapslarna får endast administreras med Enurev Breezhaler inhalator (se avsnitt 6.6).

Kapslarna får endast tas ur blisterkartan precis före användning.

Kapslarna får inte sväljas.

Patienterna ska informeras om hur läkemedlet administreras korrekt. Patienter som inte upplever att andningen förbättras bör tillfrågas om de sväljer läkemedlet i stället för att inhalera det.

Anvisningar om användning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Ej för akut användning

Enurev Breezhaler är en långsiktig underhållsbehandling som tas en gång dagligen och är inte avsett för initial behandling av akuta episoder av bronkospasm, dvs som vid behovsmedicin.

Överkänslighet

Akuta överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter administrering av Enurev Breezhaler. Vid tecken på en allergisk reaktion, i synnerhet angioödem (svårighet att andas eller svälja, svullnad av tunga, läppar och ansikte), nässelutslag eller hudutslag, ska behandlingen omedelbart avbrytas och alternativ behandling ges.

Paradoxal bronkospasm

Paradoxal bronkospasm har inte observerats i kliniska studier med Enurev Breezhaler. Paradoxal bronkospasm har emellertid observerats med andra inhalationsbehandlingar och kan vara livshotande. Om detta inträffar ska behandlingen omedelbart sättas ut och alternativ behandling sättas in.

Antikolinerg effekt

Enurev Breezhaler ska användas med försiktighet till patienter med trångvinkelglaukom och urinretention.

Patienterna ska informeras om tecken och symtom på trångvinkelglaukom samt instrueras att sluta använda Enurev Breezhaler och omedelbart kontakta läkare vid något av dessa tecken eller symtom.

Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild eller måttlig njurfunktionsnedsättning sågs en måttlig genomsnittlig ökning av den totala systemiska exponeringen (AUC_{last}) på upp till 1,4 gånger och hos patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning eller terminal njursvikt på upp till 2,2 gånger. Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (skattad glomerulär filtrationshastighet under $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), inklusive patienter med terminal, dialyskrävande njursvikt, ska endast använda Enurev Breezhaler om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken (se avsnitt 5.2). Dessa patienter ska följas noga med avseende på potentiella biverkningar.

Patienter med anamnes på kardiovaskulär sjukdom

Patienter med instabil ischemisk hjärtsjukdom, vänsterkammarsvikt, tidigare hjärtinfarkt, arytmier (förutom kroniskt stabilt förmaksflimmer), anamnes på långt QT-syndrom eller de vars QTc-intervall (Fridericia-metoden) var förlängt ($>450 \text{ ms}$ för män eller $>470 \text{ ms}$ för kvinnor) exkluderades från kliniska prövningar, varför erfarenheten från dessa patientgrupper är begränsad. Enurev Breezhaler ska användas med försiktighet hos dessa patientgrupper.

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av Enurev Breezhaler med andra läkemedel som innehåller antikolinergika har inte studerats och rekommenderas därför inte.

Även om inga formella interaktionsstudier har utförts, så har samtidig användning av Enurev Breezhaler och andra läkemedel som ofta används vid behandling av KOL varit utan kliniska tecken på läkemedelsinteraktioner. Dessa läkemedel inkluderar symptomatiska bronkdilaterande, metylxantiner, orala och inhalede steroider.

Cimetidin, en hämmare av organisk katjontransport som anses bidra till den renala utsöndringen av glykopyrrolonium, ökade den totala exponeringen (AUC) för glykopyrrolonium med 22 % och minskade njurclearance med 23 % i en klinisk studie på friska frivilliga. Baserat på omfattningen av dessa förändringar förväntas ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion vid samtidig administrering av glykopyrrolonium och cimetidin eller andra hämmare av organisk katjontransport.

Samtidig administrering av glykopyrrolonium och oral inhalation av indakaterol, en β_2 -adrenerg agonist, påverkade inte farmakokinetiken för något av läkemedlen vid steady state för bägge aktiva substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av Enurev Breezhaler hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Glykopyrrolonium ska endast användas under graviditet om den förväntade nyttan för patienten överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om glykopyrroloniumbromid utsöndras i bröstmjolk. Glykopyrroloniumbromid (inklusive dess metaboliter) utsöndrades emellertid i mjölk hos digivande råttor (se avsnitt 5.3). Användning av glykopyrrolonium hos ammande kvinnor bör endast övervägas om den förväntade nyttan för kvinnan överväger den eventuella risken för spädbarnet (se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Reproduktionsstudier och andra data från djur tyder inte på någon påverkan på fertiliteten hos vare sig män eller kvinnor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Glykopyrronium har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste antikolinerga biverkningen var muntorrhet (2,4 %). Flertalet rapporter av muntorrhet ansågs vara relaterade till läkemedlet och var milda. Inget fall var av svår grad.

Säkerhetsprofilen karakteriseras vidare av andra symtom relaterade till de antikolinerga effekterna, däribland tecken på urinretention, som var mindre vanlig. Gastrointestinala biverkningar, däribland gastroenterit och dyspepsi, observerades också. Biverkningar relaterade till lokal tolerabilitet inkluderade halsirritation, nasofaryngit, rinit och sinuit.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

De biverkningar som rapporterades under de första sex månaderna i två poolade, pivotala, 6 respektive 12 månader långa studier i fas III, listas enligt MedDRAs organsystemklass (tabell 1). Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med den oftast förekommande biverkningen först. Biverkningarna anges inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom bygger frekvenskategorin för varje biverkning på följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar

Biverkningar	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer	
Nasofaryngit ¹⁾	Vanliga
Rinit	Mindre vanliga
Cystit	Mindre vanliga
Immunsystemet	
Överkänslighet	Mindre vanliga
Angioödem ²⁾	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	
Hyperglykemi	Mindre vanliga
Psykiska störningar	
Sömlöshet	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	
Huvudvärk ³⁾	Vanliga
Nedsatt känsel	Mindre vanliga
Hjärtat	
Förmaksflimmer	Mindre vanliga
Palpitationer	Mindre vanliga

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Täppta bihålor	Mindre vanliga
Produktiv hosta	Mindre vanliga
Halsirritation	Mindre vanliga
Näsblod	Mindre vanliga
Dysfoni ²⁾	Mindre vanliga
Paradoxal bronkospasm ²⁾	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	
Muntorrhet	Vanliga
Gastroenterit	Vanliga
Illamående ²⁾	Mindre vanliga
Kräkning ¹⁾²⁾	Mindre vanliga
Dyspepsi	Mindre vanliga
Karies	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	
Hudutslag	Mindre vanliga
Pruritus ²⁾	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Muskuloskeletal smärta ¹⁾²⁾	Vanliga
Smärta i extremiteter	Mindre vanliga
Muskuloskeletal bröstsmärta	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	
Urinvägsinfektion ³⁾	Vanliga
Dysuri	Mindre vanliga
Urinretention	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Trötthet	Mindre vanliga
Asteni	Mindre vanliga

1) Endast i 12-månadersdatabasen var detta vanligare för glykopyrronium än placebo.

2) Rapporter har inkommit efter försäljningsgodkännande i samband med användning av Enurev Breezhaler. Dessa rapporteras frivilligt från en population av okänd storlek och det går därför inte att med säkerhet beräkna frekvensen eller att fastställa ett orsakssamband till läkemedelsexponeringen. Frekvensen är därför beräknad från kliniska prövningar.

3) Endast hos äldre >75 år sågs detta oftare för glykopyrronium än placebo.

Beskrivning av vissa biverkningar

I den sammanslagna 6-månadersdatabasen var förekomsten av biverkningar för Enurev Breezhaler respektive placebo följande: muntorrhet 2,2 % mot 1,1 %, insomni 1,0 % mot 0,8 % och gastroenterit 1,4 % mot 0,9 %.

Muntorrhet rapporterades främst under de första 4 behandlingsveckorna, med en medianduration på 4 veckor hos majoriteten av patienterna. I 40 % av fallen kvarstod emellertid symtomen under hela 6-månadersperioden. Inga nya fall av muntorrhet rapporterades under månad 7-12.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Höga doser av glykopyrrolonium kan leda till antikolinerga symtom, för vilka symtomatisk behandling kan vara indicerat.

Akut intoxication på grund av oavsiktligt oralt intag av Enurev Breezhaler kapslar är osannolikt med tanke på den låga orala biotillgängligheten (cirka 5 %).

Efter intravenös administrering av 150 mikrogram glykopyrroloniumbromid (motsvarande 120 mikrogram glykopyrrolonium) hos friska frivilliga var maximala plasmanivåer och total systemisk exponering cirka 50 respektive 6 gånger högre än vad som uppnås vid steady state med rekommenderad dos (44 mikrogram en gång dagligen) av Enurev Breezhaler och tolererades väl.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, antikolinergika, ATC-kod: R03BB06

Verkningsmekanism

Glykopyrrolonium är en långverkande muskarinreceptorantagonist (antikolinergikum) för inhalation och bronkvidgande underhållsbehandling av KOL, vilken administreras en gång dagligen. Parasympatiska nerver är den huvudsakliga neurala reaktionsvägen för bronkkonstriktion i luftvägarna och kolinerg tonus är den viktigaste reversibla komponenten i luftvägsobstruktion vid KOL. Glykopyrrolonium verkar genom att blockera acetylkolins bronksammandragande effekt på luftvägarnas glatta muskelceller, vilket därmed vidgar luftvägarna.

Glykopyrroloniumbromid är en antagonist med hög affinitet till muskarinreceptorer. I studier med radioligandbindning påvisades en mer än 4 gånger högre selektivitet för humana M3-receptorer än för humana M2-receptorer. Den har en snabbt insättande effekt, vilket framgår av observerade receptorassociations-/dissociationskinetiska parametrar och tiden från inhalation till effekt i kliniska studier.

Den långvariga effekten kan delvis bero på att koncentrationen av aktiv substans upprätthålls i lungan, vilket återspeglas av glykopyrroloniums långa terminala halveringstid i eliminationsfasen efter inhalation med Enurev Breezhaler inhalator, något som skiljer sig från halveringstiden efter intravenös administrering (se avsnitt 5.2).

Farmakodynamisk effekt

Det kliniska utvecklingsprogrammet inkluderade två fas III-studier, en 6-månaders placebokontrollerad studie och en 12-månadersstudie med placebo och aktiv kontroll (öppet tiotropium 18 mikrogram dagligen), vilka båda utfördes på patienter med klinisk KOL-diagnos av måttlig till svår karaktär.

Effekter på lungfunktionen

Enurev Breezhaler, 44 mikrogram en gång dagligen, gav genomgående en statistiskt signifikant förbättrad lungfunktion (forcerad expiratorisk volym under en sekund, FEV₁, forcerad vitalkapacitet, FVC, och inspiratorisk kapacitet, IC) i ett antal kliniska studier. I fas III-studierna sågs en bronkvidgande effekt inom 5 minuter efter den första dosen, vilken kvarstod under doseringsintervallet på 24 timmar från den första dosen. Den bronkvidgande effekten försvagades inte över tid i 6- och 12-månadersstudierna. Effektens omfattning berodde på graden av reversibilitet av obstruktiviteten vid studiestart (testad genom administrering av en kortverkande bronkdilaterande muskarinantagonist). Patienter med den lägsta graden av reversibilitet vid studiestart (<5 %) uppvisade i allmänhet en lägre bronkdilaterande effekt än patienter med en högre grad av reversibilitet vid studiestart (≥5 %). Efter 12 veckor med Enurev Breezhaler (primärt effektmått) ökade dalvärdet av FEV₁ med 72 ml hos patienter med den lägsta graden av reversibilitet (<5 %) och med 113 ml hos patienter med en högre grad av reversibilitet vid studiestart (≥5 %) jämfört med placebo (båda p<0,05).

I 6-månadersstudien med Enurev Breezhaler ökade FEV₁ efter den första dosen med 93 ml inom 5 minuter och 144 ml inom 15 minuter från dosering, jämfört med placebo (båda p<0,001). I 12-månadersstudien ökade FEV₁ med 87 ml efter 5 minuter och 143 ml efter 15 minuter (båda p<0,001). I 12-månadersstudien gav Enurev Breezhaler en statistiskt signifikant ökad FEV₁, jämfört med tiotropium under de första 4 timmarna efter dosering dag 1 och vecka 26, och numeriskt högre FEV₁-värden än tiotropium under de första 4 timmarna efter dosering vecka 12 och vecka 52.

De FEV₁-värden som uppmättes i slutet av doseringsintervallet (24 timmar efter dosering) var jämförbara för den första dosen och efter 1 års dosering. Efter 12 veckor (primärt effektmått) ökade Enurev Breezhaler dalvärdet för FEV₁ med 108 ml i 6-månadersstudien och 97 ml i 12-månadersstudien, jämfört med placebo (båda p<0,001). I 12-månadersstudien ökade FEV₁ med 83 ml för tiotropium, jämfört med placebo (p<0,001).

Effekter på symtom

Enligt utvärdering med Transitional Dyspnoea Index (TDI) minskade andfåddhet statistiskt signifikant med Enurev Breezhaler, 44 mikrogram en gång dagligen. En sammanslagen analys av de pivotala 6- och 12-månadersstudierna, visade att en statistiskt signifikant större andel av de patienter som fick Enurev Breezhaler svarade med minst 1 poängs förbättring av TDI focal score vecka 26 jämfört med placebo (58,4 % respektive 46,4 %, p<0,001). Dessa fynd var jämförbara med dem som sågs hos patienter som fick tiotropium, av vilka 53,4 % svarade med minst 1 poängs förbättring (p=0,009 jämfört med placebo).

Enurev Breezhaler, en gång dagligen, har också visat statistiskt signifikant effekt på den hälsorelaterade livskvaliteten mätt med St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). En sammanslagen analys av de pivotala 6- och 12-månadersstudierna, visade att en statistiskt signifikant större andel av patienterna som fick Enurev Breezhaler, jämfört med placebo, svarade med en förbättring på minst 4 SGRQ-poäng vecka 26 (57,8 % respektive 47,6 %, p<0,001). Av de patienter som fick tiotropium svarade 61,0 % med en förbättring på minst 4 SGRQ-poäng (p=0,004 jämfört med placebo).

Effekter på KOL-exacerbationer

Information om KOL-exacerbationer samlades in i de pivotala studierna om 6 respektive 12 månader. I båda studierna minskade andelen patienter med måttlig eller svår exacerbation (vilket per definition innebar att behandling med orala kortikosteroider och/eller antibiotika eller sjukhusinläggning krävdes). I 6-månadersstudien var andelen patienter med måttlig eller svår exacerbation 17,5 % för Enurev Breezhaler och 24,2 % för placebo (hazard ratio: 0,69, $p=0,023$) och i 12-månadersstudien 32,8 % för Enurev Breezhaler och 40,2 % för placebo (hazard ratio: 0,66, $p=0,001$). En sammanslagen analys av de första 6 behandlingsmånaderna i 6- och 12-månadersstudierna visade att Enurev Breezhaler, jämfört med placebo, statistiskt signifikant förlängde tiden till den första medelsvåra eller svåra exacerbationen och minskade frekvensen medelsvåra eller svåra exacerbationer (0,53 exacerbationer/år mot 0,77 exacerbationer/år, $p<0,001$). Den sammanslagna analysen visade också att färre patienter i Enurev Breezhaler-gruppen än i placebogruppen fick en exacerbation som krävde sjukhusvård (1,7 % mot 4,2 %, $p=0,003$).

Andra effekter

I 6- respektive 12-månadersstudien minskade Enurev Breezhaler en gång dagligen användningen av vidbehovsmedicin (salbutamol) statistiskt signifikant med 0,46 puffar per dag ($p=0,005$) under 26 veckor och med 0,37 puffar per dag ($p=0,039$) under 52 veckor, jämfört med placebo.

I en 3-veckors studie där ansträngningstoleransen testades med cykelergometer vid submaximal (80 %) belastning (submaximalt ansträngningstoleranstest) minskade Enurev Breezhaler, doserat på morgonen, dynamisk hyperinflation och förlängde tiden under vilken ansträngning kunde upprätthållas, från den första dosen och framåt. På den första behandlingsdagen förbättrades den inspiratoriska kapaciteten med 230 ml och ansträngningstiden förbättrades med 43 sekunder (en ökning med 10 %) jämfört med placebo. Efter tre veckors behandling var förbättringen av inspiratorisk kapacitet jämförbar med den förbättring som uppnåddes den första dagen (200 ml) med Enurev Breezhaler, men ansträngningstiden hade emellertid ökat med 89 sekunder jämfört med placebo (en ökning med 21 %). Enurev Breezhaler minskade dyspné och besvär i benen under ansträngning, enligt Borg-skalorna. Enurev Breezhaler minskade också dyspné i vila, enligt Transitional Dyspnoea Index.

Sekundära farmakodynamiska effekter

Efter dosering av upp till 176 mikrogram Enurev Breezhaler observerades ingen förändring i genomsnittlig hjärtfrekvens eller QTc-intervall hos patienter med KOL. I en noggrann QT-studie på 73 friska frivilliga med inhalation av en engångsdos på 352 mikrogram glykopyrronium (8 gånger den terapeutiska dosen) förlängdes inte QTc-intervallet, men hjärtfrekvensen minskade något jämfört med placebo (maximal effekt -5,9 slag/minut; genomsnittlig effekt över 24 timmar -2,8 slag/minut). Effekten på hjärtfrekvensen och QTc-intervallet efter intravenös administrering av 150 mikrogram glykopyrroniumbromid (motsvarande 120 mikrogram glykopyrronium) undersöktes hos unga friska studiedeltagare. Den maximala exponering (C_{max}) som uppnåddes var cirka 50 gånger högre än steady state-exponeringen efter inhalation av 44 mikrogram glykopyrronium och resulterade inte i takykardi eller QTc-förlängning. En svag minskning av hjärtfrekvensen observerades (genomsnittlig skillnad över 24 timmar -2 slag/minut jämfört med placebo), vilket är en känd effekt av låg exponering för antikolinerga substanser hos unga friska.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Enurev Breezhaler, för alla grupper av den pediatrika populationen för KOL (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral inhalation med användning av EnurevBreezhaler inhalator absorberades glykopyrronium snabbt och maximala plasmanivåer uppnåddes 5 minuter efter dosering.

Den absoluta biotillgängligheten av glykopyrronium, via inhalation med Enurev Breezhaler inhalator, beräknades till cirka 45 % av avgiven dos. Cirka 90 % av den systemiska exponeringen efter inhalation kom från absorption i lungan och 10 % från absorption i magtarmkanalen.

Hos patienter med KOL uppnåddes farmakokinetisk steady state för glykopyrronium inom en vecka från behandlingsstart. Genomsnittliga högsta och lägsta plasmakoncentrationer av glykopyrronium, vid steady state med en daglig dos på 44 mikrogram, var 166 pikogram/ml respektive 8 pikogram/ml. Vid steady state var exponeringen för glykopyrronium (AUC för doseringsintervallet på 24 timmar) cirka 1,4-1,7 gånger högre än efter den första dosen.

Distribution

Efter intravenös dosering var distributionsvolymen av glykopyrronium i steady state 83 liter. I terminalfasen var distributionsvolymen 376 liter. Efter inhalation var den skenbara distributionsvolymen i terminalfasen nästan 20 gånger högre, vilket återspeglar den mycket långsammare elimineringen efter inhalation. *In vitro* var glykopyrroniums bindning till humana plasmaproteiner 38-41 % vid koncentrationer på 1-10 nanogram/ml.

Metabolism

Metabolismstudier *in vitro* visade att de metabola vägarna för glykopyrroniumbromid är desamma hos djur och människa. Hydroxylering, som gav en rad mono- och bishydroxylerade metaboliter, och direkt hydrolys, som ledde till bildning av ett karboxylsyra-derivat (M9), observerades. *In vivo* bildas M9 från den nedsvulda dosfraktionen av inhalerad glykopyrroniumbromid. Glukuronid- och/eller sulfatkonjugat av glykopyrronium återfanns i urinen hos människa efter upprepad inhalation och stod för cirka 3 % av dosen.

Flera CYP-isoenzymer bidrar till den oxidativa metabolismen av glykopyrronium. Hämmning eller induktion av metabolismen av glykopyrronium leder troligen inte till någon relevant förändring av systemisk exponering för den aktiva substansen.

Inhibitionsstudier *in vitro* visade att glykopyrroniumbromid inte har någon relevant kapacitet att hämma CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4/5, effluxtransportörerna MDR1, MRP2 och MXR eller upptagstransportörerna OCT1 och OCT2.

Enzyminduktionsstudier *in vitro* tydde inte på någon kliniskt relevant induktion av glykopyrroniumbromid på cytokrom P450-isozymerna, på UGT1A1 eller transportörerna MDR1 och MRP2.

Eliminering

Efter intravenös administrering av [³H]-märkt glykopyrroniumbromid till människa uppgick den genomsnittliga utsöndringen av radioaktivitet via urinen under 48 timmar till 85 % av dosen. Ytterligare 5 % återfanns i gallan.

Renal eliminering av modersubstansen står för cirka 60-70 % av totalt clearance av systemiskt tillgängligt glykopyrronium, medan icke-renalt clearance står för cirka 30-40 %. Biliärt clearance bidrar till icke-renalt clearance, men merparten av icke-renalt clearance anses bero på metabolism.

Genomsnittligt renalt clearance av glykopyrronium efter inhalation låg i intervallet 14,4-24,4 liter/tim. Aktiv tubulär utsöndring bidrar till den renala elimineringen av glykopyrronium. Upp till 23 % av den avgivna dosen återfanns som modersubstans i urinen.

Plasmakoncentrationen av glykopyrronium sjönk flerfasigt. Den genomsnittliga terminala halveringstiden i eliminationsfasen var mycket längre efter inhalation (33-57 timmar) än efter intravenös (6,2 timmar) och oral (2,8 timmar) administrering. Elimineringsmönstret tyder på ihållande absorption i lungorna och/eller överföring av glykopyrronium till den systemiska cirkulationen vid, och mer än 24 timmar efter, inhalation.

Linjäritet/icke-linjäritet

Hos patienter med KOL ökade både systemisk exponering och total utsöndring av glykopyrronium i urinen vid farmakokinetisk steady state ungefär dosproportionellt inom dosintervallet 44 till 176 mikrogram.

Särskilda populationer

En populationsfarmakokinetisk analys av data för KOL-patienter identifierade kroppsvikt och ålder som faktorer som bidrar till skillnader i den systemiska exponeringen mellan patienter. Enurev Breezhaler 44 mikrogram en gång dagligen kan användas riskfritt till alla ålders- och kroppsviktsgrupper.

Kön, rökstatus och utgångsvärdet av FEV₁ hade ingen synbar effekt på systemisk exponering.

Det fanns inga stora skillnader i total systemisk exponering (AUC) mellan japanska och kaukasiska studiedeltagare efter inhalation av glykopyrroniumbromid. För personer med annat etniskt ursprung är tillgängliga data otillräckliga.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Inga kliniska studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Glykopyrronium elimineras huvudsakligen från den systemiska cirkulationen genom renal utsöndring. Minskad levermetabolism av glykopyrronium anses inte leda till någon kliniskt relevant ökad systemisk exponering.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Njurfunktionsnedsättning påverkar den systemiska exponeringen för glykopyrroniumbromid. Hos patienter med mild eller måttlig njurfunktionsnedsättning sågs en måttlig genomsnittlig ökning av den totala systemiska exponeringen (AUC_{last}) på upp till 1,4 gånger och hos patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning eller terminal njursvikt på upp till 2,2 gånger. KOL-patienter med mild eller måttlig njurfunktionsnedsättning (skattad glomerulär filtrationshastighet, eGFR ≥30 ml/min/1,73 m²) kan använda rekommenderad dos av Enurev Breezhaler. Patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning (skattad glomerulär filtrationshastighet under 30 ml/min/1,73 m²), inklusive patienter med terminal, dialyskrävande njursvikt, ska endast använda Enurev Breezhaler om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken (se avsnitt 4.4)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Effekter som kan hänföras till glykopyrroniumbromids muskarinreceptorantagonistiska egenskaper inkluderade mild till måttlig ökning av hjärtfrekvensen hos hund, linsgrumling hos råtta och reversibla förändringar associerade med minskad körtelsekretion hos råtta och hund. Mild irritation eller adaptiva förändringar i andningsvägarna sågs hos råtta. Alla dessa fynd uppträdde vid exponeringar som var tillräckligt mycket högre än dem som förutses hos människa.

Glykopyrronium var inte teratogent hos råtta eller kanin efter inhalation. Fertilitet och pre- och postnatal utveckling påverkades inte hos råtta. Glykopyrroniumbromid och dess metaboliter passerar inte placenta i någon väsentlig grad hos dräktiga råttor, kaniner eller hundar. Glykopyrroniumbromid (inklusive dess metaboliter) utsöndrades i mjölk hos digivande råttor och uppnådde där koncentrationer som var upp till 10 gånger högre än i honans blod.

Studier av glykopyrroniumbromid på gentoxicitet visade ingen mutagen eller klastogen risk. Karcinogenicitetsstudier, oral administrering hos transgena möss och inhalation hos råttor, visade inga tecken på karcinogenicitet vid systemisk exponering (AUC) som hos möss var cirka 53 gånger och hos råttor 75 gånger högre än den exponering som uppnås med den högsta rekommenderade dosen på 44 mikrogram en gång dagligen till människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Kassera varje inhalator efter att alla kapslarna i förpackningen har använts.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Kapslarna måste alltid förvaras i blisterkartan. Fuktkänsligt. Kapslarna får endast tas ur blisterkartan precis före användning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Enurev Breezhaler är en inhalator för engångsdoser. Själva inhalatorn och dess lock är tillverkade av akrylnitrilbutadienstyren, tryckknapparna är tillverkade av metylmetaakrylat akrylnitrilbutadienstyren. Nålar och fjädrar är tillverkade av rostfritt stål. Varje blister innehåller antingen 6 eller 10 hårda kapslar.

PA/Alu/PVC – Alu perforerat endosblister

Förpackning innehållande 6x1, 10x1, 12x1 eller 30x1 hårda kapslar och en inhalator.

Flerpack innehållande 90 (3 förpackningar med 30x1) hårda kapslar och 3 inhalatorer.

Flerpack innehållande 96 (4 förpackningar med 24x1) hårda kapslar och 4 inhalatorer.

Flerpack innehållande 150 (15 förpackningar med 10x1) hårda kapslar och 15 inhalatorer.

Flerpack innehållande 150 (25 förpackningar med 6x1) hårda kapslar och 25 inhalatorer.

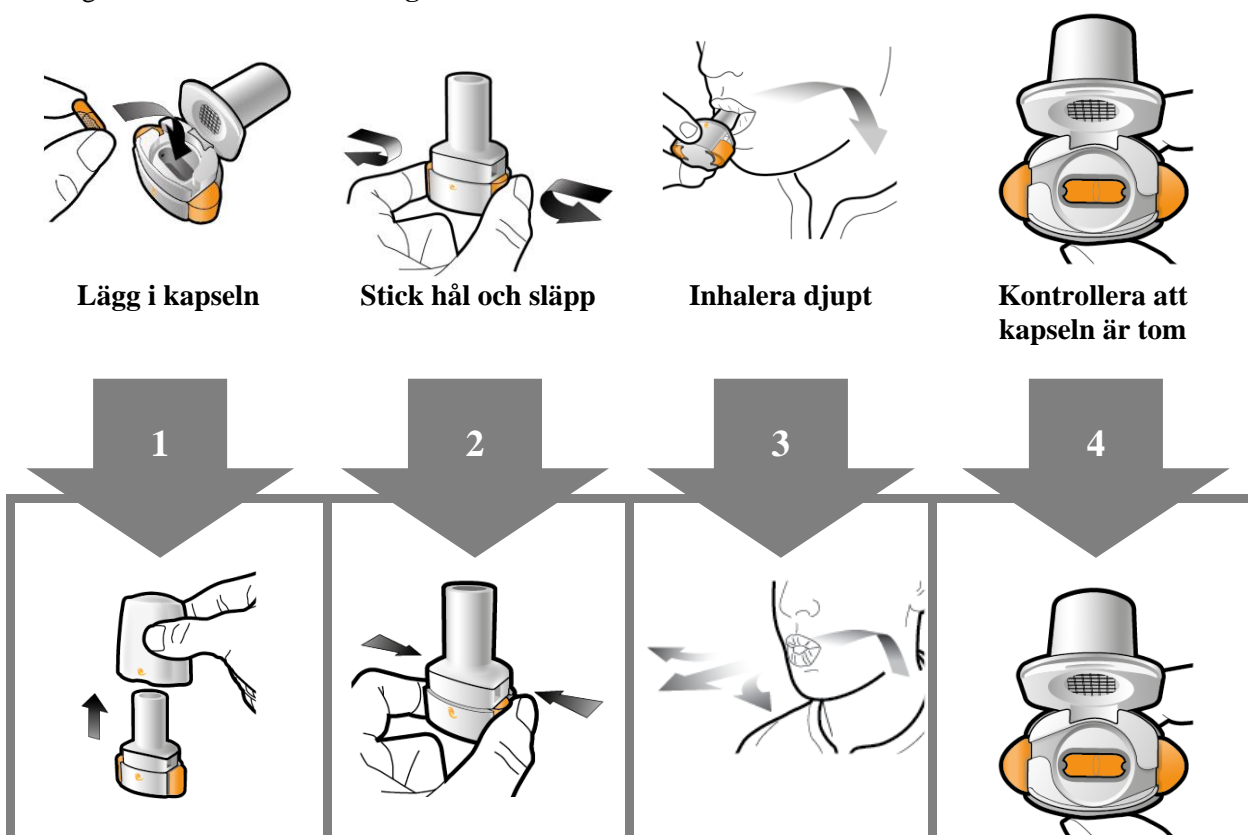
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

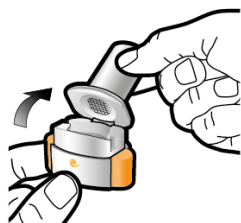
Inhalatorn som medföljer varje nytt recept ska användas. Kassera varje inhalator efter att alla kapslarna i förpackningen har använts.

Anvisningar för användning och hantering

Läs igenom hela **bruksanvisningen** innan Enurev Breezhaler används.



Steg 1a:
Ta av locket

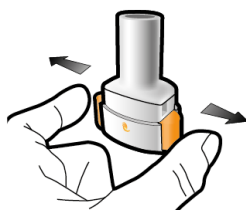


Steg 1b:
Öppna inhalatorn



Steg 1c:
Ta ut en kapsel
Skilj ett blister från blisterkartan.
Dra av skyddsfolien och ta ut kapseln.
Tryck inte kapseln genom folien.
Svälj inte kapseln.

Steg 2a:
Stick hål på kapseln en gång
Håll inhalatorn upprätt.
Stick hål på kapseln genom att med en stadig rörelse pressa in de båda knapparna på inhalatorns sidor samtidigt.
Du ska höra ett klickljud när det går hål på kapseln.
Stick bara hål på kapseln en gång.



Steg 2b:
Släpp sidoknapparna

Steg 3a:
Andas ut helt
Blås inte ut i inhalatorn.



Steg 3b:
Inhalera läkemedlet med ett djupt andetag
Håll inhalatorn så som visas på bilden.
Placera munstycket i munnen. Slut läpparna ordentligt runt munstycket.
Tryck inte in sidoknapparna.
Andas in snabbt och så djupt du kan.
Under inhalationen kommer du att höra ett surrande ljud.
Eventuellt känns smaken av läkemedlet när du inhalerar.



Steg 3c:
Håll andan
Håll andan i upp till 5 sekunder.

Kontrollera att kapseln är tom

Öppna inhalatorn för att se om det finns pulver kvar i kapseln.

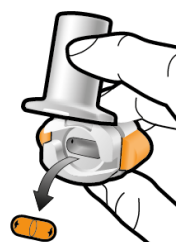
Om pulver finns kvar i kapseln:

- Stäng inhalatorn.
- Upprepa steg 3a till 3c.



Kvarvarande pulver

Tom



Ta ut den tomma kapseln
Kasta den tomma kapseln i hushållssoporna.
Stäng inhalatorn och sätt på locket.



Steg 1d:

Lägg i kapseln

Lägg inte kapseln direkt i munstycket.



Steg 1e:

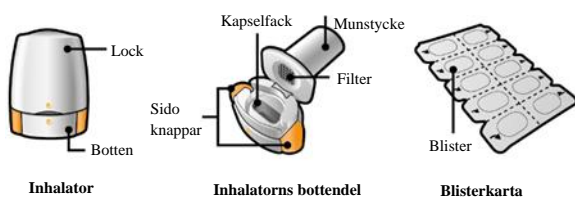
Stäng inhalatorn

Viktig information

- Enurev Breezhaler kapslar ska alltid förvaras i blistret och endast tas ut ur blistret precis före användning.
- Tryck inte kapseln genom folien för att ta ut den ur blistret.
- Svälj inte kapseln.
- Använd inte Enurev Breezhaler kapslar med någon annan inhalator.
- Använd inte Enurev Breezhaler inhalator för att ta något annat läkemedel i form av en kapsel.
- Stoppa aldrig kapseln i munnen eller i inhalatorns munstycke.
- Tryck inte in sidoknapparna mer än en gång.
- Blås inte ut i munstycket.
- Tryck inte in sidoknapparna medan du andas in genom munstycket.
- Ta inte i kapslarna med fuktiga händer.
- Tvätta aldrig inhalatorn med vatten.

En Enurev Breezhaler-förpackning innehåller:

- en Enurev Breezhaler inhalator
- ett eller flera blister med antingen 6 eller 10 Seebri Breezhaler kapslar som ska användas med inhalatorn.



Vanliga frågor

Varför hördes inget ljud från inhalatorn när jag inhalerade?

Kapseln kan ha fastnat i kapselacket. Om detta händer kan du försiktigt lossa kapseln genom att knacka på botten av inhalatorn. Inhalera läkemedlet igen genom att upprepa steg 3a till 3c.

Vad ska jag göra om det är pulver kvar i kapseln?

Du har inte fått i dig tillräcklig mängd av läkemedlet. Stäng inhalatorn och upprepa steg 3a till 3c.

Jag hostade efter inhalation, gör det något?

Detta kan inträffa. Så länge kapseln är tom har du fått i dig tillräckligt med läkemedel.

Jag kände en liten bit av kapseln på tungan, gör det något?

Detta kan hända. Det är inte skadligt. Risken för att kapseln krossas ökar om du sticker hål på kapseln mer än en gång.

Rengöring av inhalatorn

Torka munstyckets insida och utsida med en ren, torr och luddfri trasa så att eventuellt pulver avlägsnas. Håll inhalatorn torr.

Tvätta aldrig inhalatorn med vatten.

Kassering av inhalatorn efter användning

Inhalatorn i varje förpackning ska kasseras efter att alla kapslar i förpackningen har använts. Fråga apotekspersonal hur man kasserar läkemedel och inhalatorer som inte längre används.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/789/001-008

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 28 september 2012
Datum för förnyat godkännande: 13 juli 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Enurev Breezhaler 44 mikrogram inhalationspulver, hårda kapslar
glykopyrronium (som glykopyrroniumbromid)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 50 mikrogram glykopyrronium. Avgiven mängd glykopyrronium är 44 mikrogram.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: laktos och magnesiumstearat.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, hård kapsel

6 x 1 kapslar + 1 inhalator
10 x 1 kapslar + 1 inhalator
12 x 1 kapslar + 1 inhalator
30 x 1 kapslar + 1 inhalator

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för användning med den inhalator som medföljer förpackningen.

Svälj inte kapslarna.

Läs bipacksedeln före användning.

Användning för inhalation

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Inhalatorn i varje förpackning ska kasseras efter att alla kapslarna i förpackningen har använts.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.

Förvara kapslarna i blisterkartan. Fuktkänsligt. Får endast tas ur blisterkartan precis före användning.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/789/001	6 kapslar + 1 inhalator
EU/1/12/789/002	12 kapslar + 1 inhalator
EU/1/12/789/007	10 kapslar + 1 inhalator
EU/1/12/789/003	30 kapslar + 1 inhalator

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Enurev Breezhaler

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL FLERPACK (MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Enurev Breezhaler 44 mikrogram inhalationspulver, hårda kapslar
glykopyrtronium (som glykopyrtroniumbromid)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 50 mikrogram glykopyrtronium. Avgiven mängd glykopyrtronium är 44 mikrogram.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: laktos och magnesiumstearat.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, hård kapsel

Flerpack: 90 (3 förpackningar med 30 x 1) kapslar + 3 inhalatorer.
Flerpack: 96 (4 förpackningar med 24 x 1) kapslar + 4 inhalatorer.
Flerpack: 150 (15 förpackningar med 10 x 1) kapslar + 15 inhalatorer.
Flerpack: 150 (25 förpackningar med 6 x 1) kapslar + 25 inhalatorer.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för användning med den inhalator som medföljer förpackningen.
Svälj inte kapslarna.
Läs bipacksedeln före användning.
Användning för inhalation

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Inhalatorn i varje förpackning ska kasseras efter att alla kapslarna i förpackningen har använts.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.

Förvara kapslarna i blisterkartan. Fuktkänsligt. Får endast tas ur blisterkartan precis före användning.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/789/004	Flerpack bestående av 3 förpackningar (30 kapslar + 1 inhalator).
EU/1/12/789/005	Flerpack bestående av 4 förpackningar (24 kapslar + 1 inhalator).
EU/1/12/789/008	Flerpack bestående av 15 förpackningar (10 kapslar + 1 inhalator).
EU/1/12/789/006	Flerpack bestående av 25 förpackningar (6 kapslar + 1 inhalator).

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Enurev Breezhaler

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG TILL FLERPACK (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Enurev Breezhaler 44 mikrogram inhalationspulver, hårda kapslar
glykopyrronium (som glykopyrroniumbromid)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 50 mikrogram glykopyrronium. Avgiven mängd glykopyrronium är 44 mikrogram.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: laktos och magnesiumstearat.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, hård kapsel

30 x 1 kapslar + 1 inhalator. Del av flerpack. Får inte säljas separat.
24 x 1 kapslar + 1 inhalator. Del av flerpack. Får inte säljas separat.
10 x 1 kapslar + 1 inhalator. Del av flerpack. Får inte säljas separat.
6 x 1 kapslar + 1 inhalator. Del av flerpack. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för användning med den inhalator som medföljer förpackningen.

Svälj inte kapslarna.

Läs bipacksedeln före användning.

Användning för inhalation

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Inhalatorn i varje förpackning ska kasseras efter att alla kapslarna i förpackningen har använts.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.

Förvara kapslarna i blisterkartan. Fuktkänsligt. Får endast tas ur blisterkartan precis före användning.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/789/004	Flerpack bestående av 3 förpackningar (30 kapslar + 1 inhalator).
EU/1/12/789/005	Flerpack bestående av 4 förpackningar (24 kapslar + 1 inhalator).
EU/1/12/789/008	Flerpack bestående av 15 förpackningar (10 kapslar + 1 inhalator).
EU/1/12/789/006	Flerpack bestående av 25 förpackningar (6 kapslar + 1 inhalator).

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Enurev Breezhaler

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**INNERLOCK PÅ YTTERKARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING OCH PÅ
INNERKARTONG TILL FLERPACK**

1. ÖVRIGT

- 1 Lägga i kapseln
- 2 Stick hål och släpp
- 3 Inhalera djupt
- 4 Kontrollera att kapseln är tom

Läs bipacksedeln före användning.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enurev Breezhaler 44 mikrog inhalationspulver
glykopyrronium

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Endast för inhalation.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Enurev Breezhaler 44 mikrogram inhalationspulver, hårda kapslar glykopyrronium (som glykopyrroniumbromid)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Enurev Breezhaler är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Enurev Breezhaler
3. Hur du använder Enurev Breezhaler
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Enurev Breezhaler ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Enurev Breezhaler är och vad det används för

Vad Enurev Breezhaler är

Detta läkemedel innehåller den aktiva substansen glykopyrroniumbromid. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas bronkvidgande medel.

Vad Enurev Breezhaler används för

Detta läkemedel används för att underlätta andningen hos vuxna patienter som har andningssvårigheter på grund av en sjukdom som kallas kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Vid KOL dras musklerna runt luftvägarna samman. Därmed blir det svårt att andas. Detta läkemedel förhindrar sammandragningen av musklerna runt luftvägarna och det blir då lättare för luften att passera lungorna.

Om du använder detta läkemedel en gång dagligen, kommer det att bidra till att minska den påverkan som KOL har på ditt dagliga liv.

2. Vad du behöver veta innan du använder Enurev Breezhaler

Använd inte Enurev Breezhaler

- om du är allergisk mot glykopyrroniumbromid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Enurev Breezhaler om något av följande stämmer in på dig:

- du har njurbesvär
- du har en ögonsjukdom som kallas trångvinkelglaukom
- du har svårt att urinera.

Under behandling med Enurev Breezhaler, sluta ta detta läkemedel och tala omedelbart om för läkare:

- Om du upplever trånghet i bröstet, hosta, väsande andning eller andfåddhet strax efter att du har inhalerat Enurev Breezhaler (tecken på bronkospasm).
- Om du får andnings- eller sväljsvårigheter, svullnad av tunga, läppar eller ansikte, hudutslag, klåda och nässelutslag (tecken på allergisk reaktion).
- Om du får ont eller upplever obehag i ögonen, tillfällig dimsyn, halofenomen (färgade ringar runt lampor) eller färgade synfenomen i samband med röda ögon. Detta kan vara tecken på akut trångvinkelglaukom.

Enurev Breezhaler används som underhållsbehandling för KOL. Använd inte detta läkemedel för att behandla en plötslig attack av andnöd eller väsande andning.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Enurev Breezhaler

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar läkemedel som liknar Enurev Breezhaler och som används mot lungsjukdomen, t ex ipratropium, oxitropium eller tiotropium (så kallade antikolinergika).

Inga specifika biverkningar har rapporterats när Enurev Breezhaler har använts tillsammans med andra läkemedel som används vid behandling av KOL, såsom luftrörsvidgande inhalatorer (t.ex. salbutamol), metylxantiner (t.ex. teofyllin) och/eller orala och inhalerade steroider (t ex prednisolon).

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det finns inga data från användning av detta läkemedel hos gravida kvinnor och det är inte känt om den aktiva substansen i detta läkemedel passerar över till bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte troligt att detta läkemedel påverkar din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

Enurev Breezhaler innehåller laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du använder Enurev Breezhaler

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket Enurev Breezhaler du ska använda

Vanlig dos är inhalation av innehållet i en kapsel om dagen.

Du behöver bara inhalera en gång dagligen eftersom effekten av detta läkemedel varar i 24 timmar.

Använd inte mer än vad läkaren ordinerar.

Äldre

Om du är 75 år eller äldre kan du använda samma dos av detta läkemedel som rekommenderas för vuxna.

När du ska inhalera Enurev Breezhaler

Använd detta läkemedel vid samma tidpunkt varje dag. Då blir det också lättare att komma ihåg att använda läkemedlet.

Du kan inhalera detta läkemedel när som helst före eller efter intag av mat eller dryck.

Hur du inhalerar Enurev Breezhaler

- Den här förpackningen innehåller en inhalator och kapslar (i blister) som innehåller läkemedlet i form av inhalationspulver. Använd endast kapslarna med den inhalator som medföljer förpackningen (Enurev Breezhaler inhalator). Kapslarna ska vara kvar i blistret tills du ska använda dem.
- Tryck inte kapseln genom folien.
- När du påbörjar en ny förpackning ska du använda den nya Enurev Breezhaler inhalator som medföljer förpackningen.
- Inhalatorn i varje förpackning ska kastas efter att alla kapslarna i förpackningen har använts.
- Svälj inte kapslarna.
- Läs anvisningarna i slutet av den här bipacksedeln för få mer information om hur du använder inhalatorn.

Om du har tagit för stor mängd av Enurev Breezhaler

Om du har inhalerat för mycket av detta läkemedel eller om någon annan använder dina kapslar av misstag, tala omedelbart om det för läkare eller uppsök närmaste akutmottagning. Visa förpackningen med Enurev Breezhaler. Läkarvård kan behövas.

Om du har glömt att använda Enurev Breezhaler

Om du glömmet att inhalera en dos, ta den så snart som möjligt, men ta inte två doser samma dag. Ta sedan nästa dos som vanligt.

Hur länge du ska fortsätta behandlingen med Enurev Breezhaler

- Fortsätt att använda detta läkemedel så länge läkaren ordinerar det.
- KOL är en kronisk sjukdom och du ska använda detta läkemedel varje dag, inte bara när du har andningsbesvär eller andra symtom på KOL.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du undrar hur länge du ska fortsätta behandlingen med detta läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Några biverkningar kan vara allvarliga, men är mindre vanliga

(kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- oregelbunden hjärtrytm
- höga blodsockernivåer (hyperglykemi: typiska symtom är ökad törst eller hunger och frekvent urinering)
- hudutslag, klåda, nässelutslag, andnings- eller sväljsvårigheter, yrsel (möjliga tecken på en allergisk reaktion)
- svullnad framför allt av tunga, läppar, ansikte eller svalg (möjliga tecken på angioödem).

Om du får någon av dessa biverkningar, tala med din läkare omedelbart.

Några biverkningar kan vara allvarliga, men har ingen känd frekvens

(frekvensen kan inte beräknas utifrån tillgängliga uppgifter)

- andningssvårigheter med väsende andning eller hosta (tecken på paradoxal bronkospasm)

Några biverkningar är vanliga

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- muntorrhet
- sömnsvårigheter
- rinnande eller täppt näsa, nysningar, halsont
- diarré eller buksmärta
- muskelsmärta.

Några biverkningar är mindre vanliga

(kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- svårigheter och smärta vid urinering
- smärtsamma och täta urineringar
- hjärklappning
- hudutslag
- domningar
- slemmig hosta
- karies
- tryck eller smärta under ögonen eller i pannan
- näsblod
- smärta i armar eller ben
- smärta i muskler, skelett eller leder i bröstet
- magbesvär efter måltider
- halsirritation
- trötthet
- kraftlöshet
- klåda
- röstförändringar (heshet)
- illamående
- kräkning.

Vissa äldre patienter över 75 år fick huvudvärk (vanligt förekommande) och urinvägsinfektion (vanligt förekommande).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Enurev Breezhaler ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C.

Förvara kapslarna i blisterkartan. Fuktkänsligt. Får endast tas ur blisterkartan precis före användning.

Inhalatorn i varje förpackning ska kasseras efter att alla kapslarna i förpackningen har använts.

Använd inte detta läkemedel om du märker att förpackningen är skadad eller visar tecken på manipulation.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är glykopyrroniumbromid. Varje kapsel innehåller 63 mikrogram glykopyrroniumbromid (motsvarande 50 mikrogram glykopyrronium). Den avgivna dosen (den dos som lämnar inhalatorns munstycke) motsvarar 44 mikrogram glykopyrronium.
- Övriga innehållsämnen i inhalationspulvret är laktosmonohydrat och magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Enurev Breezhaler 44 mikrogram inhalationspulver, hårda kapslar är genomskinliga, orange och innehåller ett vitt pulver. De har ”GPL 50” tryckt i svart ovanför, och en företagslogotyp (ℓ) tryckt i svart nedanför, ett svart streck.

Varje förpackning innehåller en inhalator tillsammans med kapslar i blister. Varje blister innehåller antingen 6 eller 10 hårda kapslar.

Följande förpackningsstorlekar tillhandahålls:

Förpackningar innehållande 6 x 1, 10 x 1, 12 x 1 eller 30 x 1 hårda kapslar och en inhalator.

Flerpack innehållande 90 (3 förpackningar med 30x1) hårda kapslar och 3 inhalatorer.

Flerpack innehållande 96 (4 förpackningar med 24x1) hårda kapslar och 4 inhalatorer.

Flerpack innehållande 150 (15 förpackningar med 10x1) hårda kapslar och 15 inhalatorer.

Flerpack innehållande 150 (25 förpackningar med 6x1) hårda kapslar och 25 inhalatorer.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar finnas tillgängliga i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Bruksanvisning till Enurev Breezhaler inhalator

Läs igenom hela **bruksanvisningen** innan Enurev Breezhaler används.



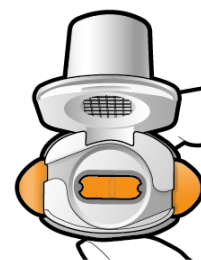
Lägg i kapseln



Stick hål och släpp

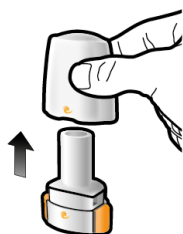


Inhalera djupt



Kontrollera att kapseln är tom

1

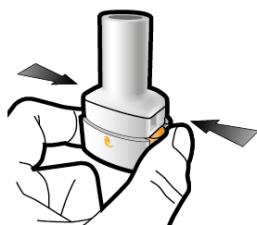


Steg 1a:
Ta av locket



Steg 1b:
Öppna inhalatorn

2



Steg 2a:
Stick hål på kapseln en gång
Håll inhalatorn upprätt. Stick hål på kapseln genom att med en stadig rörelse pressa in de båda knapparna på inhalatorns sidor samtidigt. Du ska höra ett klickljud när det går hål på kapseln. Stick bara hål på kapseln en gång.

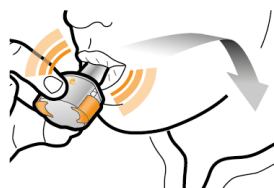


Steg 2b:
Släpp sidoknapparna

3

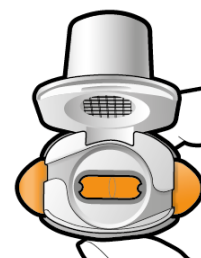


Steg 3a:
Andas ut helt
Blås inte ut i inhalatorn.



Steg 3b:
Inhalera läkemedlet med ett djupt andetag
Håll inhalatorn så som visas på bilden. Placera munstycket i munnen. Slut läpparna ordentligt runt munstycket. Tryck inte in sidoknapparna.

4



Kontrollera att kapseln är tom

Öppna inhalatorn för att se om det finns pulver kvar i kapseln.

Om pulver finns kvar i kapseln:

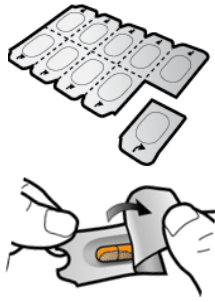
- Stäng inhalatorn.
- Upprepa steg 3a till 3c.



Kvarvarande pulver



Tom



Steg 1c:

Ta ut en kapsel

Skilj ett blister från blisterkartan.

Dra av skyddsfolien och ta ut kapseln.

Tryck inte kapseln genom folien.

Svälj inte kapseln.

Andas in snabbt och så djupt du kan.
Under inhalationen kommer du att höra ett surrande ljud.
Eventuellt känns smaken av läkemedlet när du inhalerar.



Ta ut den tomma kapseln

Kasta den tomma kapseln i hushållssoporna.

Stäng inhalatorn och sätt på locket.



Steg 3c:

Håll andan

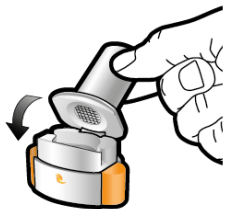
Håll andan i upp till 5 sekunder.



Steg 1d:

Lägg i kapseln

Lägg inte kapseln direkt i munstycket.



Steg 1e:

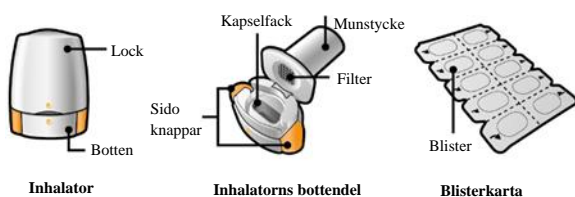
Stäng inhalatorn

Viktig information

- Enurev Breezhaler kapslar ska alltid förvaras i blistret och endast tas ut ur blistret precis före användning.
- Tryck inte kapseln genom folien för att ta ut den ur blistret.
- Svälj inte kapseln.
- Använd inte Enurev Breezhaler kapslar med någon annan inhalator.
- Använd inte Enurev Breezhaler inhalator för att ta något annat läkemedel i form av en kapsel.
- Stoppa aldrig kapseln i munnen eller i inhalatorns munstycke.
- Tryck inte in sidoknapparna mer än en gång.
- Blås inte ut i munstycket.
- Tryck inte in sidoknapparna medan du andas in genom munstycket.
- Ta inte i kapslarna med fuktiga händer.
- Tvätta aldrig inhalatorn med vatten.

En Enurev Breezhaler-förpackning innehåller:

- en Enurev Breezhaler inhalator
- ett eller flera blister med antingen 6 eller 10 Seebri Breezhaler kapslar som ska användas med inhalatorn.



Vanliga frågor

Varför hördes inget ljud från inhalatorn när jag inhalerade?

Kapseln kan ha fastnat i kapselacket. Om detta händer kan du försiktigt lossa kapseln genom att knacka på botten av inhalatorn. Inhalera läkemedlet igen genom att upprepa steg 3a till 3c.

Vad ska jag göra om det är pulver kvar i kapseln?

Du har inte fått i dig tillräcklig mängd av läkemedlet. Stäng inhalatorn och upprepa steg 3a till 3c.

Jag hostade efter inhalation, gör det något?

Detta kan inträffa. Så länge kapseln är tom har du fått i dig tillräckligt med läkemedel.

Jag kände en liten bit av kapseln på tungan, gör det något?

Detta kan hända. Det är inte skadligt. Risken för att kapseln krossas ökar om du sticker hål på kapseln mer än en gång.

Rengöring av inhalatorn

Torka munstyckets insida och utsida med en ren, torr och luddfri trasa så att eventuellt pulver avlägsnas. Håll inhalatorn torr.

Tvätta aldrig inhalatorn med vatten.

Kassering av inhalatorn efter användning

Inhalatorn i varje förpackning ska kasseras efter att alla kapslar i förpackningen har använts. Fråga apotekspersonal hur man kasserar läkemedel och inhalatorer som inte längre används.