

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Xoterna Breezhaler 85 mikrograma/43 mikrograma, prašak inhalata, tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 143 mikrograma indakaterolmaleata što odgovara 110 mikrograma indakaterola i 63 mikrograma glikopironijevog bromida što odgovara 50 mikrograma glikopironija.

Jedna isporučena doza (doza koja izađe iz nastavka za usta inhalatora) sadrži 110 mikrograma indakaterolmaleata što odgovara 85 mikrograma indakaterola i 54 mikrograma glikopironijevog bromida što odgovara 43 mikrograma glikopironija.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 23,5 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, tvrda kapsula (prašak inhalata).

Kapsule s prozirnrom žutom kapicom i prozirnim tijelom koje sadrže bijeli do gotovo bijeli prašak, sa šifrom proizvoda „IGP1 10.50“ otisnutom plavom bojom ispod dvije plave linije na tijelu i logotipom tvrtke (ℓ) otisnutim crnom bojom na kapici.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xoterna Breezhaler je indiciran kao bronhodilatacijska terapija održavanja za ublažavanje simptoma u odraslih bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je inhalacija sadržaja jedne kapsule jedanput na dan korištenjem Xoterna Breezhaler inhalatora.

Preporučuje se da se Xoterna Breezhaler primjenjuje u isto vrijeme svakoga dana. Ako se preskoči doza, potrebno ju je uzeti čim prije istoga dana. Bolesnike treba uputiti da ne primjenjuju više od jedne doze dnevno.

Posebne populacije

Starija populacija

Xoterna Breezhaler se može koristiti u preporučenoj dozi u starijih bolesnika (u dobi od 75 i više godina).

Oštećenje bubrega

Xoterna Breezhaler se može koristiti u preporučenoj dozi u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ili bolešću bubrega u završnoj fazi koja zahtijeva dijalizu smije se koristiti samo ako očekivana korist premašuje potencijalni rizik (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetre

Xoterna Breezhaler se može koristiti u preporučenoj dozi u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetre. Nema dostupnih podataka o primjeni Xoterna Breezhalera u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, stoga je potreban oprez u tih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene Xoterna Breezhalera u pedijatrijskoj populaciji (mlađih od 18 godina) u indikaciji KOPB-a. Sigurnost i djelotvornost Xoterna Breezhalera u djece nisu ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo za primjenu inhalacijom. Kapsule se ne smiju gutati.

Kapsule se moraju primjenjivati isključivo korištenjem inhalatora Xoterna Breezhaler (vidjeti dio 6.6). Treba koristiti inhalator koji se dobije sa svakim novim receptom.

Bolesnici moraju biti upućeni kako pravilno primjenjivati lijek. Bolesnike koji ne osjete poboljšanje u disanju treba upitati jesu li gutali lijek umjesto da ga inhaliraju.

Za uputu o korištenju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Xoterna Breezhaler ne smije se primjenjivati istodobno s lijekovima koji sadrže druge dugodjelujuće beta-adrenergičke agoniste ili dugodjelujuće muskarinske antagoniste, farmakoterapijske skupine kojima pripadaju komponente Xoterna Breezhalera (vidjeti dio 4.5).

Astma

Xoterna Breezhaler ne smije se koristiti za liječenje astme zbog nedostatka podataka u ovoj indikaciji.

Dugodjelujući beta₂-adrenergički agonisti mogu povećati rizik od ozbiljnih štetnih događaja povezanih s astmom, uključujući smrtno slučajevne povezane s astmom, kada se koriste za liječenje astme.

Nije za akutnu primjenu

Xoterna Breezhaler nije indiciran za liječenje akutnih epizoda bronhospazma.

Preosjetljivost

Rane reakcije preosjetljivosti su bile prijavljene nakon primjene indakaterola ili glikopironija, koji su djelatne tvari Xoterna Breezhalera. Ako se pojave znakovi koji ukazuju na alergijsku reakciju osobito angioedem (poteškoće u disanju ili gutanju, oticanje jezika, usana i lica), urtikarija ili osip na koži, liječenje treba odmah prekinuti i započeti alternativnu terapiju.

Paradoksalni bronhospazam

Primjena Xoterna Breezhaler može dovesti do paradoksalnog bronhospazma koji može biti opasan po život. Ako dođe do toga, liječenje treba odmah prestati i započeti alternativnu terapiju.

Antikolinergički učinci povezani s glikopironijem

Glaukom uskog kuta

Nema dostupnih podataka u bolesnika s glaukomom uskog kuta, stoga se Xoterna Breezhaler mora koristiti s oprezom u tih bolesnika.

Bolesnike treba obavijestiti o znakovima i simptomima akutnog glaukoma uskog kuta i uputiti ih da prestanu koristiti Xoterna Breezhaler ako se pojavi bilo koji od tih znakova i simptoma.

Urinarna retencija

Nema dostupnih podataka u bolesnika s urinarnom retencijom, stoga se Xoterna Breezhaler mora koristiti s oprezom u tih bolesnika.

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega

Umjereno srednje povećanje ukupne sistemske izloženosti (AUC_{last}) glikopironiju do 1,4 puta bilo je uočeno u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega, te do 2,2 puta u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega i bolešću bubrega u završnoj fazi. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (procijenjena glomerularna filtracija manja od 30 ml/min/1,73 m²), uključujući i one s bolešću bubrega u završnoj fazi koja zahtijeva dijalizu, Xoterna Breezhaler treba koristiti samo ako očekivana korist premašuje potencijalni rizik (vidjeti dio 5.2). Te bolesnike treba pažljivo pratiti zbog potencijalnih nuspojava.

Kardiovaskularni učinci

Xoterna Breezhaler treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s kardiovaskularnim poremećajima (bolest koronarnih arteria, akutni infarkt miokarda, srčane aritmije, hipertenzija).

Beta₂-adrenergički agonisti mogu proizvesti klinički značajan kardiovaskularni učinak u nekih bolesnika kao što je ubrzanje pulsa, krvnog tlaka i/ili drugih simptoma. Ako se pojave ovi učinci s ovim lijekom, možda se liječenje treba prekinuti. Također je prijavljeno da su beta-adrenergički agonisti uzrokovali promjene na elektrokardiogramu (EKG), kao što su izravnati T val, produljenje QT intervala i depresija ST segmenta, iako nije poznata klinička važnost tih pojava. Stoga dugodjelujuće beta₂-adrenergičke agoniste (LABA) ili LABA koji sadrže kombinirane lijekove kao što je Xoterna Breezhaler treba koristiti s oprezom u bolesnika s poznatim ili suspektim produljenjem QT intervala ili u onih koji se liječe lijekom koji utječe na QT interval.

Bolesnici s nestabilnom ishemijskom bolešću srca, zatajivanjem lijeve klijetke, anamnezom infarkta miokarda, aritmijom (isključujući kroničnu stabilnu fibrilaciju atrijsku), anamnezom sindroma dugog QT intervala ili bolesnici čiji je QTc (Fridericijina metoda) bio produljen (>450 ms) bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja pa stoga nema iskustava u tim skupinama bolesnika. Xoterna Breezhaler treba koristiti s oprezom u tih skupina bolesnika.

Hipokalijemija

Beta₂-adrenergički agonisti mogu uzrokovati značajnu hipokalijemiju u nekih bolesnika što može uzrokovati kardiovaskularne nuspojave. Sniženje kalija u serumu je obično prolazno i ne zahtijeva nadomještanje kalija. U bolesnika s teškim KOPB-om hipokalijemija može biti potencirana hipoksijom i istodobno primijenjenim lijekovima, što može povećati osjetljivost za srčane aritmije (vidjeti dio 4.5).

U kliničkim ispitivanjima Xoterna Breezhalera nisu bili uočeni klinički značajni učinci hipokalijemije pri preporučenoj terapijskoj dozi (vidjeti dio 5.1).

Hiperglikemija

Inhalacija visokih doza beta₂-adrenergičkih agonista može uzrokovati povećanje glukoze u plazmi. Nakon početka liječenja Xoterna Breezhalerom, u bolesnika sa šećernom bolešću treba pomno pratiti glukozu u plazmi.

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja, više je bolesnika koji su koristili Xoterna Breezhaler imalo klinički značajne promjene glukoze u krvi (4,9%) u preporučenoj dozi nego onih koji su primali placebo (2,7%). Xoterna Breezhaler se nije ispitivao u bolesnika s loše kontroliranom šećernom bolešću pa se u takvih bolesnika savjetuje oprez i odgovarajuće praćenje.

Opći poremećaji

Xoterna Breezhaler potrebno je koristiti s oprezom u bolesnika s konvulzivnim poremećajima ili tireotoksikozom te u bolesnika koji imaju neuobičajen odgovor na beta₂-adrenergičke agoniste.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena oralno inhaliranog indakaterola i glikopironija, u uvjetima stanja dinamičke ravnoteže obiju djelatnih tvari, nije utjecala na farmakokinetiku bilo koje od djelatne tvari.

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija s Xoterna Breezhalerom. Informacije o potencijalu za interakcije temelje se na potencijalu svake od dviju djelatnih tvari.

Kada se ne preporučuje istodobna primjena

Beta-adrenergički blokatori

Beta-adrenergički blokatori mogu oslabiti ili djelovati antagonistički na učinak beta₂-adrenergičkih agonista. Zbog toga Xoterna Breezhaler ne treba primjenjivati istodobno s beta-adrenergičkim blokatorima (uključujući kapi za oči), osim ako za to ne postoje uvjerljivi razlozi. Kada je potrebno, prednost treba dati kardioselektivnim beta-adrenergičkim blokatorima, iako ih treba primjenjivati s oprezom.

Antikolinergici

Istodobna primjena Xoterna Breezhalera s drugim lijekovima koji sadrže antikolinergike nije bila ispitivana pa se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Simpatomimetici

Istodobna primjena drugih simpatomimetika (samih ili u kombiniranom liječenju) može potencirati nuspojave indakaterola (vidjeti dio 4.4).

Potreban oprez kod istodobne primjene

Hipokalijemičko liječenje

Istodobno hipokalijemičko liječenje derivatima metilksantina, steroidima ili diureticima koji ne štede kalij može potencirati mogući hipokalijemički učinak beta₂-adrenergičkih agonista, pa ih zato treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.4).

Uzeti u obzir kod istodobne primjene

Metaboličke interakcije i interakcije temeljene na transporteru

Inhibicija ključnih čimbenika koji pridonose klirensu indakaterola, CYP3A4 i P-glikoprotein (P-gp), podiže sistemsku izloženost indakaterola do dva puta. Razmjer povećanja izloženosti zbog interakcija ne uzrokuje nikakva sigurnosna pitanja s obzirom na iskustvo sa sigurnošću liječenja indakaterolom u kliničkim ispitivanjima u trajanju do jedne godine pri dozama koje su do dva puta veće od najviše preporučene doze indakaterola.

Cimetidin ili drugi inhibitori transporta organskih kationa

U kliničkom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, cimetidin, inhibitor transporta organskih kationa za koji se vjeruje da doprinosi izlučivanju glikopironija putem bubrega, povećao je ukupnu izloženost (AUC) glikopironiju za 22% te smanjio bubrežni klirens za 23%. Na temelju opsega tih promjena, ne očekuje se nikakva klinički relevantna interakcija kada se glikopironij primjenjuje istodobno s cimetidinom ili drugim inhibitorima transporta organskih kationa.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni Xoterna Breezhalera u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju i toksičnost pri klinički značajnoj izloženosti (vidjeti dio 5.3).

Indakaterol može inhibirati porod zbog učinka relaksacije na glatke mišiće maternice. Stoga se Xoterna Breezhaler smije koristiti tijekom trudnoće samo ako očekivana korist za bolesnika opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se indakaterol, glikopironij i njihovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakokinetički/toksikološki podaci dokazali su izlučivanje indakaterola, glikopironija i njihovih metabolita u mlijeko štakorica u laktaciji. Primjenu Xoterna Breezhalera u dojilja treba uzeti u obzir samo ako je očekivana korist za ženu veća od bilo kojeg mogućeg rizika za dojenče (vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Ispitivanja reprodukcije i drugi podaci u životinja ne upućuju na zabrinutost oko plodnosti u žena ili muškaraca.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, pojava omaglice može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Prikaz sigurnosnog profila temelji se na iskustvu s Xoterna Breezhalerom i pojedinačnim djelatnim tvarima.

Sažetak sigurnosnog profila

Iskustvo sa sigurnošću Xoterna Breezhalera obuhvaća izloženost u trajanju do 15 mjeseci pri preporučenoj terapijskoj dozi.

Xoterna Breezhaler imao je slične nuspojave kao i pojedinačne komponente. Budući da sadrži indakaterol i glikopironij, vrsta i težina nuspojava povezanih sa svakom od tih komponenti može se očekivati i u kombinaciji.

Sigurnosni profil karakteriziran je tipičnim antikolinergičkim i beta-adrenergičkim simptomima povezanim s pojedinačnim komponentama kombinacije. Druge najčešće nuspojave povezane s lijekom (u najmanje 3% bolesnika za Xoterna Breezhaler i uz to češće nego za placebo) bile su kašalj, nazofaringitis i glavobolja.

Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave otkrivene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet navedene su prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i (Tablica 1). Unutar svakog organskog sustava, nuspojave su poredane prema učestalosti tako da su najučestalije navedene prve. Unutar svake skupine prema učestalosti, nuspojave su navedene od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Osim toga, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu temelji se na sljedećem načelu: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 Nuspojave

Nuspojave	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	
Infekcije gornjeg dišnog sustava	Vrlo često
Nazofaringitis	Često
Infekcija mokraćnog trakta	Često
Sinusitis	Često
Rinitis	Često
Poremećaji imunološkog sustava	
Preosjetljivost	Često
Angioedem ²	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Hiperglikemija i šećerna bolest	Često
Psihijatrijski poremećaji	
Nesanica	Manje često
Poremećaji živčanog sustava	
Omaglica	Često
Glavobolja	Često
Parestezija	Rijetko
Poremećaji oka	
Glaukom ¹	Manje često
Srčani poremećaji	
Ishemijska bolest srca	Manje često
Fibrilacija atrijska	Manje često
Tahikardija	Manje često
Palpitacije	Manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Kašalj	Često
Orofaringealna bol uključujući nadražaj grla	Često
Paradoksalni bronhospazam	Manje često
Disfonija ²	Manje često
Epistaksa	Manje često

Poremećaji probavnog sustava	
Dispepsija	Često
Zubni karijes	Često
Gastroenteritis	Manje često
Suha usta	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Svrbež/osip	Manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Mišićno-koštana bol	Manje često
Grčevi mišića	Manje često
Mijalgija	Manje često
Bol u ekstremitetima	Manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Opstrukcija mokraćnog mjehura i urinarna retencija	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Pireksija ¹	Često
Bol u prsištu	Često
Periferni edem	Manje često
Umor	Manje često

¹ Nuspojava uočena uz Xoterna Breezhaler, ali ne uz pojedinačne komponente.

² Izvješća zaprimljena nakon stavljanja lijeka u promet; međutim učestalost je izračunata na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja.

Opis odabranih nuspojava

Kašalj je bio čest, ali obično blagog intenziteta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema informacija o klinički relevantnom predoziranju Xoterna Breezhalerom.

Predoziranje može dovesti do pretjeranih učinaka karakterističnih za beta₂-adrenergičke stimulatore, tj. tahikardije, tremora, palpitacija, glavobolje, mučnine, povraćanja, omamljenosti, ventrikularnih aritmija, metaboličke acidoze, hipokalijemije i hiperglikemije ili može izazvati antikolinergične učinke kao što su povišeni intraokularni tlak (koji uzrokuje bol, poremećaje vida ili crvenilo očiju), opstipacija ili poteškoće s pražnjenjem. Indicirana je primjena suportivnog i simptomatskog liječenja. U ozbiljnim slučajevima bolesnike treba hospitalizirati. Treba razmotriti primjenu kardioselektivnih beta blokatora za liječenje beta₂-adrenergičkih učinaka, ali samo uz liječnički nadzor i uz krajnji oprez, jer primjena beta-adrenergičkih blokatora može izazvati bronhospazam.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih puteva, adrenergici u kombinaciji s antikolinergicima, ATK oznaka: R03AL04

Mehanizam djelovanja

Xoterna Breezhaler

Kada se indakaterol i glikopironij primjenjuju zajedno u Xoterna Breezhaleru, pružaju dodatnu djelotvornost zbog svog različitog mehanizma djelovanja koji je usmjeren na različite receptore i puteve da bi se postiglo opuštanje glatkih mišića. Zbog diferencijalne gustoće beta₂-adrenoceptora i M3-receptora u središnjim naspram perifernih dišnih puteva, beta₂-agonisti trebali bi biti djelotvorniji u opuštanju perifernih dišnih puteva, dok bi antikolinergički spoj mogao biti djelotvorniji u središnjim dišnim putevima. Stoga bi za bronhodilataciju u perifernim i središnjim dišnim putevima ljudskih pluća mogla biti korisna kombinacija beta₂-adrenergičkog agonista i muskarinskog antagonista.

Indakaterol

Indakaterol je dugodjelujući beta₂-adrenergički agonist za primjenu jedanput na dan. Farmakološki učinci beta₂-adrenoceptorskih agonista, što uključuje indakaterol, mogu se barem djelomično pripisati stimulaciji unutarstanične adenil ciklaze, enzima koji katalizira konverziju adenozin trifosfata (ATP) u ciklički-3', 5'-adenozin monofosfat (ciklički AMP). Povišene razine cikličkog AMP-a uzrokuju opuštanje bronhijalnih glatkih mišića. *In vitro* ispitivanja pokazala su da indakaterol ima višestruko veće agonističko djelovanje na beta₂-receptore u usporedbi s beta₁ i beta₃-receptorima.

Kada se udahne, indakaterol djeluje lokalno u plućima kao bronhodilator. Indakaterol je djelomičan agonist ljudskog beta₂-adrenergičkog receptora s nanomolarnom snagom.

Premda su beta₂-adrenergički receptori predominantni adrenergički receptori u bronhijalnim glatkim mišićima, a beta₁-adrenergički receptori predominantni receptori u ljudskom srcu, u ljudskom srcu postoje i beta₂-adrenergički receptori koji čine 10-50% ukupnih adrenergičkih receptora. Njihova prisutnost u srcu povećava mogućnost da čak i visoko selektivni beta₂-adrenergički agonisti mogu imati srčane učinke.

Glikopironij

Glikopironij je inhalacijski dugodjelujući antagonist muskarinskih receptora (antikolinergik) za održavanje bronhodilatacijskog liječenja KOPB-a jedanput na dan. Parasimpatički živci su glavni bronhokonstriktivni neuralni put u dišnim putevima, a kolinergički tonus je ključna reverzibilna komponenta otežanog prolaza zraka u KOPB-u. Glikopironij djeluje tako da blokira bronhokonstriktorno djelovanje acetilkolina na glatke mišićne stanice dišnih puteva, te time širi dišne puteve.

Glikopironijev bromid je antagonist muskarinskih receptora visokog afiniteta. Dokazana je više od 4 puta veća selektivnost za humane M3 receptore od one za humani M2 receptor u ispitivanjima vezanja radioaktivnog liganda.

Farmakodinamički učinci

Kombinacija indakaterola i glikopironija u Xoterna Breezhaleru pokazala je brzi nastup djelovanja u roku od 5 minuta od uzimanja doze. Učinak je ostao postojan tijekom cijelog razdoblja doziranja od 24 h.

Srednji bronhodilatacijski učinak izveden iz serijskih mjerenja FEV₁ tijekom 24 h bio je 320 ml nakon 26 tjedana liječenja. Učinak je bio značajno veći za Xoterna Breezhaler kada se uspoređuje sa samim indakaterolom, glikopironijem ili tiotropijem (razlika 110 ml, za svaku usporedbu).

Nije bilo dokaza tahifilaksije na učinak Xoterna Breezhalera tijekom vremena u usporedbi s placebom ili monoterapijama njegovim komponentama.

Učinci na srčanu frekvenciju

Učinci na srčanu frekvenciju u zdravih dobrovoljaca ispitivani su nakon jedne doze koja je bila 4 puta veća od preporučene terapijske doze Xoterna Breezhalera primijenjene u četiri koraka s razmakom od jedan sat između svakog te uspoređeni s učinkom placeba, indakaterola, glikopironija i salmeterola.

Najveće vremenski usklađeno povećanje srčane frekvencije u usporedbi s placebom bilo je +5,69 otkucaja na minutu (90% CI [2,71, 8,66]), najveće smanjenje je bilo -2,51 otkucaja na minutu (90% CI [-5,48, 0,47]). Sveukupno, učinak na srčanu frekvenciju tijekom vremena nije pokazao dosljedan farmakodinamički učinak Xoterna Breezhalera.

Ispitivana je srčana frekvencija u bolesnika s KOPB-om pri suprat terapijskim razinama doze. Nije bilo značajnih učinaka Xoterna Breezhalera na srednju srčanu frekvenciju tijekom 24 h te na srčanu frekvenciju određenu nakon 30 minuta, 4 h i 24 h.

QT interval

Temeljito ispitivanje QT-a (TQT) u zdravih dobrovoljaca s visokim dozama inhaliranog indakaterola (do dvaput većim od preporučene terapijske doze) nije pokazalo klinički značajan učinak na QT interval. Slično tome, za glikopironij nije bilo uočeno produljenje QT intervala u TQT ispitivanju nakon inhalirane doze koja je bila 8 puta veća od preporučene terapijske doze.

Učinci Xoterna Breezhalera na QTc interval istraživani su u zdravih dobrovoljaca nakon inhalacije Xoterna Breezhalera u dozi koja je bila do 4 puta veća od preporučene terapijske doze i to u četiri koraka s razmakom od jedan sat između svakog. Navjeća vremenski usklađena razlika u odnosu na placebo bila je 4,62 ms (90% CI 0,40, 8,85 ms), najveće vremenski usklađeno smanjenje bilo je -2,71 ms (90% CI -6,97, 1,54 ms), što upućuje na to da Xoterna Breezhaler nije imao relevantan utjecaj na QT interval, kao što se očekivalo na temelju svojstava njegovih komponenti.

U bolesnika s KOPB-om, suprat terapijske doze između 116 mikrograma/86 mikrograma i 464 mikrograma/86 mikrograma Xoterna Breezhalera pokazale su viši udio bolesnika s povećanjima QTcF-a u odnosu na početnu vrijednost između 30 ms i 60 ms (u rasponu od 16,0% do 21,6%, u usporedbi s 1,9% za placebo), ali nije bilo povećanja QTcF-a >60 ms od početne vrijednosti. Najviše razine doze od 464 mikrograma/86 mikrograma Xoterna Breezhalera također su pokazale viši udio apsolutnih vrijednosti QTcF-a >450 ms (12,2% u usporedbi s 5,7% za placebo).

Kalij u serumu i glukoza u krvi

U zdravih dobrovoljaca nakon primjene doze Xoterna Breezhalera koja je bila 4 puta veća od preporučene terapijske doze, učinak na kalij u serumu bio je vrlo mali (najveća razlika -0,14 mmol/l u usporedbi s placebom). Najveći učinak na glukozu u krvi bio je 0,67 mmol/l.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinički razvojni program faze III za Xoterna Breezhaler uključivao je šest ispitivanja u koje je bilo uključeno više od 8000 bolesnika: 1) 26-tjedno placebo i aktivno kontrolirano (indakaterol jedanput na dan, glikopironij jedanput na dan, nemaskirani tiotropij jedanput na dan) ispitivanje; 2) 26-tjedno aktivno kontrolirano (flutikazon/salmeterol dvaput na dan) ispitivanje; 3) 64-tjedno aktivno kontrolirano (glikopironij jedanput na dan, nemaskirani tiotropij jedanput na dan) ispitivanje; 4) 52-tjedno placebo kontrolirano ispitivanje; 5) 3-tjedno placebo i aktivno kontrolirano (tiotropij jedanput na dan) ispitivanje tolerancije fizičkog napora ; i 6) 52-tjedno aktivno kontrolirano (flutikazon/salmeterol dvaput na dan) ispitivanje.

U četiri od navedenih ispitivanja bili su uključeni bolesnici koji su imali kliničku dijagnozu umjerenog do teškog KOPB-a. U 64-tjedno ispitivanje bili su uključeni bolesnici koji su imali težak do vrlo težak KOPB s ≥ 1 umjerenom ili teškom egzacerbacijom KOPB-a u anamnezi u protekloj godini. U 52-tjedno, aktivno kontrolirano ispitivanje uključeni su bolesnici s umjerenim do vrlo teškim KOPB-om s ≥ 1 umjerenom ili teškom egzacerbacijom KOPB-a u anamnezi u protekloj godini.

Učinci na plućnu funkciju

Xoterna Breezhaler pokazao je klinički značajno poboljšanje plućne funkcije (mjereno forsiranim ekspiratornim volumenom u prvoj sekundi, FEV₁) u brojnim kliničkim ispitivanjima. U ispitivanjima faze III bronhodilatacijski učinci bili su zapaženi u roku od 5 minuta nakon prve doze i održali su se tijekom 24-satnog intervala doziranja od prve doze. Nije bilo slabljenja bronhodilatacijskog učinka tijekom vremena.

Veličina učinka ovisila je o stupnju reverzibilnosti ograničenja protoka zraka na početku (testirano primjenom bronhodilatatora koji je kratkodjelujući muskarinski antagonist i bronhodilatatora koji je kratkodjelujući beta₂-agonist). Bolesnici s najnižim stupnjem reverzibilnosti na početku (<5%) općenito su imali niži bronhodilatacijski odgovor nego bolesnici s većim stupnjem reverzibilnosti na početku ($\geq 5\%$). U 26 tjedana (primarni ishod), Xoterna Breezhaler povećao je najniži FEV₁ za 80 ml u bolesnika (Xoterna Breezhaler n=82; placebo n=42) s najnižim stupnjem reverzibilnosti (<5%) (p=0,053) te za 220 ml u onih bolesnika (Xoterna Breezhaler n=392, placebo n=190) s višim stupnjem reverzibilnosti na početku ($\geq 5\%$) u usporedbi s placebom (p<0,001).

Najniži i vršni FEV₁:

Xoterna Breezhaler je povećao najniži FEV₁ nakon doze za 200 ml u usporedbi s placebom u primarnom ishodu u 26. tjednu (p<0,001) i pokazao statistički značajno povećanje u usporedbi sa svakom terapijskom skupinom koja je primala monoterapiju jednom od komponenti (indakaterolom i glikopironijem), kao i u terapijskoj skupini koja je primala tiotropij, kako je prikazano u tablici u nastavku.

Najniži FEV₁ nakon doze (srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata) nakon 1. dana i nakon 26 tjedana (primarni ishod)

Razlika između terapija	1. dan	26. tjedan
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)

Srednji FEV₁ prije primjene doze (prosjeck vrijednosti izmjerenih -45 i -15 minuta prije jutarnje doze ispitivanog lijeka) bio je statistički značajan u korist Xoterna Breezhalera u 26 tjednu u usporedbi s flutikazonom/salmeterolom (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 100 ml, p<0,001), u 52 tjednu u usporedbi s placebom (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 189 ml, p<0,001) i na svim posjetima do 64. tjedna u usporedbi s glikopironijem (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 70-80 ml, p<0,001) i tiotropijem (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 60-80 ml, p<0,001). U 52-tjednom, aktivno kontroliranom ispitivanju, srednji FEV₁ prije primjene doze bio je statistički značajan u korist Xoterna Breezhalera na svim posjetima do 52. tjedna u usporedbi s flutikazonom/salmeterolom (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 62-86 ml, p<0,001). U 26. tjednu Xoterna Breezhaler proizveo je statistički značajno poboljšanje vršnog FEV₁ u usporedbi s placebom u prva 4 sata nakon doze (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 330 ml) (p<0,001).

FEV₁AUC:

Xoterna Breezhaler povećao je FEV₁ AUC₀₋₁₂ nakon doze (primarni ishod) za 140 ml u 26. tjednu (p<0,001) u usporedbi s flutikazonom/salmeterolom.

Simptomatski ishodi

Nedostatak zraka:

Xoterna Breezhaler statistički je značajno smanjio nedostatak zraka kako je ocijenjeno prijelaznim indeksom dispneje (eng. *Transitional Dyspnoea Index*, TDI); pokazao je statistički značajno poboljšanje u TDI fokalnom rezultatu u 26. tjednu u usporedbi s placebom (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 1,09, $p < 0,001$), tiotropijem (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 0,51, $p = 0,007$) i flutikazonom/salmeterolom (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 0,76, $p = 0,003$). Poboljšanja naspram indakaterola i glikopironija iznosila su 0,26 odnosno 0,21.

Statistički značajno viši postotak bolesnika koji su primali Xoterna Breezhaler odgovorio je s poboljšanjem od 1 boda ili više u TDI fokalnom rezultatu u 26. tjednu u usporedbi s placebom (68,1% naspram 57,5%, $p = 0,004$). Veći udio bolesnika pokazao je klinički značajan odgovor u 26. tjednu uz Xoterna Breezhaler u usporedbi s tiotropijem (68,1% Xoterna Breezhaler naspram 59,2% tiotropij, $p = 0,016$) i flutikazonom/salmeterolom (65,1% Xoterna Breezhaler naspram 55,5% flutikazon/salmeterol, $p = 0,088$).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem:

Xoterna Breezhaler pokazao je također statistički značajan učinak na kvalitetu života povezanu sa zdravljem mjerenu pomoću Respiratornog upitnika bolnice sv. Juraj (eng. *St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) na što upućuje smanjenje u ukupnom rezultatu na SGRQ-u u 26 tjedanu u usporedbi s placebom (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata -3,01, $p = 0,002$) i tiotropijem (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata -2,13, $p = 0,009$) i smanjenje naspram indakaterola i glikopironija bila su -1,09 odnosno -1,18. U 64 tjednu smanjenje u usporedbi s tiotropijem je bilo statistički značajno (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata -2,69, $p < 0,001$). U 52. tjednu, smanjenje u usporedbi s flutikazonom/salmeterolom bilo je statistički značajno (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 1,3, $p = 0,003$).

Viši postotak bolesnika koji su primali Xoterna Breezhaler odgovorio je s klinički značajnim poboljšanjem rezultata SGRQ-a (definiranim kao smanjenje od najmanje 4 jedinice u odnosu na početnu vrijednost) u 26 tjednu u usporedbi s placebom (63,7% odnosno 56,6%, $p = 0,088$) i tiotropijem (63,7% Xoterna Breezhaler naspram 56,4% tiotropij, $p = 0,047$), u 64 tjednu u usporedbi s glikopironijem i tiotropijem (57,3% Xoterna Breezhaler naspram 51,8% glikopironij, $p = 0,055$; naspram 50,8% tiotropij, $p = 0,051$) i u 52. tjednu u usporedbi s flutikazonom/salmeterolom (49,2% Xoterna Breezhaler naspram 43,7% flutikazon/salmeterol, omjer izgleda: 1,30, $p < 0,001$).

Svakodnevne aktivnosti

Xoterna Breezhaler pokazao je statistički superiorno poboljšanje u odnosu na tiotropij u postotku „dana kada mogu obavljati uobičajene svakodnevne aktivnosti“ tijekom 26 tjedana (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 8,45%, $p < 0,001$). U 64. tjednu, Xoterna Breezhaler je pokazao numeričko poboljšanje u odnosu na glikopironij (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 1,95%; $p = 0,175$) i statističko poboljšanje u odnosu na tiotropij (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 4,96%; $p = 0,001$).

Egzacerbacije KOPB-a

U 64-tjednom ispitivanju u kojem su se uspoređivali Xoterna Breezhaler ($n = 729$), glikopironij ($n = 739$) i tiotropij ($n = 737$), Xoterna Breezhaler smanjio je godišnju stopu umjerenih ili teških egzacerbacija KOPB-a za 12% u usporedbi s glikopironijem ($p = 0,038$) te za 10% u usporedbi s tiotropijem ($p = 0,096$). Broj umjerenih ili teških egzacerbacija KOPB-a po bolesniku-godini bio je 0,94 za Xoterna Breezhaler (812 događaja), 1,07 za glikopironij (900 događaja) i 1,06 za tiotropij (898 događaja). Xoterna Breezhaler također je statistički značajno smanjio godišnju stopu svih egzacerbacija KOPB-a (blagih, umjerenih ili teških) za 15% u usporedbi s glikopironijem ($p = 0,001$) i za 14% u usporedbi s tiotropijem ($p = 0,002$). Broj svih egzacerbacija KOPB-a/bolesnik-godine bio je 3,34 za Xoterna Breezhaler (2893 događaja), 3,92 za glikopironij (3294 događaja) i 3,89 za tiotropij (3301 događaja).

U 52-tjednom ispitivanju kojim se uspoređivao Xoterna Breezhaler (n=1675) s flutikazonom/salmeterolom (n=1679), Xoterna Breezhaler ispunio je primarni cilj ispitivanja, neinferiornost s obzirom na stopu svih egzacerbacija KOPB-a (blagih, umjerenih ili teških) u usporedbi s flutikazonom/salmeterolom. Broj svih egzacerbacija KOPB-a/bolesnik-godine bio je 3,59 za Xoterna Breezhaler (4531 događaj) i 4,03 za flutikazon/salmeterol (4969 događaja). Xoterna Breezhaler nadalje je pokazao superiornost u smanjivanju godišnje stope svih egzacerbacija za 11% naspram flutikazona/salmeterola (p=0,003).

U usporedbi s flutikazonom/salmeterolom, Xoterna Breezhaler smanjio je godišnju stopu umjerenih, kao i teških egzacerbacija za 17% (p<0,001), a teških egzacerbacija (koje zahtijevaju hospitalizaciju) za 13% (nije statistički značajno, p=0,231). Broj umjerenih ili teških egzacerbacija KOPB-a/bolesnik-godine bio je 0,98 za Xoterna Breezhaler (1265 događaja) i 1,19 za flutikazon/salmeterol (1452 događaja). Xoterna Breezhaler produljio je vrijeme do prve umjerene ili teške egzacerbacije uz smanjenje rizika od egzacerbacije za 22% (p<0,001), te produljio vrijeme do prve teške egzacerbacije, uz smanjenja rizika od egzacerbacije za 19% (p=0,046).

Incidencija upale pluća bila je 3,2% u terapijskoj skupini s Xoterna Breezhalerom u usporedbi s 4,8% u terapijskoj skupini s flutikazonom/salmeterolom (p=0,017). Vrijeme do prve upale pluća produljeno je s Xoterna Breezhalerom u usporedbi s flutikazonom/salmeterolom (p=0,013).

U drugom ispitivanju u kojem se uspoređivao Xoterna Breezhaler (n=258) s flutikazonom/salmeterolom (n=264) tijekom 26 tjedana, broj umjerenih ili teških egzacerbacija KOPB-a/bolesnik-godine bio je 0,15 odnosno 0,18 (18 događaja naspram 22 događaja), (p=0,512), a broj svih egzacerbacija KOPB-a/bolesnik-godine (blagih, umjerenih ili teških) bio je 0,72 naspram 0,94 (86 događaja naspram 113 događaja), (p=0,098).

Primjena lijeka za hitno ublažavanje simptoma

Tijekom 26 tjedana Xoterna Breezhaler statistički značajno je smanjio primjenu lijeka za hitno ublažavanja simptoma (salbutamola) za 0,96 udisaja dnevno (p<0,001) u usporedbi s placebom, 0,54 udisaja dnevno (p<0,001) u usporedbi s tiotropijem i 0,39 udisaja dnevno (p=0,019) u usporedbi s flutikazonom/salmeterolom. Tijekom 64 tjedna to je smanjenje bilo 0,76 udisaja dnevno (p<0,001) u usporedbi s tiotropijem. Tijekom 52 tjedna, Xoterna Breezhaler smanjio je primjenu lijeka za hitno ublažavanja simptoma za 0,25 udisaja dnevno u usporedbi s flutikazonom/salmeterolom (p<0,001).

Tolerancija napora

Xoterna Breezhaler, primijenjen ujutro, smanjio je dinamičku hiperinflaciju i povećao vrijeme tijekom kojeg se može održavati napor od prve doze nadalje. Prvog dana liječenja inspiratorni kapacitet pod naporom bio je značajno poboljšan (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 250 ml, p<0,001) u usporedbi s placebom. Nakon tri tjedna liječenja, poboljšanje inspiratornog kapaciteta s Xoterna Breezhalerom bilo je veće (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 320 ml, p<0,001), a vrijeme izdržavanja napora povećalo se (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 59,5 sekundi, p=0,006) u usporedbi s placebom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Xoterna Breezhalera u svim podskupinama pedijatrijske populacije s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Xoterna Breezhaler

Nakon inhalacije Xoterna Breezhalera medijan vremena do postizanja vršne koncentracije indakaterola odnosno glikopironija u plazmi bilo je otprilike 15 minuta odnosno 5 minuta.

Na temelju podataka o *in vitro* rezultatima, očekuje se da će doza indakaterola isporučena u pluća biti slična za Xoterna Breezhaler i za monoterapiju indakaterolom. Izloženost indakaterolu u stanju dinamičke ravnoteže nakon inhalacije Xoterna Breezhalera bila je ili slična ili nešto niža od sistemske izloženosti nakon inhalacije monoterapije indakaterolom.

Nakon inhalacije Xoterna Breezhalera apsolutna bioraspoloživost indakaterola procijenjena je na raspon od 61 do 85% isporučene doze, i za glikopironij oko 47% isporučene doze.

Izloženost glikopironiju u stanju dinamičke ravnoteže nakon inhalacije Xoterna Breezhalera bila je slična sistemske izloženosti nakon inhalacije monoterapije glikopironijem.

Indakaterol

Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija indakaterola bilo je postignuto unutar 12 do 15 dana nakon primjene jedanput na dan. Srednja vrijednost omjera nakupljanja indakaterola, tj. AUC tijekom 24-satnog razdoblja doziranja 14. dana ili 15. dana u usporedbi s 1. danom bio je u rasponu od 2.9 do 3.8 za doze između 60 mikrograma i 480 mikrograma (isporučena doza) inhalirane jedanput na dan.

Glikopironij

U bolesnika s KOPB-om, farmakokinetičko stanje dinamičke ravnoteže glikopironija bilo je postignuto unutar tjedan dana od početka liječenja. Srednje vrijednosti vršne i najniže koncentracije glikopironija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže uz preporučeni režim doziranja jedanput na dan bile su 166 pikograma/ml odnosno 8 pikograma/ml. Izloženost glikopironiju u stanju dinamičke ravnoteže (AUC tijekom intervala doziranja od 24 sata) bila je oko 1,4 do 1,7 puta viša nego nakon prve doze.

Distribucija

Indakaterol

Nakon intravenske infuzije volumen distribucije indakaterola tijekom završne faze eliminacije bio je 2557 litara ukazujući na ekstenzivnu distribuciju. *In vitro* vezanje na ljudske proteine seruma i plazme bilo je oko 95%.

Glikopironij

Nakon intravenskog doziranja, volumen distribucije glikopironija u stanju dinamičke ravnoteže bio je 83 litre, a volumen distribucije u terminalnoj fazi bio je 376 litara. Prividni volumen distribucije u terminalnoj fazi nakon inhalacije bio je gotovo 20 puta veći, što odražava puno sporiju eliminaciju nakon inhalacije. *In vitro* vezanje glikopironija za ljudske proteine plazme bilo je 38% do 41% pri koncentracijama od 1 do 10 nanograma/ml.

Biotransformacija

Indakaterol

Nakon oralne primjene radiooznačenog indakaterola u ADME (apsorpcija, distribucija, metabolizam, ekskrecija) ispitivanju u ljudi najveća komponenta u serumu bio je nepromijenjeni indakaterol, što je predstavljalo oko jednu trećinu ukupnog uz lijek vezanog AUC-a tijekom 24 sata. Hidroksilirani derivat bio je najvažniji metabolit u serumu. Fenolni O-glukuronidi indakaterola i hidroksilirani indakaterol bili su drugi važni metaboliti. Dijastereomer hidroksiliranog derivata, N-glukuronid indakaterola i C- i N-dealkilirani produkti bili su sljedeći identificirani metaboliti.

In vitro, UGT1A1 izoform uvelike doprinosi klirensu indakaterola putem metabolizma. Međutim, kako je uočeno u kliničkom ispitivanju na populacijama s različitim genotipovima UGT1A1, UGT1A1 genotip ne utječe značajno na sistemske izloženosti indakaterolu.

Oksidativni metaboliti su nađeni u inkubaciji s rekombinantnim CYP1A1, CYP2D6 i CYP3A4. Zaključeno je da je CYP3A4 predominantni izoenzim odgovoran za hidroksilaciju indakaterola.

Daljnja *in vitro* istraživanja su pokazala da je indakaterol supstrat niskog afiniteta za P-gp pumpu za izbacivanje.

Glikopironij

In vitro ispitivanja metabolizma pokazala su dosljedne metaboličke puteve za glikopironijev bromid između životinja i ljudi. Uočena je hidroksilacija koja je rezultirala raznim mono- i bis-hidroksiliranim metabolitima te direktna hidroliza koja je rezultirala stvaranjem derivata karboksilne kiseline (M9). *In vivo*, M9 nastaje iz djelića doze inhaliranog glikopironijevog bromida koji se proguta. Glukuronid i/ili sulfatni konjugati glikopironija bili su pronađeni u mokraći ljudi nakon opetovane inhalacije, što je predstavljalo oko 3% isporučene doze.

Više CYP izoenzima doprinose oksidativnoj biotransformaciji glikopironija. Mala je vjerojatnost da će inhibicija ili indukcija metabolizma glikopironija rezultirati relevantnom promjenom u sistemske izloženosti djelatnoj tvari.

In vitro ispitivanja inhibicije pokazala su da glikopironijev bromid nema relevantnu sposobnost inhibiranja CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP3A4/5, transportnih proteina MDR1, MRP2 ili MXR za izbacivanje, te transportnih proteina OCT1 ili OCT2 za unos. *In vitro* ispitivanja indukcije enzima nisu ukazala na klinički relevantnu indukciju glikopironijevim bromidom za testirane citokrom P450 izoenzime ili za UGT1A1 i transportere MDR1 i MRP2.

Eliminacija

Indakaterol

U ispitivanjima, količina indakaterola koja se izlučila nepromijenjena u mokraću u pravilu je bila manja od 2,5% isporučene doze. Bubrežni klirens indakaterola u prosjeku je bio između 0,46 i 1,20 litara/sat. U usporedbi sa serumskim klirensom indakaterola od 23,3 litre/sat, očito je da bubrežni klirens ima manju ulogu u eliminaciji sistemski dostupnog indakaterola (oko 2 do 5% sistemskog klirensa).

U ispitivanju ADME (apsorpcije, distribucije, metaboliziranja i eliminacije) u ljudi, indakaterol davan peroralno se izlučivao ljudskom stolicom ponajprije kao nepromijenjena izvorna tvar (54% doze) te, u manjem dijelu, kao hidroksilirani metabolit indakaterola (23% doze).

Koncentracije indakaterola u serumu padale su na multifazni način, uz prosječni poluvijek u rasponu od 45,5 do 126 sati. Efektivni poluvijek, izračunat iz nakupljanja indakaterola nakon ponovljenih doza, bio je u rasponu od 40 do 52 sata, što je u skladu sa zapaženim vremenom do stanja dinamičke ravnoteže od približno 12-15 dana.

Glikopironij

Nakon intravenske primjene glikopironijevog bromida označenog sa [³H], srednje urinarno izlučivanje radioaktivnosti u 48 sati iznosilo je 85% doze. Dodatnih 5% doze pronađeno je u žuči.

Bubrežna eliminacija ishodišnog lijeka predstavlja oko 60 do 70% ukupnog klirensa sistemski raspoloživog glikopironija dok procesi nebubrežnog klirensa predstavljaju oko 30 do 40%. Klirens preko žuči doprinosi nebubrežnom klirensu, ali smatra se da je većina nebubrežnog klirensa uzrokovana metabolizmom.

Srednji bubrežni klirens glikopironija nakon inhalacije bio je u rasponu od 17,4 do 24,4 litre/h. Aktivna tubularna sekrecija doprinosi bubrežnoj eliminaciji glikopironija. Do 23% isporučene doze bilo je pronađeno u mokraći kao ishodišni lijek.

Koncentracije glikopironija u plazmi smanjivale su se u nekoliko faza. Srednji terminalni poluvijek eliminacije bio je puno dulji nakon inhalacije (33 do 57 sati) nego nakon intravenske (6,2 sata) i peroralne primjene (2,8 sata). Način eliminacije ukazuje na održanu plućnu apsorpciju i/ili prijenos glikopironija u sistemske cirkulaciju u trenutku 24 sata od inhalacije i nakon toga.

Linearnost/nelinearnost

Indakaterol

Sistemska izloženost indakaterolu povećala se s povećanom (isporučenom) dozom (120 mikrograma do 480 mikrograma) proporcionalno dozi.

Glikopironij

U bolesnika s KOPB-om i sistemska izloženost i ukupno urinarno izlučivanje glikopironija u farmakokinetičkom stanju dinamičke ravnoteže povećali su se otprilike proporcionalno (isporučenoj) dozi u rasponu 44 do 176 mikrograma.

Posebne populacije

Xoterna Breezhaler

Analiza podataka o farmakokinetici u populaciji bolesnika s KOPB-om nakon inhalacije Xoterna Breezhalera uputila je na nepostojanje značajnog učinka dobi, spola i (čiste tjelesne) težine na sistemska izloženost indakaterolu i glikopironiju. Čista tjelesna težina (funkcija tjelesne težine i visine) bila je identificirana kao kovarijata. Uočena je negativna korelacija između sistemske izloženosti i čiste tjelesne težine (ili tjelesne težine); međutim, ne preporučuje se prilagođavanje doze zbog razmjera promjene prediktivne preciznosti čiste tjelesne težine.

Pušački status i početni FEV₁ nisu imali nikakav prividni učinak na sistemska izloženost indakaterolu i glikopironiju nakon inhalacije Xoterna Breezhalera.

Indakaterol

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da dob (odrasli do 88 godina), spol, težina (32-168 kg) ili rasa nemaju klinički značajnog učinka na farmakokinetiku indakaterola. Također nije ukazala na bilo kakvu razliku između etničkih podskupina u ovoj populaciji.

Glikopironij

Analiza podataka o farmakokinetici u populaciji bolesnika s KOPB-om utvrdila je tjelesnu težinu i dob kao čimbenike koji doprinose razlikama u sistemska izloženosti među bolesnicima. Glikopironij u preporučenoj dozi može se sigurno primjenjivati u svim dobnim skupinama i skupinama prema tjelesnoj težini.

Spol, pušački status i početni FEV₁ izgleda da nemaju učinak na sistemska izloženost.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Xoterna Breezhaler:

Na temelju kliničkih farmakokinetičkih karakteristika njegovih monoterapijskih komponenti, Xoterna Breezhaler može se koristiti u preporučenoj dozi u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetre. Nema dostupnih podataka za ispitanike s teškim oštećenjem jetre.

Indakaterol:

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre nije bilo značajnih promjena u C_{max}-u ili AUC-u indakaterola, niti je bilo razlika u vezanju za proteine između osoba s blagim do umjerenim oštećenjem jetre i zdravih kontrola. Ispitivanja u osoba s teškim oštećenjem jetre nisu provedena.

Glikopironij:

Klinička ispitivanja nisu se provodila u bolesnika s oštećenjem jetre. Klirens glikopironija iz sistemske cirkulacije odvija se uglavnom bubrežnim izlučivanjem. Smatra se da oštećenje hepatičkog metabolizma glikopironija ne rezultira klinički relevantnim povećanjem sistemske izloženosti.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Xoterna Breezhaler:

Na temelju kliničkih farmakokinetičkih karakteristika njegovih monoterapijskih komponenti, Xoterna Breezhaler može se koristiti u preporučenoj dozi u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ili bolešću bubrega u završnoj fazi koja zahtijeva dijalizu, Xoterna Breezhaler smije se koristiti samo ako očekivana korist premašuje potencijalne rizike.

Indakaterol:

Zbog vrlo malog doprinosa mokraćnih puteva u ukupnoj eliminaciji iz tijela, ispitivanje u bolesnika s oštećenjem bubrega nije provedeno.

Glikopironij:

Oštećenje bubrega ima učinak na sistemsku izloženost glikopironijevom bromidu. Umjereno srednje povećanje ukupne sistemske izloženosti (AUC_{last}) do 1,4 puta bilo je uočeno u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega te do 2,2 puta u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega i bolešću bubrega u završnoj fazi. U bolesnika s KOPB-om i s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega (procijenjena glomerularna filtracija, $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) glikopironijev bromid može se koristiti pri preporučenoj dozi.

Etničko podrijetlo

Xoterna Breezhaler:

Nije bilo većih razlika u ukupnoj sistemskoj izloženosti (AUC) za oba spoja između ispitanika japanskog podrijetla i bijelaca. Dostupni farmakokinetički podaci za druge etničke ili rasne skupine su nedostatni.

Indakaterol:

Nije uočena razlika između etničkih podskupina. Za crnačku populaciju dostupno je ograničeno iskustvo s liječenjem.

Glikopironij:

Nije bilo većih razlika u ukupnoj sistemskoj izloženosti (AUC) između ispitanika Japanaca i bijelaca. Raspoloživi farmakokinetički podaci za osobe drugih etničkih pripadnosti ili rasa nisu dostatni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Xoterna Breezhaler

Neklinička ispitivanja uključivala su *in vitro* i *in vivo* ocjene sigurnosne farmakologije, ispitivanja toksičnosti inhalacije ponovljenih doza u štakora i pasa te ispitivanje embrio-fetalnog razvoja uz inhalaciju u štakora.

Povišene srčane frekvencije bile su uočljive u pasa pri svim dozama Xoterna Breezhalera i uz monoterapiju svakom od komponenti. Učinci na srčanu frekvenciju za Xoterna Breezhaler povećali su se opsegom i trajanjem u usporedbi s promjenama uočenima za svaku komponentu zasebno koje su bile dosljedne aditivnom odgovoru. Skraćenje elektrokardiografskih intervala i sniženi sistolički i dijastolički krvni tlak također su bili uočljivi. Indakaterol primijenjen u pasa sam ili u Xoterna Breezhaleru bio je povezan sa sličnom incidencijom i težinom lezija miokarda. Sistemske izloženosti (AUC) pri razini na kojoj nije uočen nikakav štetni učinak (eng. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) za lezije miokarda bile su 64 odnosno 59 puta više nego u ljudi za jednu odnosno drugu komponentu.

Nisu uočeni nikakvi učinci na embrio i fetus pri bilo kojoj razini Xoterna Breezhalera tijekom ispitivanja embrio-fetalnog razvoja u štakora. Sistemske izloženosti (AUC) pri razini na kojoj nije uočen nikakav štetni učinak (NOAEL) bile su 79 odnosno 126 puta više u ljudi za indakaterol odnosno za glikopironij.

Indakaterol

U pasa, učinci na kardiovaskularni sustav vezani za beta₂-agonistička svojstva indakaterola uključuju tahikardiju, aritmije i lezije miokarda. U glodavaca je zapažena blaga iritacija nosne šupljine i larinksa. Svi ovi nalazi javili su se pri izloženostima koje su bile više od onih očekivanih u ljudi.

Iako indakaterol nije utjecao na opća reproduktivna svojstva u ispitivanju plodnosti u štakora, zapažen je pad broja trudnih F₁ potomaka u ispitivanju peri- i postrazvojnim ispitivanjima u štakora pri izloženosti 14 puta većoj od one u ljudi liječenih indakaterolom. Indakaterol i njegovi metaboliti brzo prelaze u mlijeko ženki štakora. Indakaterol nije bio embriotoksičan niti teratogen u štakora i kunića.

Ispitivanja genotoksičnosti nisu pokazala mutageni niti klastogeni potencijal. Karcinogenost je bila procijenjena u dvogodišnjem ispitivanju u štakora i šestomjesečnom transgeničnom ispitivanju u miševa. Povećane incidencije dobroćudnog lejomiona jajnika i fokalne hiperplazije glatkog mišića jajnika u štakora bile su u skladu sa sličnim nalazima prijavljenim za druge beta₂-adrenergičke agoniste. Nije bila zapažena karcinogenost u miševa. Sistemska izloženost (AUC) pri razinama na kojima nisu bile zapažene nuspojave u ovim je ispitivanjima u štakora i miševa bila najmanje 7 odnosno 49 puta veća od one u ljudi liječenih indakaterolom jedanput na dan pri najvećoj preporučenoj terapijskoj dozi.

Glikopironij

Neklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Učinci koji se mogu pripisati svojstvima antagonista muskarinskih receptora koje ima glikopironijev bromid uključivali su blaga do umjerena povećanja srčane frekvencije u pasa, zamućenost leće u štakora, reverzibilne promjene povezane sa smanjenim žlijezdanim lučenjima u štakora i pasa. Blaga nadražnost ili adaptivne promjene u dišnom sustavu bile su uočene u štakora. Sve te pojave javile su se pri izloženostima koje su dovoljno veće od onih koje se predviđaju u ljudi.

Glikopironij nije bio teratogen u štakora ili zečeva nakon inhalacijske primjene. U štakora nije utjecao na plodnost i prenatalni i postnatalni razvoj. Glikopironijev bromid i njegovi metaboliti nisu značajno prešli placentarnu barijeru skotnih miševa, zečeva i pasa. Glikopironijev bromid (uključujući njegove metabolite) izlučivao se u mlijeku štakora u laktaciji i dosegao do 10 puta veće koncentracije u mlijeku nego u krvi matične životinje.

Ispitivanja genotoksičnosti nisu otkrila nikakav mutageni ili klastogeni potencijal glikopironijevog bromida. Ispitivanja karcinogenosti u transgeničnih miševa korištenjem oralne primjene te u štakora korištenjem inhalacijske primjene nije otkrilo nikakve dokaze karcinogenosti pri sistemskim izloženostima (AUC) koje su bile otprilike 53 puta više u miševa i 75 puta više u štakora od maksimalne preporučene doze jedanput na dan za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

laktoza hidrat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Inhalator iz svakog pakiranja treba baciti nakon što su sve kapsule u tom pakiranju iskorištene.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Kapsule se moraju uvijek čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage te izvaditi tek neposredno prije primjene.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tijelo i poklopac inhalatora napravljeni su od akrilonitril butadien stirena, tipke su napravljene od metil metakrilat akrilonitril butadien stirena. Igle i opruge su napravljene od nehrđajućeg čelika.

PA/Al/PVC – Aluminijski perforirani blister s jediničnim dozama. Jedan blister sadrži 6 ili 10 tvrdih kapsula.

Jedno pakiranje koje sadrži 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 ili 90x1 tvrdih kapsula, zajedno s 1 inhalatorom.

Višestruko pakiranje koje sadrži 96 (4 pakiranja od 24x1) tvrdih kapsula i 4 inhalatora.

Višestruko pakiranje koje sadrži 150 (15 pakiranja od 10x1) tvrdih kapsula i 15 inhalatora.

Višestruko pakiranje koje sadrži 150 (25 pakiranja od 6x1) tvrdih kapsula i 25 inhalatora.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

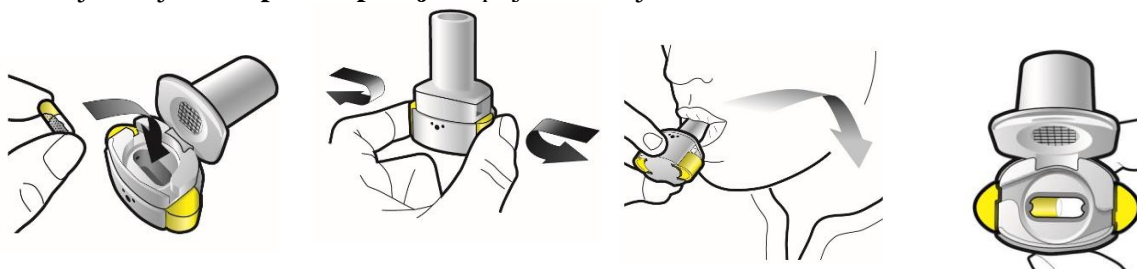
6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Treba koristiti inhalator koji se dobije sa svakim novim receptom. Inhalator iz svakog pakiranja treba baciti nakon što su sve kapsule u tom pakiranju iskorištene.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Upute za rukovanje i primjenu

Pročitajte u cijelosti **Upute za primjenu** prije korištenja Xoterna Breezhalera.



Umetnite

Probušite i otpustite

Duboko udahnite

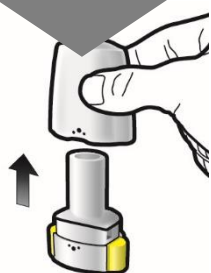
Provjerite je li kapsula
prazna

1

2

3

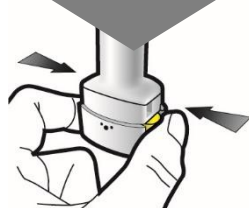
Provjera



Korak 1a:
Skinite poklopac



Korak 1b:
Otvorite inhalator



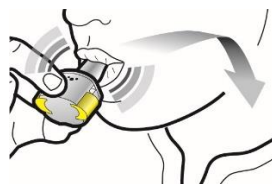
Korak 2a:
**Probušite kapsulu
jedanput**
Držite inhalator
uspravno.
Probušite kapsulu
čvrstim pritiskom na
bočne tipke s obje strane
istovremeno.
Trebate čuti zvuk kad se
probuši kapsula.
Probušite kapsulu samo
jedanput.



Korak 2b:
Otpustite bočne tipke



Korak 3a:
Izdahnite do kraja
Nemojte puhati u
inhalator.



Korak 3b:
Duboko udahnite lijek
Držite inhalator kako je
prikazano na slici.
Stavite nastavak u usta i
usnama ga čvrsto
objumite.
Nemojte pritiskati bočne
tipke.



**Provjerite je li kapsula
prazna**

Otvorite inhalator kako
biste provjerili je li ostalo
praška u kapsuli.

Ako je ostalo praška u
kapsuli:

- Zatvorite inhalator
- Ponovite korake 3a do 3c.



**Ostalo je
praška**



Prazna



Korak 1c:

Izvadite kapsulu

Odvojite jedan od blistera od blister kartice.

Skinite zaštitni sloj s blistera i izvadite kapsulu.

Ne gurajte kapsulu kroz foliju.

Ne gutajte kapsulu.



Korak 1d:

Umetnite kapsulu

Nikad ne stavljajte kapsulu izravno u nastavak za usta.



Korak 1e:

Zatvorite inhalator

Udahnite brzo i što dublje možete. Tijekom inhalacije čut ćete zujanje. Mogli biste osjetiti okus lijeka dok inhalirate.



Korak 3c:

Zadržite dah

Zadržite dah do 5 sekundi.



Izvadite praznu kapsulu

Odložite praznu kapsulu u kućanski otpad.

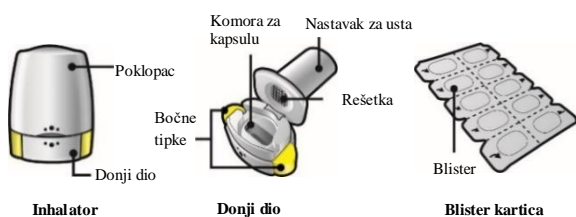
Zatvorite inhalator i vratite poklopac.

Važne informacije

- Xoterna Breezhaler kapsule moraju se uvijek čuvati u blister kartici i izvaditi tek neposredno prije primjene.
- Ne gurajte kapsulu kroz foliju da biste je izvadili iz blistera.
- Nemojte gutati kapsulu.
- Nemojte koristiti Xoterna Breezhaler kapsule s drugim inhalatorima.
- Nemojte koristiti Xoterna Breezhaler inhalator za uzimanje kapsula bilo kojeg drugog lijeka.
- Nikad ne stavljajte kapsulu u usta ili nastavak inhalatora.
- Ne pritišćite bočne tipke više od jedanput.
- Ne pušite u nastavak.
- Ne pritišćite bočne tipke dok udišete kroz nastavak.
- Ne dirajte kapsule mokrim rukama.
- Nikad ne ispirite svoj inhalator vodom.

Vaše pakiranje Xoterna Breezhaler inhalatora sadrži:

- Jedan Xoterna Breezhaler inhalator
- Jednu ili više blister kartica, od kojih svaka sadrži 6 ili 10 Xoterna Breezhaler kapsula za korištenje u inhalatoru



Često postavljena pitanja

Zašto se nije čuo zvuk u inhalatoru kad sam inhalirao/la?

Moguće je da je kapsula zapela u komori za kapsulu. Ako se to dogodi, pažljivo oslobodite kapsulu tapkanjem po donjem dijelu inhalatora. Ponovo inhalirajte lijek ponavljajući korake 3a do 3c.

Što trebam napraviti ako je ostalo praška u kapsuli?

Niste primili dovoljno lijeka. Zatvorite inhalator i ponovite korake 3a do 3c.

Zakašljao/la sam nakon inahliranja – je li to važno?

To se može dogoditi. Ako je kapsula prazna, primili ste dovoljno lijeka.

Osjetio/la sam komadiće kapsule na jeziku - je li to važno?

To se može dogoditi i nije štetno. Vjerojatnost da će se kapsula zdrobiti veća je ako se kapsula probuši više od jedanput.

Čišćenje inhalatora

Obrišite nastavak za usta iznutra i izvana suhom, čistom tkaninom koja ne ostavlja dlačice da biste uklonili ostatke praška ako ih ima. Držite inhalator suhim. Nikad ne perite inhalator vodom.

Zbrinjavanje inhalatora nakon uporabe

Svaki inhalator treba baciti nakon što ste iskoristili sve kapsule. Upitajte svog ljekarnika kako odložiti lijekove i inhalatore koje više ne trebate.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/863/001-008

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. svibnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Xoterna Breezhaler 85 mikrograma/43 mikrograma prašak inhalata, tvrde kapsule indakaterol/glikopironij

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 110 mikrograma indakaterola i 50 mikrograma glikopironija. Količina inhaliranog indakaterola je 85 mikrograma (što odgovara 110 mikrograma indakaterolmaleata), a inhaliranog glikopironija 43 mikrograma (što odgovara 54 mikrograma glikopironijevog bromida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: laktozu i magnezijev stearat.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, tvrda 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. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu samo s inhalatorom priloženim u pakiranju.

Ne gutati kapsule.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za inhaliranje

Liječenje za 90 dana [samo za 90 x 1 kapsula + 1 inhalator]

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Inhalator iz svakog pakiranja treba baciti nakon što su sve kapsule u tom pakiranju iskorištene.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Kapsule čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage i izvaditi tek neposredno prije primjene.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Xoterna Breezhaler

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Xoterna Breezhaler 85 mikrograma/43 mikrograma prašak inhalata, tvrde kapsule indakaterol/glikopironij

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 110 mikrograma indakaterola i 50 mikrograma glikopironija. Količina inhaliranog indakaterola je 85 mikrograma (što odgovara 110 mikrograma indakaterolmaleata), a inhaliranog glikopironija 43 mikrograma (što odgovara 54 mikrograma glikopironijevog bromida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: laktozu i magnezijev stearat.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak inhalata, tvrda kapsula

Višestruko pakiranje: 96 (4 pakiranja od 24x1) kapsula + 4 inhalatora.
Višestruko pakiranje: 150 (15 pakiranja od 10x1) kapsula + 15 inhalatora.
Višestruko pakiranje: 150 (25 pakiranja od 6x1) kapsula + 25 inhalatora.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu samo uz inhalator priložen u pakiranju.
Ne gutati kapsule.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za inhaliranje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Inhalator iz svakog pakiranja treba baciti nakon što su sve kapsule u tom pakiranju iskorištene.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Kapsule čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage i izvaditi tek neposredno prije primjene.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/863/005	Višestruko pakiranje koje sadrži 4 pakiranja (24 kapsule + 1 inhalator)
EU/1/13/863/008	Višestruko pakiranje koje sadrži 15 pakiranja (10 kapsula + 1 inhalator)
EU/1/13/863/006	Višestruko pakiranje koje sadrži 25 pakiranja (6 kapsula + 1 inhalator)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Xoterna Breezhaler

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Xoterna Breezhaler 85 mikrograma/43 mikrograma prašak inhalata, tvrde kapsule
indakaterol/glikopironij

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 110 mikrograma indakaterola i 50 mikrograma glikopironija. Količina inhaliranog indakaterola je 85 mikrograma (što odgovara 110 mikrograma indakaterolmaleata), a inhaliranog glikopironija 43 mikrograma (što odgovara 54 mikrograma glikopironijevog bromida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: laktozu i magnezijev stearat.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, tvrda kapsula

24 x 1 kapsula + 1 inhalator. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za zasebnu prodaju.
10 x 1 kapsula + 1 inhalator. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za zasebnu prodaju.
6 x 1 kapsula + 1 inhalator. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za zasebnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu samo s inhalatorom priloženim u pakiranju.
Ne gutati kapsule.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za inhaliranje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Inhalator iz svakog pakiranja treba baciti nakon što su sve kapsule u tom pakiranju iskorištene.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Kapsule čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage i izvaditi tek neposredno prije primjene.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/863/005	Višestruko pakiranje koje sadrži 4 pakiranja (24 kapsule + 1 inhalator)
EU/1/13/863/008	Višestruko pakiranje koje sadrži 15 pakiranja (10 kapsula + 1 inhalator)
EU/1/13/863/006	Višestruko pakiranje koje sadrži 25 pakiranja (6 kapsula + 1 inhalator)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xoterna Breezhaler

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**UNUTARNJI POKLOPAC VANJSKE KARTONSKE KUTIJE JEDINIČNOG PAKIRANJA I
SREDNJE KUTIJE U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU**

1. DRUGO

- 1 Umetnite
 - 2 Probušite i otpustite
 - 3 Duboko udahnite
- Provjera Provjerite je li kapsula prazna

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Xoterna Breezhaler 85 µg/43 µg prašak inhalata
indakaterol/glikopironij

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Samo za inhaliranje

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Xoterna Breezhaler 85 mikrograma/43 mikrograma prašak inhalata, tvrde kapsule indakaterol/glikopironij

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Xoterna Breezhaler i za što se koristi
 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Xoterna Breezhaler
 3. Kako primjenjivati Xoterna Breezhaler
 4. Moguće nuspojave
 5. Kako čuvati Xoterna Breezhaler
 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
- Upute za primjenu Xoterna Breezhaler inhalatora

1. Što je Xoterna Breezhaler i za što se koristi

Što je Xoterna Breezhaler

Ovaj lijek sadrži dvije djelatne tvari koje se zovu indakaterol i glikopironij. One pripadaju skupini lijekova koji se nazivaju bronhodilatatorima.

Za što se koristi Xoterna Breezhaler

Ovaj se lijek primjenjuje da bi olakšao disanje odraslim bolesnicima koji imaju poteškoće u disanju zbog bolesti pluća koja se naziva kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB). Kod KOPB-a mišići oko dišnih puteva se stežu. To otežava disanje. Ovaj lijek blokira stezanje tih mišića u plućima, zbog čega zrak lakše ulazi i izlazi iz pluća.

Ako koristite ovaj lijek jedanput na dan, pomoći će Vam da se smanje učinci KOPB-a na Vaš svakodnevni život.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Xoterna Breezhaler

Nemojte primjenjivati Xoterna Breezhaler

- ako ste alergični na indakaterol ili glikopironij ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Xoterna Breezhaler ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas:

- ako imate astmu - ovaj lijek se ne smije koristiti za liječenje astme.
- ako imate problema sa srcem.
- ako imate epileptičke napadaje.
- ako imate problema sa štitnjačom (tireotoksikoza).
- ako imate šećernu bolest.
- ako uzimate bilo koji lijek za plućnu bolest koji sadrži djelatne tvari koje su slične (iz iste skupine) kao i one u Xoterna Breezhaleru (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Xoterna Breezhaler“).
- ako imate tegobe s bubrezima.
- ako imate teške tegobe s jetrom.
- ako imate problem s očima koji se naziva glaukom uskog kuta.
- ako imate poteškoća s mokrenjem.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), **obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru prije nego uzmete ovaj lijek.**

Tijekom liječenja Xoterna Breezhalerom

- **Prestanite uzimati ovaj lijek i odmah potražite medicinsku pomoć** ako osjetite nešto od sljedećeg:
 - bol ili nelagoda u oku, privremeno zamagljenje vida, aureole oko izvora svjetlosti ili obojane slike zajedno s crvenim očima – to bi mogli biti znakovi akutnog napada glaukoma uskog kuta.
 - otežano disanje ili gutanje, oticanje jezika, usana ili lica, kožni osip, svrbež i koprivnjača (znakovi alergijske reakcije).
 - stezanje u prsnom košu, kašljanje, piskanje ili nedostatak zraka odmah nakon primjene ovog lijeka – to mogu biti znaci stanja koje se naziva paradoksalni bronhospazam.
- **Odmah se obratite svom liječniku** ako Vam se simptomi KOPB-a kao što su nedostatak zraka, piskanje ili kašalj nisu popravili ili ako su se pogoršali.

Xoterna Breezhaler se koristi kao kontinuirana terapija za Vaš KOPB. Ne koristite ovaj lijek za liječenje iznenadnog napada nedostatka zraka ili piskanja.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci ili adolescentima mlađima od 18 godina. To je zato što se nije proučavao u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Xoterna Breezhaler

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebno Vas molimo da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate:

- bilo koji lijek koji može biti sličan Xoterna Breezhaleru (sadrži slične djelatne tvari).
- lijekove zvane beta blokatori koji se mogu koristiti za visoki krvni tlak ili druge srčane probleme (kao što je propranolol), ili za problem s očima koji se zove glaukom (kao što je timolol).
- lijekove koji snižavaju količinu kalija u Vašoj krvi. To uključuje:
 - steroide (npr. prednizolon),
 - diuretike (tablete za mokrenje) koji se koriste kod visokog krvnog tlaka (kao što je hidroklorotiazid),
 - lijekove za probleme s disanjem (kao što je teofilin).

Trudnoća i dojenje

Nema podataka o primjeni ovog lijeka u trudnica i nije poznato izlučuje li se djelatna tvar ovog lijeka u majčino mlijeko. Indakaterol, jedna od djelatnih tvari Xoterna Breezhalera, može spriječiti porod zbog njegovog utjecaja na maternicu.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Nemojte koristiti Xoterna Breezhaler osim ako Vam to nije rekao liječnik.

Upravljanje vozilima i strojevima

Malo je vjerojatno da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, ovaj lijek može uzrokovati omaglicu (pogledajte dio 4). Ako osjećate omaglicu dok uzimate ovaj lijek, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

Xoterna Breezhaler sadrži laktozu

Ovaj lijek sadrži laktozu (23,5 mg po kapsuli). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije uzimanja bilo kojeg lijeka.

3. Kako primjenjivati Xoterna Breezhaler

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko Xoterna Breezhalera primjenjivati

Uobičajena doza je inhaliranje sadržaja jedne kapsule svaki dan.

Trebate inhalirati samo jedanput na dan zato što učinak ovog lijeka traje 24 sata. Ne primjenjujte više nego što Vam liječnik kaže.

Starije osobe (u dobi od 75 i više godina)

Možete koristiti ovaj lijek ako imate 75 godina ili više pri istoj dozi kao i druge odrasle osobe.

Kada inhalirati Xoterna Breezhaler

Primjenjujte ovaj lijek u isto vrijeme svaki dan. To će Vam pomoći i da se sjetite uzeti ga.

Možete inhalirati Xoterna Breezhaler u bilo kojem trenutku prije ili nakon uzimanja hrane ili pića.

Kako inhalirati Xoterna Breezhaler

- Xoterna Breezhaler je za primjenu inhalacijom.
- U ovom pakiranju naći ćete inhalator i kapsule (u blisterima) koje sadrže lijek kao prašak inhalata. Koristite kapsule samo uz inhalator priložen u ovom pakiranju (Xoterna Breezhaler inhalator). Kapsule trebaju ostati u blisteru dok ne dođe vrijeme za primjenu.
- Odlijepite foliju s blistera da biste ga otvorili - ne gurajte kapsulu kroz foliju.
- Kada otvorite novo pakiranje, upotrijebite novi Xoterna Breezhaler inhalator koji je priložen u pakiranju.
- Bacite inhalator iz svakog pakiranja nakon što su sve kapsule u tom pakiranju iskorištene.
- Ne gutajte kapsule.
- Molimo pročitajte upute na kraju ove upute o lijeku za više informacija o korištenju inhalatora.

Ako uzmete više Xoterna Breezhaler nego što ste trebali

Ako ste inhalirali previše ovog lijeka ili ako netko zabunom uzme Vaše kapsule, morate odmah obavijestiti svog liječnika ili otići u najbližu hitnu pomoć. Pokažite pakiranje Xoterna Breezhalera. Možda će biti potrebna liječnička pomoć. Možda ćete primijetiti da su otkucaji srca brži nego inače, ili imate glavobolju, osjećate se omamljeno, osjećate mučninu ili povraćate ili možete primijetiti vizualne poremećaje, osjećate zatvor ili imate poteškoća s otežanim mokrenjem.

Ako ste zaboravili uzeti Xoterna Breezhaler

Ako zaboravite inhalirati dozu u uobičajeno vrijeme, inhalirajte je čim bude moguće toga dana. Zatim inhalirajte sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu sljedeći dan. Nemojte inhalirati više od jedne doze istoga dana.

Koliko dugo nastaviti liječenje Xoterna Breezhalerom

- Nastavite primijenjivati Xoterna Breezhaler dokle god Vam liječnik kaže.
- KOPB je dugoročna bolest i trebate primijeniti Xoterna Breezhaler **svaki dan**, a ne samo kada imate poteškoće s disanjem ili druge simptome KOPB-a.

Ako imate pitanja o tome koliko dugo trebate nastaviti liječenje ovim lijekom, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne:

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- otežano disanje ili gutanje, oticanje jezika, usana ili lica, urtikarija, kožni osip – to bi mogli biti znakovi alergijske reakcije.
- osjećaj umora ili velike žeđi, povećani apetit bez porasta tjelesne težine i mokrenje više nego inače – to bi mogli biti znakovi visoke razine šećera u krvi (hiperglikemija).

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- pritiskajuća bol u prsnom košu s pojačanim znojenjem – to bi mogao biti ozbiljan srčani problem (ishemijska bolest srca).
- oticanje uglavnom jezika, usana, lica ili grla (mogući znakovi angioedema).
- otežano disanje uz piskanje ili kašalj.
- bol i nelagoda u oku, privremeno zamagljenje vida, aureole oko izvora svjetlosti ili jako obojane slike zajedno sa crvenim očima – to bi mogli biti znakovi glaukoma.
- nepravilni otkucaji srca.

Ako primijetite bilo koju od ovih ozbiljnih nuspojava, **odmah potražite medicinsku pomoć.**

Ostale nuspojave mogu uključivati:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- začepljen nos, kihanje, kašalj, glavobolja sa ili bez vrućice – to bi mogli biti znakovi infekcije gornjeg dijela dišnog sustava.

Česte

- kombinacija grlobolje i curenja nosa – to bi mogli biti znakovi nazofaringitisa.
- bolno i učestalo mokrenje – to bi mogli biti znakovi infekcije mokraćnog sustava koja se naziva cistitis.
- osjećaj pritiska ili boli u obrazima i čelu – to bi mogli biti znakovi upale sinusa koja se naziva sinusitis.
- curenje ili začepljenje nosa.
- omaglica.
- glavobolja.
- kašalj.
- grlobolja.
- nadražen želudac, probavne tegobe.
- zubni karijes.
- poteškoće i bol kod mokrenja – to bi mogli biti znakovi začepljenja mokraćnog mjehura ili zadržavanja mokraće.
- vrućica.
- bol u prsnom košu.

Manje česte

- poteškoće sa spavanjem.
- ubrzani otkucaji srca.
- osjećaj lupanja srca – znakovi nepravilnih otkucaja srca.
- promjena glasa (promuklost).
- krvarenje iz nosa.
- proljev ili bol u trbuhu.
- suha usta.
- svrbež ili osip.
- bol koja zahvaća mišiće, ligamente, tetive, zglobove i kosti.
- mišićni grč.
- bolovi ili osjetljivost u mišićima.
- bol u rukama ili nogama.
- otečene šake, gležnjevi i stopala.
- umor.

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- trnci ili utrnulost.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xoterna Breezhaler

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“/„EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Kapsule čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage i izvaditi tek neposredno prije primjene.

Inhalator iz svakog pakiranja treba baciti nakon što su sve kapsule u tom pakiranju iskorištene.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili ako su vidljivi znakovi neovlaštenog otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xoterna Breezhaler sadrži

- Djelatne tvari su indakaterol (u obliku indakaterolmaleata) i glikopironijev bromid. Jedna kapsula sadrži 143 mikrograma indakaterolmaleata što odgovara 110 mikrograma indakaterola i 63 mikrograma glikopironijevog bromida što odgovara 50 mikrograma glikopironija. Isporučena doza (doza koja izađe iz nastavka za usta inhalatora) odgovara 85 mikrograma indakaterola (što odgovara 110 mikrograma indakaterolmaleata) i 43 mikrograma glikopironija (što odgovara 54 mikrograma glikopironijevog bromida).
- Drugi sastojci praška inhalata su laktoza hidrat i magnezijev stearat (vidjeti dio 2 ispod „Xoterna Breezhaler sadrži laktozu“).

Kako Xoterna Breezhaler izgleda i sadržaj pakiranja

Xoterna Breezhaler 85 mikrograma/43 mikrograma prašak inhalata, tvrde kapsule su bezbojne i žute i sadrže bijeli do gotovo bijeli prašak. Imaju šifru proizvoda „IGP110.50“ otisnutom plavom bojom ispod dvije plave linije na tijelu i logotip tvrtke () otisnutim crnom bojom na kapici. U ovom pakiranju pronaći ćete napravu koja se naziva inhalator, zajedno s kapsulama u blisterima. Svaki blister sadrži 6 ili 10 tvrdih kapsula.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

Jednostruko pakiranje koje sadrži 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 ili 90x1 tvrdih kapsula, zajedno s 1 inhalatorom.

Višestruko pakiranje koje sadrži 96 (4 pakiranja od 24x1) tvrdih kapsula i 4 inhalatora.

Višestruko pakiranje koje sadrži 150 (15 pakiranja od 10x1) tvrdih kapsula i 15 inhalatora.

Višestruko pakiranje koje sadrži 150 (25 pakiranja od 6x1) tvrdih kapsula i 25 inhalatora.

Na tržištu Vaše zemlje se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Njemačka

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 28 11 712
ή
INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 66 64 805-6

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos,
S.A.
Tel: +351 21 499 7400

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

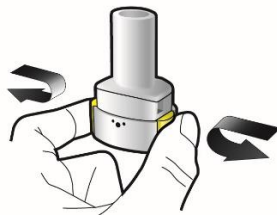
Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

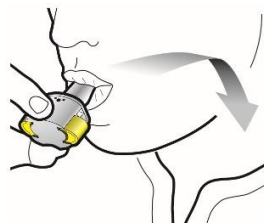
Pročitajte u cijelosti **Upute za primjenu** prije korištenja Xoterna Breezhalera.



Umetnite



Probušite i otpustite



Duboko udahnite



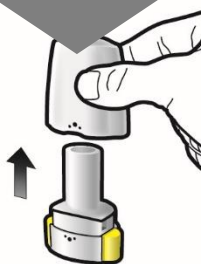
Provjerite je li kapsula prazna

1

2

3

Provjera



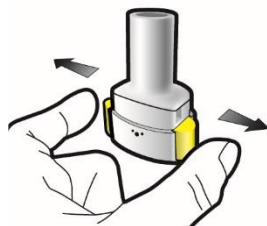
Korak 1a:
Skinite poklopac



Korak 1b:
Otvorite inhalator



Korak 2a:
Probušite kapsulu jedanput
Držite inhalator uspravno. Probušite kapsulu čvrstim pritiskom na bočne tipke s obje strane istovremeno. Trebate čuti zvuk kad se probuši kapsula. Probušite kapsulu samo jedanput.



Korak 2b:
Otpustite bočne tipke



Korak 3a:
Izdahnite do kraja
Nemojte puhati u inhalator.



Korak 3b:
Duboko udahnite lijek
Držite inhalator kako je prikazano na slici. Stavite nastavak u usta i usnama ga čvrsto obujmite. Nemojte pritiskati bočne tipke.



Provjerite je li kapsula prazna
Otvorite inhalator kako biste provjerili je li ostalo praška u kapsuli.

Ako je ostalo praška u kapsuli:

- Zatvorite inhalator
- Ponovite korake 3a do 3c.



Ostalo je praška



Prazna



Korak 1c:

Izvadite kapsulu

Odvojite jedan od blistera od blister kartice.

Skinite zaštitni sloj s blistera i izvadite kapsulu.

Ne gurajte kapsulu kroz foliju.

Ne gutajte kapsulu.



Korak 1d:

Umetnite kapsulu

Nikad ne stavljajte kapsulu izravno u nastavak za usta.



Korak 1e:

Zatvorite inhalator

Udahnite brzo i što dublje možete. Tijekom inhalacije čut ćete zujanje. Mogli biste osjetiti okus lijeka dok inhalirate.



Korak 3c:

Zadržite dah

Zadržite dah do 5 sekundi.



Izvadite praznu kapsulu

Odložite praznu kapsulu u kućanski otpad.

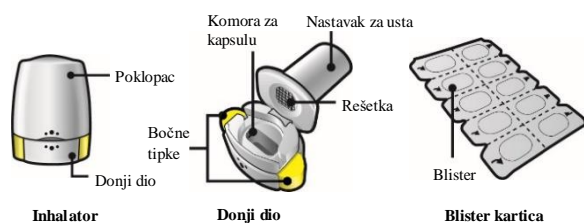
Zatvorite inhalator i vratite poklopac.

Važne informacije

- Xoterna Breezhaler kapsule moraju se uvijek čuvati u blister kartici i izvaditi tek neposredno prije primjene.
- Ne gurajte kapsulu kroz foliju da biste je izvadili iz blistera.
- Nemojte gutati kapsulu.
- Nemojte koristiti kapsule Xoterna Breezhaler s drugim inhalatorima.
- Nemojte koristiti Xoterna Breezhaler inhalator za uzimanje kapsula bilo kojeg drugog lijeka.
- Nikad ne stavljajte kapsulu u usta ili nastavak inhalatora.
- Ne pritišćite bočne tipke više od jedanput.
- Ne pušite u nastavak.
- Ne pritišćite bočne tipke dok udišete kroz nastavak.
- Ne dirajte kapsule mokrim rukama.
- Nikad ne ispirite svoj inhalator vodom.

Vaše pakiranje Xoterna Breezhaler inhalatora sadrži:

- Jedan Xoterna Breezhaler inhalator
- Jednu ili više blister kartica, od kojih svaka sadrži 6 ili 10 Xoterna Breezhaler kapsula za korištenje u inhalatoru



Često postavljana pitanja

Zašto se nije čuo zvuk u inhalatoru kad sam inhalirao/la?

Moguće je da je kapsula zapela u komori za kapsulu. Ako se to dogodi, pažljivo oslobodite kapsulu tapkanjem po donjem dijelu inhalatora. Ponovo inhalirajte lijek ponavljajući korake 3a do 3c.

Što trebam napraviti ako je ostalo praška u kapsuli?

Niste primili dovoljno lijeka. Zatvorite inhalator i ponovite korake 3a do 3c.

Zakašljao/la sam nakon inhaliranja – je li to važno?

To se može dogoditi. Ako je kapsula prazna, primili ste dovoljno lijeka.

Osjetio/la sam komadiće kapsule na jeziku – je li to važno?

To se može dogoditi i nije štetno. Vjerojatnost da će se kapsula zdrobiti veća je ako se kapsula probuši više od jedanput.

Čišćenje inhalatora

Obrišite nastavak za usta iznutra i izvana suhom, čistom tkaninom koja ne ostavlja dlačice da biste uklonili ostatke praška ako ih ima. Držite inhalator suhim. Nikad ne perite inhalator vodom.

Zbrinjavanje inhalatora nakon uporabe

Svaki inhalator treba baciti nakon što ste iskoristili sve kapsule. Upitajte svog ljekarnika kako odložiti lijekove i inhalatore koje više ne trebate.