

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramów/43 mikrogramy, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 143 mikrogramy indakaterolu maleinianu, co odpowiada 110 mikrogramom indakaterolu oraz 63 mikrogramy glikopironiowego bromku, co odpowiada 50 mikrogramom glikopironium.

Każda dostarczona dawka (dawka, która wydostaje się z ustnika inhalatora) zawiera 110 mikrogramów indakaterolu maleinianu, co odpowiada 85 mikrogramom indakaterolu oraz 54 mikrogramy glikopironiowego bromku, co odpowiada 43 mikrogramom glikopironium.


Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 23,5 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej (proszek do inhalacji)

Kapsułki z przezroczystym, żółtym wieczkiem oraz przezroczystym, bezbarwnym korpusem zawierające biały do prawie białego proszek, z oznaczeniem produktu „IGP110.50” w kolorze niebieskim wydrukowanym pod dwiema niebieskimi liniami na korpusie kapsułki i logo wytwórcy () w kolorze czarnym, wydrukowanym na wieczku kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xoterna Breezhaler jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki raz na dobę za pomocą inhalatora Xoterna Breezhaler.

Zaleca się, by produkt leczniczy Xoterna Breezhaler podawać o tej samej porze każdego dnia. W razie pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć tak szybko, jak to możliwe tego samego dnia. Należy pouczyć pacjentów, by nie przyjmowali więcej niż jednej dawki na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Xoterna Breezhaler można stosować w zalecanej dawce u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 75 lat i starszych).

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Xoterna Breezhaler można stosować w zalecanych dawkach u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializ należy go stosować wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Xoterna Breezhaler można stosować w zalecanych dawkach u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Xoterna Breezhaler u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Xoterna Breezhaler u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) we wskazaniu POChP nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xoterna Breezhaler u dzieci. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania wziewnego. Nie wolno połykać kapsułek.

Kapsułki należy podawać wyłącznie za pomocą inhalatora Xoterna Breezhaler (patrz punkt 6.6). Należy stosować inhalator dostarczany z każdym nowym opakowaniem.

Należy poinstruować pacjentów, jak prawidłowo przyjmować ten produkt leczniczy. Pacjentów, u których nie wystąpi poprawa czynności układu oddechowego należy zapytać, czy nie połykają produktu leczniczego zamiast przyjmować go wziewnie.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Xoterna Breezhaler nie należy podawać jednocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi inne leki z grupy długo działających agonistów receptorów beta-adrenergicznych lub długo działających antagonistów receptorów muskarynowych, leków z grup farmakoterapeutycznych, do których należą składniki produktu leczniczego Xoterna Breezhaler (patrz punkt 4.5).

Astma

Produktu leczniczego Xoterna Breezhaler nie należy stosować w leczeniu astmy ze względu na brak danych w tym wskazaniu.

Długo działający agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych mogą zwiększać ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z astmą, w tym zgonów związanych z astmą, jeśli leki te są stosowane w leczeniu astmy.

Produkt nie jest przeznaczony do stosowania w stanach ostrych

Produkt Xoterna Breezhaler nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli.

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano występowanie natychmiastowych reakcji nadwrażliwości po podaniu indakaterolu lub glikopirionium, które są substancjami czynnymi produktu leczniczego Xoterna Breezhaler. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy sugerujące reakcje alergiczne, w szczególności obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęk języka, warg i twarzy), pokrzywka lub wysypka skórna należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i zastosować alternatywne leczenie.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Stosowanie produktu Xoterna Breezhaler może wywołać paradoksalny skurcz oskrzeli, który może zagrażać życiu pacjenta. Jeśli do niego dojdzie, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i zastosować leczenie alternatywne.

Działanie przeciwcholinergiczne związane z glikopirionium

Jaskra z wąskim kątem przesączania

Brak danych dotyczących pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Xoterna Breezhaler u tych pacjentów.

Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania oraz o konieczności przerwania leczenia produktem leczniczym Xoterna Breezhaler w razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Zatrzymanie moczu

Brak danych dotyczących pacjentów z zatrzymaniem moczu, dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Xoterna Breezhaler u tych pacjentów.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek obserwowano umiarkowane zwiększenie całkowitej ogólnoustrojowej ekspozycji (AUC_{last}) na glikopirionium stanowiące maksymalnie 1,4-krotność wartości u osób bez choroby nerek, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową niewydolnością nerek ekspozycja ta zwiększyła się maksymalnie 2,2-krotnie. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wyliczony wskaźnik przesączania kłębuszkowego poniżej 30 ml/min/1,73 m² pc.), w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializ, produkt leczniczy Xoterna Breezhaler należy stosować tylko w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 5.2). Pacjentów tych należy ściśle monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Należy zachować ostrożność stosując produkt Xoterna Breezhaler u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (choroba wieńcowa, ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze).

U niektórych pacjentów agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych mogą powodować klinicznie istotne działanie na układ sercowo-naczyniowy, co wyraża się zwiększeniem częstości pracy serca, ciśnienia krwi i (lub) innymi objawami. W przypadku wystąpienia takiego działania w czasie stosowania tego produktu leczniczego, może być konieczne przerwanie leczenia. Ponadto, zgłaszano, że agoniści receptorów beta-adrenergicznych mogą powodować zmiany w zapisie EKG, takie jak spłaszczenie załamka T, wydłużenie odstępu QT oraz obniżenie odcinka ST, chociaż znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Z tego względu długo działający agoniści receptora beta₂-adrenergicznego (LABA) lub produkty złożone zawierające LABA, takie jak Xoterna Breezhaler powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze znanym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QT lub u pacjentów leczonych produktami leczniczymi wpływającymi na odstęp QT.

Z udziału w badaniach klinicznych wyłączono pacjentów z niestabilną chorobą niedokrwinną serca, niewydolnością lewej komory, zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, arytmia (inną niż przewlekłe, stabilne migotanie przedsionków), zespołem wydłużonego odstępu QT w wywiadzie lub pacjentów, u których QT_c (oznaczane metodą Fridericia) był wydłużony (wynosił >450 ms) i dlatego brak doświadczenia dotyczącego stosowania leku w tych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność stosując produkt Xoterna Breezhaler w tych grupach pacjentów.

Hipokaliemia

U niektórych pacjentów agonisci receptorów beta₂-adrenergicznych mogą powodować istotną klinicznie hipokaliemię, co może wpływać niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest zwykle przemijające i nie jest konieczne stosowanie suplementacji. U pacjentów z ciężką postacią POChP, niedotlenienie oraz równocześnie stosowane leki mogą nasilać hipokaliemię, która może zwiększać podatność na wystąpienie zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.5).

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Xoterna Breezhaler w zalecanej dawce terapeutycznej (patrz punkt 5.1) nie zaobserwowano istotnej klinicznie hipokaliemii.

Hiperглиkemia

Inhalacja dużych dawek agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych może powodować zwiększenie stężenia glukozy w osoczu. Po rozpoczęciu leczenia produktem Xoterna Breezhaler u pacjentów z cukrzycą, należy jeszcze uważniej kontrolować stężenie glukozy w osoczu.

W trakcie długoterminowych badań klinicznych, znaczące klinicznie zmiany stężenia glukozy we krwi występowały u większej liczby pacjentów leczonych produktem Xoterna Breezhaler w zalecanej dawce (4,9%) niż w grupie placebo (2,7%). Nie badano produktu Xoterna Breezhaler u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, dlatego też należy zachować ostrożność i wprowadzić właściwe monitorowanie takich pacjentów.

Zaburzenia ogólne

Należy zachować ostrożność stosując produkt Xoterna Breezhaler u pacjentów z drgawkami lub tyreotoksykozą, oraz u pacjentów, którzy są bardzo wrażliwi na działanie agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych.

Substance pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie doustnych inhalacji indakaterolu i glikopironium w stanie stacjonarnym obu substancji czynnych nie miało wpływu na farmakokinetykę obu substancji czynnych.

Nie przeprowadzono specyficznych badań interakcji z produktem leczniczym Xoterna Breezhaler. Informacje o możliwych interakcjach są na podstawie danych o potencjalnych interakcjach każdej z dwóch substancji czynnych.

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą osłabiać lub znosić działanie agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych. Dlatego też produktu Xoterna Breezhaler nie należy stosować jednocześnie z lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne (w tym w postaci kropli do oczu), chyba że występują ważne powody do ich stosowania. Jeśli to konieczne, preferowane jest stosowanie beta-adrenolityków o działaniu kardioselektywnym, chociaż podczas ich stosowania należy zachować ostrożność.

Leki przeciwcholinergiczne

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Xoterna Breezhaler i innych produktów leczniczych zawierających substancje o działaniu przeciwcholinergicznym nie było badane i dlatego nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Sympatykomimetyki

Jednoczesne podawanie innych sympatykomimetyków (w monoterapii lub jako część terapii skojarzonej) może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem indakaterolu (patrz punkt 4.4).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania

Leczenie hipokaliemii

Leczenie hipokaliemii stosowane jednocześnie z pochodnymi metyloksantyn, steroidami lub lekami moczopędnymi nie oszczędzającymi potasu może nasilać potencjalne działanie hipokaliemiczne agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych, dlatego należy zachować ostrożność podczas ich stosowania (patrz punkt 4.4).

Należy wziąć pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania

Interakcje metaboliczne

Blokowanie głównych czynników inaktywacji indakaterolu, CYP3A4 oraz glikoproteiny P (P-gp) zwiększa ogólnoustrojową ekspozycję na indakaterol nawet dwukrotnie. Stopień ekspozycji, zwiększający się z powodu interakcji, nie wzbudzał żadnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania, biorąc pod uwagę doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa leczenia indakaterolem w badaniach klinicznych obejmujących okres maksymalnie jednego roku z zastosowaniem dawek maksymalnie dwukrotnie większych niż maksymalna zalecana dawka indakaterolu.

Cymetydyna lub inne inhibitory transportu kationów organicznych

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników cymetydyna, inhibitor transportu kationów organicznych, uważana za mającą udział w wydalaniu glikopironium przez nerki, powodowała zwiększenie całkowitej ekspozycji na glikopironium (AUC) o 22% oraz zmniejszenie klirensu nerkowego o 23%. Na podstawie nasilenia tych zmian nie należy spodziewać się klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania glikopironium z cymetydyną lub innymi inhibitorami transportu kationów organicznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Xoterna Breezhaler u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję w przypadku klinicznie istotnej ekspozycji (patrz punkt 5.3).

Indakaterol może hamować czynność porodową z powodu działania rozkurczającego na mięśnie gładkie macicy. Dlatego produkt Xoterna Breezhaler można stosować w czasie ciąży jedynie wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy indakaterol, glikopironium i ich metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych i toksykologicznych stwierdzono przenikanie indakaterolu, glikopironium i ich metabolitów do mleka karmiących samic szczurów. Stosowanie produktu Xoterna Breezhaler u kobiet karmiących piersią należy rozważyć wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści dla kobiety przewyższają możliwe ryzyko dla dziecka (patrz punkt 5.3).

Płodność

Badania wpływu na reprodukcję oraz inne dane uzyskane podczas badań na zwierzętach nie dają podstaw do obaw dotyczących wpływu leku na płodność samiców lub samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten produkt leczniczy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Występowanie zawrotów głowy może jednak wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Prezentacja profilu bezpieczeństwa opiera się na doświadczeniu ze stosowaniem produktu leczniczego Xoterna Breezhaler i jego poszczególnych substancji czynnych.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Doświadczenie z bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego Xoterna Breezhaler obejmuje ekspozycję na zalecaną dawkę terapeutyczną przez okres do 15 miesięcy.

Produkt leczniczy Xoterna Breezhaler powodował podobne działania niepożądane jak jego poszczególne składniki. Produkt ten zawiera indakaterol i glikopironium, dlatego po zastosowaniu produktu złożonego można spodziewać się, że rodzaj i nasilenie działań niepożądanych będą podobne jak po zastosowaniu każdego z tych składników.

Profil bezpieczeństwa charakteryzuje się występowaniem typowych objawów po zastosowaniu leków przeciwocholinergicznych i beta-adrenergicznych, związanych z działaniem poszczególnych składników produktu złożonego. Do innych najczęstszych działań niepożądanych związanych z tym produktem leczniczym (u co najmniej 3% pacjentów leczonych produktem Xoterna Breezhaler, a także u większej liczby pacjentów w porównaniu z grupą placebo) należał kaszel, zapalenie nosogardzieli oraz ból głowy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (Tabela 1). W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono w zależności od częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane

Działania niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często
Zapalenie nosogardzieli	Często
Zakażenie układu moczowego	Często
Zapalenie zatok	Często
Zapalenie błony śluzowej nosa	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość	Często
Obrzęk naczynioruchowy ²	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hiperglikemia i cukrzyca	Często
Zaburzenia psychiczne	
Bezsenność	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Często
Ból głowy	Często
Parestezje	Rzadko
Zaburzenia oka	
Jaskra ¹	Niezbyt często
Zaburzenia serca	
Choroba niedokrwienna serca	Niezbyt często
Migotanie przedsionków	Niezbyt często
Tachykardia	Niezbyt często
Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Kaszel	Często
Ból w obrębie jamy ustnej i gardła, w tym podrażnienie gardła	Często
Paradoksalny skurcz oskrzeli	Niezbyt często
Dysfonia ²	Niezbyt często
Krwawienie z nosa	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niestrawność	Często
Próchnica zębów	Często
Zapalenie żołądka i jelit	Niezbyt często
Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Świąd, wysypka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bóle mięśniowo-szkieletowe	Niezbyt często
Skurcze mięśni	Niezbyt często
Bóle mięśni	Niezbyt często
Ból kończyny	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niedrożność pęcherza i zatrzymanie moczu	Często

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Gorączka ¹	Często
Ból w klatce piersiowej	Często
Obrzęk obwodowy	Niezbyt często
Uczucie zmęczenia	Niezbyt często

¹ Działanie niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu Xoterna Breezhaler, ale nie zgłaszane dla poszczególnych składników.

² Zgłoszenia otrzymane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu; częstość oszacowana jednak na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Kaszel był częstym objawem, jednak jego nasilenie było zazwyczaj łagodne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma informacji dotyczących klinicznie istotnego przedawkowania produktu Xoterna Breezhaler.

Przedawkowanie może prowadzić do nasilenia działań typowych dla agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych, tzn. tachykardii, drżenia, kołatania serca, bólu głowy, nudności, wymiotów, senności, arytmii komorowych, kwasicy metabolicznej, hipokaliemii i hiperglikemii lub może powodować wystąpienie działań przeciwcholinergicznych, takich jak zwiększone ciśnienie śródgałkowe (powodujące ból, zaburzenia widzenia lub zaczerwienienie oczu), zaparcie lub trudności w oddawaniu moczu. Zaleca się leczenie podtrzymujące i objawowe. W ciężkich przypadkach pacjenta należy hospitalizować. W celu leczenia działań beta₂-adrenergicznych można rozważyć stosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, ale wyłącznie pod nadzorem lekarza i z zachowaniem dużej ostrożności, ponieważ stosowanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, kod ATC: R03AL04

Mechanizm działania

Xoterna Breezhaler

Gdy indakaterol i glikopironium są podawane jednocześnie jako składniki produktu leczniczego Xoterna Breezhaler, skuteczność obu związków sumuje się ze względu na różne sposoby ich działania ukierunkowanego na różne receptory i mechanizmy prowadzące do relaksacji mięśni gładkich. Ze względu na różną gęstość rozmieszczenia receptorów beta₂-adrenergicznych i receptorów M3 w centralnych i obwodowych drogach oddechowych, agoniści receptorów beta₂ powinni być bardziej skuteczni w relaksacji obwodowych dróg oddechowych, natomiast związek o działaniu przeciwcholinergicznym może skuteczniej oddziaływać na centralne drogi oddechowe. Dlatego, aby uzyskać działanie rozszerzające oskrzela zarówno w obwodowych, jak i centralnych drogach oddechowych płuca człowieka, korzystne może być połączenie agonisty receptorów beta₂-adrenergicznych z antagonistą receptorów muskarynowych.

Indakaterol

Indakaterol jest długo działającym agonistą receptorów beta₂-adrenergicznych przeznaczonym do podawania raz na dobę. Farmakologiczne działanie długo działających agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych, w tym indakaterolu, przynajmniej częściowo wynikają z pobudzenia wewnątrzkomórkowej cykazy adenylowej, enzymu, który katalizuje przekształcanie adenozyntrifosforanu (ATP) do cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu (cyklicznego AMP). Zwiększone stężenie cyklicznego AMP powoduje zwiotczenie mięśni gładkich w ścianie oskrzeli. Badania *in vitro* wykazały, że indakaterol wykazuje wielokrotnie większą aktywność w pobudzaniu receptorów beta₂, w porównaniu do receptorów beta₁ oraz beta₃.

Po inhalacji, indakaterol wykazuje miejscowe działanie rozszerzające oskrzela w płucach. Indakaterol jest częściowym agonistą ludzkiego receptora beta₂-adrenergicznego, o nanomolarnym potencjale.

Chociaż receptory beta₂-adrenergiczne są dominującymi receptorami adrenergicznymi w mięśniach gładkich oskrzeli, a receptory beta₁-adrenergiczne są dominującymi receptorami adrenergicznymi w ludzkim sercu, to receptory beta₂-adrenergiczne występują także w ludzkim sercu, gdzie stanowią 10 do 50% wszystkich receptorów adrenergicznych. Ich obecność w sercu zwiększa prawdopodobieństwo, że nawet wysoce selektywni agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych mogą wpływać na serce.

Glikopironium

Glikopironium jest długo działającym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwocholinergicznym), przeznaczonym do stosowania raz na dobę w leczeniu podtrzymującym polegającym na rozszerzeniu oskrzeli u pacjentów z POChP. Głównym szlakiem przewodzenia bodźców wywołujących zwężenie oskrzeli są nerwy przywspółczulne, a nadmierne napięcie mięśni oskrzeli wywołane działaniem układu cholinergicznego jest głównym odwracalnym elementem obturacji dróg oddechowych w POChP. Glikopironium działa poprzez blokowanie zewężającego oskrzela działania acetylocholino na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, powodując rozszerzenie dróg oddechowych.

Glikopironiowy bromek jest antagonistą receptorów muskarynowych wykazującym do nich duże powinowactwo. W badaniach wiązania radioligandów wykazano ponad 4-krotnie większą selektywność w stosunku do receptorów M₃ niż do receptorów M₂ u ludzi.

Działanie farmakodynamiczne

Skojarzenie indakaterolu i glikopironium w produkcie Xoterna Breezhaler wykazywało szybki początek działania w ciągu 5 minut po podaniu dawki. Działanie to utrzymuje się na stałym poziomie przez cały 24-godzinny okres dawkowania.

Średnie działanie rozszerzające oskrzela oceniane na podstawie pomiarów FEV₁ wykonywanych seryjnie w ciągu 24 godzin wyniosło 320 ml po 26 tygodniach leczenia. Działanie to było znamienne większe po zastosowaniu produktu leczniczego Xoterna Breezhaler w porównaniu z indakaterolem, glikopironium lub tiotropium podawanych w monoterapii (różnica 110 ml dla każdej porównywanej pary).

Nie stwierdzono dowodów na utratę wrażliwości na produkt leczniczy Xoterna Breezhaler w miarę upływu czasu, w porównaniu z placebo i monoterapią poszczególnymi składnikami leku.

Wpływ na częstość akcji serca

Wpływ leku na częstość akcji serca zdrowych ochotników badano po podaniu pojedynczej dawki stanowiącej 4-krotność zalecanej dawki terapeutycznej produktu leczniczego Xoterna Breezhaler, którą podawano w czterech dawkach podzielonych w odstępach co godzinę, a następnie porównywano z działaniem placebo, indakaterolu, glikopironium i salmeterolu.

Największe zwiększenie częstości akcji serca w odpowiadających sobie punktach czasowych w porównaniu z placebo wyniosło +5,69 uderzeń na minutę (90% CI [2,71; 8,66]), a największe zmniejszenie wyniosło -2,51 uderzeń na minutę (90% CI [-5,48; 0,47]). Ogólny wpływ leku na częstość akcji serca w miarę upływu czasu nie wskazywał na jednoznaczne działanie farmakodynamiczne produktu leczniczego Xoterna Breezhaler.

Częstość akcji serca badano u pacjentów z POChP po podaniu supratherapeutycznych dawek leku. Nie stwierdzono istotnego wpływu produktu leczniczego Xoterna Breezhaler na średnią częstość akcji serca w ciągu 24 godzin oraz na częstość akcji serca ocenianą po 30 minutach, 4 godzinach i 24 godzinach.

Odstęp QT

Dokładne badanie wpływu na odstęp QT (TQT) przeprowadzone u zdrowych ochotników, którym podawano duże wziewne dawki indakaterolu (do 2 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi) nie wykazało występowania klinicznie istotnego wpływu na odstęp QT. Podobnie w przypadku glikopironium nie odnotowano wydłużenia odstępu QT w badaniu TQT po wziewnym podaniu dawki stanowiącej 8-krotność zalecanej dawki terapeutycznej.

Wpływ produktu leczniczego Xoterna Breezhaler na odstęp QTc był badany u zdrowych ochotników po podaniu wziewnym produktu leczniczego Xoterna Breezhaler w dawce do 4 razy większej od zalecanej dawki terapeutycznej, podawanej w czterech dawkach podzielonych w odstępach co godzinę. Największa różnica względem placebo w odpowiadających sobie punktach czasowych wyniosła 4,62 ms (90% CI 0,40; 8,85 ms), a największe zmniejszenie tych wartości w odpowiadających sobie punktach czasowych wyniosło -2,71 ms (90% CI -6,97; 1,54 ms), co wskazuje na brak istotnego wpływu produktu leczniczego Xoterna Breezhaler na odstęp QT, co było zgodne z oczekiwaniami biorąc pod uwagę właściwości składników produktu.

U pacjentów z POChP po zastosowaniu dawek większych od dawek terapeutycznych i wynoszących od 116 mikrogramów/86 mikrogramów do 464 mikrogramów/86 mikrogramów produktu leczniczego Xoterna Breezhaler u większego odsetka pacjentów stwierdzono zwiększone QTcF w porównaniu do wartości początkowej, wynoszące od 30 ms do 60 ms (w zakresie od 16,0% do 21,6% w porównaniu z 1,9% dla placebo), nie stwierdzono jednak zwiększenia QTcF >60 ms od wartości początkowej. Największa dawka produktu leczniczego Xoterna Breezhaler wynosząca 464 mikrogramy/86 mikrogramów również powodowała większy odsetek wartości bezwzględnych QTcF >450 ms (12,2% w porównaniu z 5,7% w grupie placebo).

Stężenie potasu w surowicy i stężenie glukozy we krwi

U zdrowych ochotników po podaniu dawki 4-krotnie większej od zalecanej dawki terapeutycznej produktu leczniczego Xoterna Breezhaler, wpływ na stężenie potasu w surowicy był bardzo mały (maksymalna różnica -0,14 mmol/l w porównaniu z placebo). Maksymalny wpływ na stężenie glukozy we krwi wyniósł 0,67 mmol/l.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Program badań klinicznych III fazy z produktem leczniczym Xoterna Breezhaler obejmował sześć badań, do których włączono ponad 8000 pacjentów: 1) 26-tygodniowe badanie z zastosowaniem placebo i aktywnej kontroli (indakaterol raz na dobę, glikopironium raz na dobę, otwarte leczenie tiotropium podawanym raz na dobę); 2) 26-tygodniowe badanie z aktywną kontrolą (flutykazon z salmeterolem dwa razy na dobę); 3) 64-tygodniowe badanie z aktywną kontrolą (glikopironium raz na dobę, otwarte leczenie tiotropium podawanym raz na dobę); 4) 52-tygodniowe badanie z zastosowaniem placebo; 5) 3-tygodniowe badanie z zastosowaniem placebo i aktywnej kontroli (tiotropium raz na dobę) oceniające tolerancję wysiłku oraz 6) 52-tygodniowe badanie z aktywną kontrolą (flutykazon z salmeterolem dwa razy na dobę).

Do czterech z tych badań włączono pacjentów z klinicznym rozpoznaniem POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Do badania trwającego 64 tygodnie włączono pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP i ≥ 1 umiarkowanym lub ciężkim zaostrzeniem POChP w wywiadzie w poprzednim roku. Do 52-tygodniowego badania z aktywną kontrolą włączano pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego oraz ≥ 1 umiarkowanym lub ciężkim zaostrzeniem POChP w wywiadzie w poprzednim roku.

Wpływ na czynność płuc

W wielu badaniach klinicznych produkt leczniczy Xoterna Breezhaler powodował klinicznie znaczącą poprawę czynności płuc (mierzoną za pomocą natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej, FEV₁). W badaniach III fazy działanie rozszerzające oskrzela obserwowano w ciągu 5 minut po podaniu pierwszej dawki leku i utrzymywało się ono przez cały 24-godzinny odstęp między dawkami, począwszy od pierwszej dawki leku. Działanie rozszerzające oskrzela nie zmniejszało się w miarę upływu czasu.

Siła działania zależała od stopnia odwracalności obturacji dróg oddechowych przed rozpoczęciem leczenia (oceniana po podaniu leków rozszerzających oskrzela: krótko działającego antagonisty receptorów muskarynowych oraz krótko działającego beta₂-agonisty): u pacjentów z najmniejszym stopniem odwracalności (<5%) na początku badania występowało zazwyczaj mniejsze działanie rozszerzające oskrzela niż u pacjentów z większym stopniem odwracalności ($\geq 5\%$) w stosunku do wartości początkowej. Po 26 tygodniach (pierwszorządowy punkt końcowy), produkt leczniczy Xoterna Breezhaler zwiększał najmniejsze wartości FEV₁ o 80 ml u pacjentów (Xoterna Breezhaler n=82; placebo n=42) z najmniejszym stopniem odwracalności (<5%) (p=0,053) oraz o 220 ml u pacjentów (Xoterna Breezhaler n=392, placebo n=190) z większym stopniem odwracalności ($\geq 5\%$) w stosunku do wartości początkowej w porównaniu z placebo (p<0,001).

Wartości FEV₁ mierzone w momencie najsłabszego działania leku (ang. trough) i maksymalne wartości FEV₁:

Produkt leczniczy Xoterna Breezhaler powodował zwiększenie wartości FEV₁ mierzonych w momencie najsłabszego działania leku o 200 ml w porównaniu z placebo w pierwszorzędnym punkcie końcowym po 26 tygodniach (p<0,001) i wykazywał statystycznie istotne zwiększenie tych wartości w porównaniu z każdą grupą monoterapii (indakaterol i glikopironium), jak również w porównaniu z grupą otrzymującą tiotropium, co przedstawiono w poniższej tabeli.

Wartości FEV₁ mierzone w momencie najsłabszego działania leku (średnia najmniejszych kwadratów) w dniu 1 i w tygodniu 26 (pierwszorządowy punkt końcowy)

Różnice pomiędzy grupami	Dzień 1	Tydzień 26
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 – glikopironium	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
Xoterna Breezhaler – tiotropium	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

Średnia wartość FEV₁ przed podaniem dawki leku (średnia wartości otrzymanych na -45 i -15 minut przed przyjęciem porannej dawki leku badanego) była statystycznie znamienne na korzyść produktu leczniczego Xoterna Breezhaler w tygodniu 26. w porównaniu z flutykazonem/salmeterolem (różnica w średniej najmniejszych kwadratów [LS] pomiędzy grupami leczenia 100 ml; p<0,001), w tygodniu 52. w porównaniu z placebo (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 189 ml; p<0,001) oraz na wszystkich wizytach do tygodnia 64. włącznie w porównaniu z glikopironium (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 70-80 ml, p<0,001) i tiotropium (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 60-80 ml, p <0,001). W 52-tygodniowym badaniu z aktywną kontrolą średnia wartość FEV₁ przed podaniem dawki była statystycznie znamienne na korzyść produktu Xoterna Breezhaler na wszystkich wizytach do tygodnia 52. w porównaniu z flutykazonem/salmeterolem (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 62-86 ml, p<0,001). W tygodniu 26. produkt leczniczy Xoterna Breezhaler spowodował statystycznie znamienne poprawę maksymalnych wartości FEV₁ w porównaniu z placebo w ciągu pierwszych 4 godzin po podaniu dawki (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 330 ml) (p<0,001).

AUC dla FEV₁:

Produkt leczniczy Xoterna Breezhaler powodował zwiększenie pola AUC₀₋₁₂ dla FEV₁ po podaniu dawki (pierwszorzędowy punkt końcowy) o 140 ml w tygodniu 26. (p<0,001) w porównaniu z flutykazonem/salmeterolem.

Wpływ na nasilenie objawów

Duszność:

Produkt leczniczy Xoterna Breezhaler powodował statystycznie znaczne złagodzenie duszności, oceniane za pomocą wskaźnika TDI (Transitional Dyspnoea Index); lek powodował statystycznie znaczącą poprawę całkowitego wyniku TDI w tygodniu 26. w porównaniu z placebo (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 1,09; p<0,001), tiotropium (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 0,51; p=0,007) i flutykazonem/salmeterolem (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 0,76; p=0,003). Poprawa względem indakaterolu i glikopirionium wyniosła odpowiednio 0,26 i 0,21.

U statystycznie znacznie większego odsetka pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Xoterna Breezhaler wystąpiła poprawa o co najmniej 1 punkt w całkowitym wyniku TDI w tygodniu 26. w porównaniu z placebo (odpowiednio 68,1% i 57,5%; p=0,004). U większego odsetka pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Xoterna Breezhaler wystąpiła klinicznie znacząca odpowiedź w tygodniu 26. w porównaniu z pacjentami otrzymującymi tiotropium (68,1% Xoterna Breezhaler w porównaniu z 59,2% tiotropium; p=0,016) i flutykazon/salmeterol (65,1% Xoterna Breezhaler w porównaniu z 55,5% flutykazon/salmeterol; p=0,088).

Jakość życia związana ze stanem zdrowia:

Produkt leczniczy Xoterna Breezhaler wykazywał także statystycznie znaczny wpływ na jakość życia związaną ze stanem zdrowia, ocenianą za pomocą kwestionariusza Szpitala Św. Jerzego (SGRQ; St. George's Respiratory Questionnaire), o czym świadczy zmniejszenie całkowitego wyniku SGRQ po 26 tygodniach w porównaniu z placebo (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia -3,01; p=0,002) i tiotropium (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia -2,13; p=0,009) a w porównaniu z indakaterolem i glikopirionium zmniejszenie całkowitego wyniku SGRQ wyniosło odpowiednio -1,09 i 1,18. Po 64 tygodniach zmniejszenie całkowitego wyniku SGRQ w porównaniu z tiotropium było statystycznie istotne (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia -2,69; p<0,001). Po 52 tygodniach zmniejszenie całkowitego wyniku SGRQ w porównaniu z flutykazonem/salmeterolem było statystycznie znaczne (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia -1,3, p=0,003).

U większego odsetka pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Xoterna Breezhaler wystąpiła klinicznie istotna poprawa wyniku SGRQ (definiowana jako zmniejszenie o co najmniej 4 jednostki względem wartości początkowej) w tygodniu 26. w porównaniu z placebo (odpowiednio 63,7% i 56,6%; p=0,088) i tiotropium (63,7% Xoterna Breezhaler w porównaniu z 56,4% tiotropium; p=0,047), w tygodniu 64. w porównaniu z glikopirionium i tiotropium (57,3% Xoterna Breezhaler w porównaniu z 51,8% glikopirionium, p=0,055; w porównaniu z 50,8% tiotropium, p=0,051) oraz w tygodniu 52. w porównaniu z flutykazonem/salmeterolem (49,2% Xoterna Breezhaler w porównaniu z 43,7% flutykazon/salmeterol, iloraz szans: 1,30, p<0,001).

Codziennie czynności

Produkt leczniczy Xoterna Breezhaler powodował statystycznie większą niż tiotropium poprawę w odniesieniu do odsetka dni, w których pacjent był zdolny wykonywać zwykłe codzienne czynności, w okresie 26 tygodni (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 8,45%; p<0,001). Po 64 tygodniach, produkt leczniczy Xoterna Breezhaler powodował liczbową poprawę względem glikopirionium (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 1,95%; p=0,175) i statystyczną poprawę względem tiotropium (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 4,96%; p=0,001).

Zaostrzenia POChP

W 64-tygodniowym badaniu, w którym porównywano produkt leczniczy Xoterna Breezhaler (n=729), glikopironium (n=739) oraz tiotropium (n=737), produkt leczniczy Xoterna Breezhaler zmniejszył częstość występowania w ciągu roku umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP o 12% w porównaniu z glikopironium (p=0,038) oraz o 10% w porównaniu z tiotropium (p=0,096). Liczba umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń POChP na pacjentolata wyniosła 0,94 dla produktu Xoterna Breezhaler (812 zdarzeń) i 1,07 dla glikopironium (900 zdarzeń) i 1,06 dla tiotropium (898 zdarzeń). Produkt leczniczy Xoterna Breezhaler zmniejszył również znacząco statystycznie częstość występowania wszystkich zaostrzeń POChP (łagodnych, umiarkowanych i ciężkich) w ciągu roku o 15% w porównaniu z glikopironium (p=0,001) i 14% w porównaniu z tiotropium (p=0,002). Liczba wszystkich zaostrzeń POChP na pacjentolata wyniosła 3,34 dla produktu Xoterna Breezhaler (2 893 zdarzeń), 3,92 dla glikopironium (3 294 zdarzeń) oraz 3,89 dla tiotropium (3 301 zdarzeń).

W 52-tygodniowym badaniu porównującym produkt Xoterna Breezhaler (n=1 675) i flutykazon/salmeterol (n=1 679) produkt Xoterna Breezhaler osiągnął główny cel badania polegający na co najmniej równoważności w odniesieniu do częstości występowania wszystkich zaostrzeń POChP (łagodnych, umiarkowanych lub ciężkich) w porównaniu z flutykazonem/salmeterolem. Liczba wszystkich zaostrzeń POChP/pacjento-lata wyniosła 3,59 w grupie stosującej produkt Xoterna Breezhaler (4 531 zdarzeń) i 4,03 w grupie flutykazonu/salmeterolu (4 969 zdarzeń). Produkt Xoterna Breezhaler dalej wykazywał przewagę w odniesieniu do zmniejszenia rocznego wskaźnika wszystkich zaostrzeń o 11% w porównaniu z flutykazonem/salmeterolem (p=0,003).

W porównaniu z flutykazonem/salmeterolem produkt Xoterna Breezhaler zmniejszył roczny wskaźnik zarówno zaostrzeń umiarkowanych lub ciężkich o 17% (p<0,001), jak i ciężkich (wymagających hospitalizacji) o 13% (brak znamienności statystycznej, p=0,231). Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP/pacjento-lata wyniosła 0,98 w grupie otrzymującej produkt Xoterna Breezhaler (1 265 zdarzeń) i 1,19 w grupie otrzymującej flutykazon/salmeterol (1 452 zdarzeń). Produkt Xoterna Breezhaler wydłużał czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia przy 22% zmniejszeniu ryzyka zaostrzenia (p<0,001) oraz wydłużał czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia przy 19% zmniejszeniu ryzyka zaostrzenia (p=0,046).

Częstość występowania zapalenia płuc wyniosła 3,2% w grupie stosującej produkt Xoterna Breezhaler w porównaniu z 4,8% w grupie stosującej flutykazon/salmeterol (p=0,017). Czas do wystąpienia pierwszego zapalenia płuc był wydłużony po zastosowaniu produktu Xoterna Breezhaler w porównaniu z flutykazonem/salmeterolem (p=0,013).

W innym badaniu, w którym porównywano produkt leczniczy Xoterna Breezhaler (n=258) z flutykazonem w skojarzeniu z salmeterolem (n=264) przez 26 tygodni, liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP na pacjentolata wyniosła 0,15 w porównaniu do 0,18 (odpowiednio 18 zdarzeń w stosunku do 22 zdarzeń), (p=0,512), a liczba wszystkich zaostrzeń POChP (łagodnych, umiarkowanych i ciężkich) na pacjentolata wyniosła 0,72 w porównaniu z 0,94 (odpowiednio 86 zdarzeń w stosunku do 113 zdarzeń), (p=0,098).

Stosowanie leków doraźnych

W okresie 26 tygodni produkt leczniczy Xoterna Breezhaler spowodował znamienne statystycznie zmniejszenie stosowania leku doraźnego (salbutamolu) o 0,96 wziewów na dobę (p<0,001) w porównaniu z placebo, o 0,54 wziewów na dobę (p<0,001) w porównaniu z tiotropium oraz o 0,39 wziewów na dobę (p=0,019) w porównaniu z flutykazonem/salmeterolem. W okresie 64 tygodni zmniejszenie stosowania leku doraźnego wyniosło 0,76 wziewów na dobę (p<0,001) w porównaniu z tiotropium. W okresie 52 tygodni produkt Xoterna Breezhaler spowodował zmniejszenie zużycia leków doraźnych o 0,25 wziewów na dobę w porównaniu z flutykazonem/salmeterolem (p<0,001).

Tolerancja wysiłku

Produkt leczniczy Xoterna Breezhaler podawany rano zmniejszał dynamiczną hiperinflację płuc i wydłużał czas tolerancji wysiłku od podania pierwszej dawki i później. W pierwszym dniu leczenia pojemność wdechowa podczas wysiłku uległa znaczącej poprawie (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 250 ml; $p < 0,001$) w porównaniu z placebo. Po trzech tygodniach leczenia poprawa pojemności wdechowej pod wpływem stosowania produktu leczniczego Xoterna Breezhaler była większa (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 320 ml; $p < 0,001$), a czas tolerancji wysiłku wydłużył się (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 59,5 sekund; $p = 0,006$) w porównaniu z placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Xoterna Breezhaler we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Xoterna Breezhaler

Po inhalacji produktu leczniczego Xoterna Breezhaler mediana czasu do wystąpienia maksymalnego stężenia indakaterolu i glikopironium w osoczu wyniosła odpowiednio około 15 minut i 5 minut.

Na podstawie danych *in vitro* można oczekiwać, że dawka indakaterolu dostarczona do płuc będzie podobna po podaniu produktu leczniczego Xoterna Breezhaler i indakaterolu stosowanego w monoterapii. Ekspozycja na indakaterol w stanie stacjonarnym po podaniu wziewnym produktu leczniczego Xoterna Breezhaler była podobna lub nieznacznie mniejsza niż ogólnoustrojowa ekspozycja na indakaterol stosowany wziewnie w monoterapii.

Szacuje się, że bezwzględna biodostępność indakaterolu po inhalacji produktu leczniczego Xoterna Breezhaler wynosi od 61 do 85% dostarczonej dawki, a bezwzględna biodostępność glikopironium wynosi około 47% dostarczonej dawki.

Ekspozycja na glikopironium w stanie stacjonarnym po podaniu wziewnym produktu leczniczego Xoterna Breezhaler była podobna do ogólnoustrojowej ekspozycji na glikopironium podawane wziewnie w monoterapii.

Indakaterol

Stężenia indakaterolu w stanie stacjonarnym osiągnęte były w ciągu 12 do 15 dni po podaniu raz na dobę. Średni wskaźnik kumulacji indakaterolu, tj. pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) w ciągu 24-godzinnej przerwy w podawaniu w 14. dniu lub 15. dniu w porównaniu do 1. dnia mieścił się w zakresie od 2,9 do 3,8 dla zakresu dawek 60 mikrogramów - 480 mikrogramów (dostarczana dawka) podawanych wziewnie raz na dobę.

Glikopironium

U pacjentów z POChP, farmakokinetyczny stan stacjonarny glikopironium osiągnięto w ciągu jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Średnie największe i najmniejsze stężenia glikopironium w stanie stacjonarnym w osoczu dla zalecanej dawki podawanej raz na dobę wyniosły odpowiednio 166 pikogramów/ml i 8 pikogramów/ml. Ekspozycja na glikopironium w stanie stacjonarnym (AUC w ciągu 24 godzin pomiędzy kolejnymi dawkami) była około 1,4 do 1,7 razy większa niż po podaniu pierwszej dawki.

Dystrybucja

Indakaterol

Po dożylnym infuzji objętość dystrybucji indakaterolu w czasie końcowej fazy eliminacji wyniosła 2 557 litrów, co wskazuje na rozległą dystrybucję. W warunkach *in vitro* wiązanie z białkami ludzkiej surowicy i osocza wynosiło około 95%.

Glikopironium

Po dożylnym podaniu dawki leku objętość dystrybucji glikopironium w stanie stacjonarnym wyniosła 83 litry, a objętość dystrybucji w fazie końcowej wyniosła 376 litrów. Pozorna objętość dystrybucji w fazie końcowej po wziewnym przyjęciu leku była prawie 20-krotnie większa, co świadczy o dużo wolniejszym wydalaniu leku po podaniu wziewnym. Wiązanie glikopironium z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wyniosło od 38% do 41% przy stężeniach od 1 do 10 nanogramów/ml.

Metabolizm

Indakaterol

W badaniu przeprowadzonym u ludzi ADME (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie) po doustnym podaniu inakaterolu znakowanego radioizotopem niezmieniony indakaterol był głównym składnikiem w surowicy krwi, co stanowiło około jedną trzecią pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) po 24 godzinach. Hydroksylowana pochodna była najważniejszym metabolitem w surowicy krwi. Fenolo-O-glukuronidy indakaterolu i hydroksylowany indakaterol były innymi znaczącymi metabolitami w surowicy krwi. Diastereoizomer hydroksylowanej pochodnej, czyli N-glukuronid indakaterolu oraz C- i N-dealkilowane produkty to pozostałe, zidentyfikowane metabolity.

In vitro UGT1A1 jest główną izoformą, która metabolizuje indakaterol. Jednak, jak to wykazano w badaniu klinicznym, w którym uczestniczyły populacje z różnymi genotypami UGT1A1, rodzaj genotypu UGT1A1 nie wpływa znacząco na ogólnoustrojową ekspozycję na indakaterol.

Utlennowane metabolity znaleziono w inkubacjach z rekombinowanym CYP1A1, CYP2D6 oraz CYP3A4. CYP3A4 jest uznany za dominujący izoenzym odpowiedzialny za hydroksylację indakaterolu. Badania *in vitro* również wykazały, że indakaterol jest substratem o małym powinowactwie do glikoproteiny P (pompy proteinowej efflux).

Glikopironium

Badania metabolizmu *in vitro* wykazały istnienie podobnych szlaków metabolicznych glikopironiowego bromku u zwierząt i ludzi. Obserwowano hydroksylację prowadzącą do powstania różnych metabolitów mono- i bihydroksylowanych oraz bezpośrednią hydrolizę, w wyniku której powstała pochodna kwasu karboksylowego (M9). *In vivo* M9 powstaje z połkniętej części dawki glikopironiowego bromku podawanego wziewnie. W moczu osób otrzymujących wielokrotne wziewne dawki leku wykryto glikopironium w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym i (lub) siarkowym, co stanowi około 3% dostarczonej dawki.

Liczne izoenzymy CYP uczestniczą w przemianach oksydacyjnych glikopironium. Jest mało prawdopodobne, by zahamowanie lub indukcja metabolizmu glikopironium spowodowały istotną zmianę ogólnoustrojowej ekspozycji na substancję czynną.

Badania hamującego działania leku *in vitro* wykazały, że glikopironiowy bromek nie może powodować istotnego zahamowania CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4/5, białek wypierających MDR1, MRP2 lub MXR oraz białek wychwytyjących OCT1 lub OCT2. Badania indukcji enzymów *in vitro* nie wskazywały na występowanie klinicznie istotnej indukcji badanych izoenzymów cytochromu P450 lub UGT1A1 oraz białek transportujących MDR1 i MRP2 przez glikopironiowy bromek.

Eliminacja

Indakaterol

W badaniach klinicznych ilość indakaterolu wydalanego w postaci niezmienionej z moczem wynosiła ogólnie poniżej 2,5% dostarczonej dawki. Klirens nerkowy indakaterolu wynosił średnio od 0,46 do 1,2 litra/godz. W porównaniu do klirensu osocznego indakaterolu wynoszącego 23,3 litra/godz. jest oczywiste, że klirens nerkowy odgrywa mniejszą rolę (około 2 do 5% klirensu ogólnoustrojowego) w wydalaniu indakaterolu z organizmu.

W badaniu ADME przeprowadzonym u ludzi, w którym indakaterol podawano doustnie, był on wydalany z kałem głównie w postaci niezmienionej (54% dawki) i w mniejszym stopniu w postaci hydroksylowanych metabolitów indakaterolu (23% dawki).

Stężenie indakaterolu w surowicy krwi zmniejszało się w sposób wielofazowy ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 45,5 do 126 godzin. Efektywny okres półtrwania, obliczony na podstawie kumulacji indakaterolu po podaniu wielokrotnym produktu wynosił od 40 do 52 godzin, co jest zgodne z obserwowanym czasem niezbędnym do osiągnięcia stanu stacjonarnego wynoszącym około 12 do 15 dni.

Glikopironium

Po dożylnym podaniu ludziom glikopironiowego bromku znakowanego [³H] średnie wydalanie radioaktywności z moczem w ciągu 48 godzin wyniosło 85% dawki. Dalsze 5% dawki było wykrywane w żółci.

Eliminacja leku macierzystego przez nerki wynosi około 60 do 70% całkowitego klirensu glikopironium dostępnego ogólnoustrojowo, natomiast klirens nienerkowy dotyczy około 30 do 40% dawki. Na klirens nienerkowy składa się wydalanie leku z żółcią, jednak uważa się, że większość klirensu nienerkowego stanowią przemiany metaboliczne.

Średni nerkowy klirens glikopironium po podaniu wziewnym wynosi od 17,4 do 24,4 litrów/h. Aktywne wydzielanie kanalikowe ma udział w wydalaniu glikopironium przez nerki. Do 23% dostarczonej dawki wykrywano w postaci niezmienionej w moczu.

Stężenia glikopironium w osoczu zmniejszały się w sposób wielofazowy. Średni okres półtrwania w fazie końcowej był dużo dłuższy po wziewnym przyjęciu leku (33 do 57 godzin) niż po podaniu dożylnym (6,2 godziny) lub doustnym (2,8 godzin). Przebieg eliminacji wskazuje na długotrwałe wchłanianie leku z płuc i (lub) przejście glikopironium do krążenia ogólnoustrojowego po 24 godzinach od przyjęcia wziewnego i później.

Liniowość lub nieliniowość

Indakaterol

Ogólnoustrojowa ekspozycja na indakaterol zwiększała się ze zwiększeniem (dostarczonej) dawki (120 mikrogramów do 480 mikrogramów) w sposób proporcjonalny do dawki.

Glikopironium

U pacjentów z POChP zarówno ogólnoustrojowa ekspozycja na glikopironium, jak i całkowite wydalanie glikopironium z moczem w stanie stacjonarnym zwiększyło się w sposób w przybliżeniu proporcjonalny do dostarczonej dawki w zakresie dawek od 44 do 176 mikrogramów.

Szczególne populacje pacjentów

Xoterna Breezhaler

Analiza farmakokinetyki populacyjnej obejmująca dane uzyskane od pacjentów z POChP po podaniu wziewnym produktu leczniczego Xoterna Breezhaler wskazywała, że wiek, płeć i (beztłuszczowa) masa ciała nie miały istotnego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na indakaterol i glikopironium. Beztłuszczowa masa ciała (będąca funkcją masy ciała i wzrostu) została zidentyfikowana jako współzmienna. Obserwowano ujemną korelację pomiędzy ekspozycją ogólnoustrojową a beztłuszczową masą ciała (lub masą ciała); jednak nie zaleca się dostosowania dawki ze względu na wielkość zmian lub przewidywaną wartość beztłuszczowej masy ciała.

Palenie tytoniu i początkowe wartości FEV₁ nie miały widocznego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na indakaterol i glikopironium po podaniu wziewnym produktu leczniczego Xoterna Breezhaler.

Indakaterol

Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że wiek (dorośli w wieku do 88 lat), płeć, masa ciała (32-168 kg) lub rasa nie mają znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę indakaterolu. Nie sugerowało to żadnej różnicy pomiędzy podgrupami etnicznymi w tej populacji.

Glikopironium

Analiza farmakokinetyki populacyjnej obejmująca dane od pacjentów z POChP wykazała, że czynnikami wpływającymi na występowanie zmienności międzyosobniczej w ogólnoustrojowej ekspozycji na lek jest masa ciała i wiek pacjentów. Glikopironium podawane w zalecanej dawce można bezpiecznie stosować we wszystkich grupach wiekowych i o określonej masie ciała.

Płeć, palenie papierosów i początkowe wartości FEV₁ nie miały widocznego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na lek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Xoterna Breezhaler:

Biorąc pod uwagę kliniczne właściwości farmakokinetyczne składników leku podawanych w monoterapii produkt leczniczy Xoterna Breezhaler można stosować w zalecanych dawkach u pacjentów z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Indakaterol:

U pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie wykazano istotnych zmian w wartościach C_{max} lub AUC indakaterolu. Ponadto nie stwierdzono różnicy w wiązaniu z białkami u pacjentów z lekkim i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby oraz u zdrowych osób z grup kontrolnych. Nie wykonywano badań z udziałem pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Glikopironium:

Nie przeprowadzono badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Glikopironium jest usuwany z krążenia ogólnoustrojowego głównie przez nerki. Uważa się, że zaburzenia metabolizmu glikopironium w wątrobie nie spowodują klinicznie istotnego zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Xoterna Breezhaler:

Biorąc pod uwagę kliniczne właściwości farmakokinetyczne składników leku podawanych w monoterapii, produkt leczniczy Xoterna Breezhaler można stosować w zalecanej dawce u pacjentów z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializ produkt leczniczy Xoterna Breezhaler należy stosować tylko w sytuacji, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

Indakaterol:

Z powodu bardzo małego udziału wydalania z moczem w całkowitym wydalaniu indakaterolu maleinianu z organizmu, nie wykonano badania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Glikopironium:

Zaburzenia czynności nerek mają wpływ na ogólnoustrojową ekspozycję na glikopironiowy bromek. U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek obserwowano umiarkowane, maksymalnie 1,4-krotne średnie zwiększenie całkowitej ogólnoustrojowej ekspozycji na lek (AUC_{last}), a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową niewydolnością nerek obserwowano maksymalnie 2,2-krotne zwiększenie. U pacjentów z POChP i z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (wyliczony wskaźnik przesączania kłębuszkowego, $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) bromek glikopironiowy można stosować w zalecanej dawce.

Grupa etniczna

Xoterna Breezhaler:

Nie stwierdzono znaczących różnic w całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) na oba związki między Japończykami a pacjentami rasy kaukaskiej. Farmakokinetyczne dane dotyczące innych grup etnicznych lub ras są niewystarczające.

Indakaterol:

Nie stwierdzono różnic między poszczególnymi podgrupami etnicznymi. Doświadczenie w leczeniu pacjentów rasy czarnej jest ograniczone.

Glikopironium:

Nie stwierdzono dużych różnic w całkowitej ogólnoustrojowej ekspozycji na lek (AUC) między Japończykami a pacjentami rasy kaukaskiej. Dane farmakokinetyczne dla innych grup etnicznych lub ras są niewystarczające.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Xoterna Breezhaler

Badania przedkliniczne obejmowały farmakologiczne badania bezpieczeństwa *in vitro* i *in vivo*, badania toksyczności po podaniu wziewnym wielokrotnych dawek u szczurów i psów oraz badanie wpływu podania wziewnego leku na rozwój zarodka i płodu szczurów.

U psów stwierdzono zwiększenie częstości akcji serca po podaniu wszystkich dawek produktu leczniczego Xoterna Breezhaler i każdego z jego składników w monoterapii. Wpływ produktu leczniczego Xoterna Breezhaler na częstość akcji serca zwiększał się pod względem nasilenia i czasu trwania w porównaniu ze zmianami obserwowanymi dla każdego ze składników oddzielnie, powodując sumowanie się odpowiedzi na leczenie. Widoczne było również skrócenie odstępów w badaniu elektrokardiograficznym oraz obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Indakaterol podawany psom w monoterapii lub jako składnik produktu leczniczego Xoterna Breezhaler był związany ze zmianami w mięśniu sercowym o podobnej częstości występowania i nasileniu. Ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) po podaniu najmniejszej dawki (ang. no-observed-adverse-effect level, NOAEL), przy której nie stwierdzano niepożądanych zmian w mięśniu sercowym była 64 i 59 razy większa niż AUC u ludzi, odpowiednio dla każdego ze składników.

W badaniu rozwoju zarodka i płodu szczurów nie stwierdzono żadnego wpływu wszystkich badanych dawek produktu leczniczego Xoterna Breezhaler na rozwój zarodka i płodu. Ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) po podaniu najmniejszej dawki, przy której nie stwierdzano działań niepożądanych była odpowiednio 79 i 126 razy większa niż AUC u ludzi dla indakaterolu i glikopironium.

Indakaterol

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy wynikający z pobudzenia receptora beta₂ przez indakaterol obejmował: tachykardię, zaburzenia rytmu i zmiany w mięśniu sercowym u psów. U gryzoni obserwowano łagodne podrażnienie jamy nosowej i krtani. Wszystkie te objawy występowały przy ekspozycjach wystarczająco większych od tych przewidywanych u ludzi.

Pomimo, że w badaniu dotyczącym płodności u szczurów indakaterol nie wpływał na ogólną zdolność rozrodczą szczurów, w badaniu około- i porozwojowym u szczurów w przypadku ekspozycji 14-krotnie większej niż u ludzi leczonych indakaterolem obserwowano zmniejszenie liczby ciąży wśród potomstwa F₁. Indakaterol i jego metabolity przenikały szybko do mleka karmiących samic szczura. Indakaterol nie był embriotoksyczny ani teratogeny u szczurów ani u królików.

Badania genotoksyczności nie wykazały żadnych właściwości mutagennych lub klastogennych. Rakotwórczość oceniano w dwuletnim badaniu na szczurach oraz 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznym. Zwiększona częstość występowania łagodnego mięśniaka jajnika lub ogniskowego przerostu mięśni gładkich jajnika u szczurów odpowiadała podobnym zmianom stwierdzonym w przypadku innych agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych. Nie stwierdzono właściwości rakotwórczych u myszy. Ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) u szczurów i myszy, po której nie stwierdzono objawów niepożądanych, była odpowiednio co najmniej 7 oraz 49 razy większa niż u ludzi leczonych indakaterolem podawanym raz na dobę w maksymalnej zalecanej dawce.

Glikopironium

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Do działań przypisywanych właściwościom antagonisty receptora muskarynowego glikopironiowego bromku należy łagodne do umiarkowanego zwiększenie częstości akcji serca u psów, zmętnienia soczewek u szczurów oraz przemijające zmiany związane ze zmniejszonym wydzielaniem przez gruczoły u szczurów i psów. U szczurów obserwowano łagodne podrażnienia i zmiany adaptacyjne w układzie oddechowym. Wszystkie obserwowane objawy występowały po ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję przewidywaną u ludzi.

Po podaniu wziewnym glikopironium nie miało działania teratogenne u szczurów lub królików. Nie obserwowano wpływu na płodność oraz rozwój przed- i pourodzeniowy u szczurów. Glikopironiowy bromek i jego metabolity nie przenikały w istotnym stopniu przez barierę łożyska u ciężarnych samic myszy, królików i psów. Glikopironiowy bromek (w tym jego metabolity) przenikał do mleka karmiących szczurów osiągając w mleku stężenia maksymalnie 10-krotnie większe niż stężenia we krwi matki.

Badania genotoksyczności nie ujawniły mutagennego ani klastogennego działania glikopironiowego bromku. Badania rakotwórczości prowadzone na transgenicznym myszach otrzymujących lek doustnie oraz na szczurach otrzymujących lek wziewnie nie dostarczyły dowodów na rakotwórcze działanie leku po ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) około 53-krotnie większej u myszy i 75-krotnie większej u szczurów niż występujące po maksymalnej zalecanej dawce stosowanej u ludzi raz na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Inhalator znajdujący się w każdym opakowaniu należy wyrzucić po zużyciu wszystkich kapsułek z danego opakowania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Kapsułki należy przechowywać w oryginalnym blisterze w celu ochrony przed wilgocią i należy wyjmować bezpośrednio przed użyciem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Korpus inhalatora i nasadka są wykonane z akrylonitrylo-butadieno-styrenu, przyciski są wykonane z metylometakrylanu akrylonitrylo-butadieno-styrenu. Igły oraz sprężynki wykonano ze stali nierdzewnej.

Perforowany, podzielny na dawki pojedyncze blister PA/Aluminium/PVC – Aluminium. Każdy blister zawiera 6 lub 10 kapsułek twardych.

Opakowanie jednostkowe zawierające 6x1, 10x1, 12x1 30x1 lub 90x1 kapsułek twardych oraz 1 inhalator.

Opakowania zbiorcze zawierające 96 (4 opakowania po 24x1) kapsułek twardych oraz 4 inhalatory.

Opakowanie zbiorcze zawierające 150 (15 opakowań po 10x1) kapsułek twardych oraz 15 inhalatorów.

Opakowania zbiorcze zawierające 150 (25 opakowań po 6x1) kapsułek twardych oraz 25 inhalatorów.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.


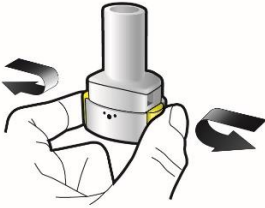
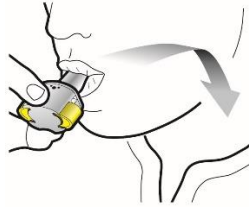

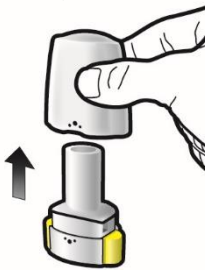

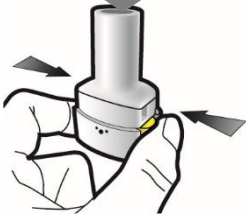
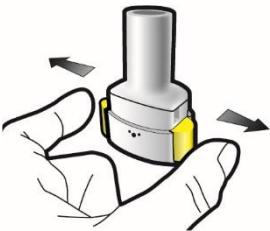




6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

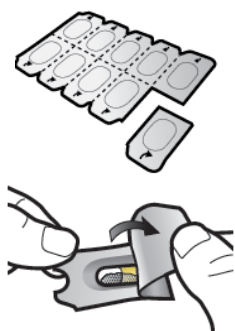
Należy stosować inhalator dostarczany z każdym nowym opakowaniem. Inhalator znajdujący się w każdym opakowaniu należy wyrzucić po zużyciu wszystkich kapsułek z danego opakowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja obsługi

Należy zapoznać się z treścią **Instrukcji użycia** przed zastosowaniem produktu Xoterna Breezhaler.

			
<p>Włożyć kapsułkę</p> <p>1</p>	<p>Przekłuć kapsułkę i zwolnić przyciski</p> <p>2</p>	<p>Zainhalować lek głęboko</p> <p>3</p>	<p>Sprawdzić, czy kapsułka jest pusta</p> <p>Sprawdzić</p>
<p>Krok 1a: Zdjąć nasadkę</p>  <p>Krok 1b: Otworzyć inhalator</p> 	<p>Krok 2a: Przekłuć raz kapsułkę Trzymać inhalator pionowo. Przekłuć kapsułkę mocno naciskając jednocześnie boczne przyciski. Powinno być słychać odgłos przekłuwania kapsułki. <u>Kapsułki przekłuć tylko raz.</u></p>  <p>Krok 2b: Zwolnić boczne przyciski.</p> 	<p>Krok 3a: Wykonać pełny wydech. <u>Nie dmuchać do inhalatora.</u></p>  <p>Krok 3b: Zainhalować lek głęboko Trzymać inhalator w sposób pokazany na rysunku. Umieścić ustnik w ustach i objąć ustnik ściśle wargami. <u>Nie naciskać bocznych przycisków.</u></p> 	<p>Sprawdzić, czy kapsułka jest pusta Otworzyć inhalator, aby sprawdzić, czy jakikolwiek proszek pozostał w kapsułce.</p> <p>Jeśli proszek pozostał w kapsułce:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zamknąć inhalator.• Powtórzyć czynności od 3a do 3c.   <p>Pozostały proszek Pusta kapsułka</p>



Krok 1c:

Wyjąć kapsułkę

Oddzielić jeden blister z listka.

Otworzyć blister i wyjąć kapsułkę.

Nie wyciskać kapsułki przez folię.

Nie połykać kapsułki.



Krok 1d:

Włożyć kapsułkę

Nigdy nie wolno umieszczać kapsułki bezpośrednio w ustniku.



Krok 1e:

Zamknąć inhalator

Wykonać szybki wdech tak głęboki, jak to możliwe.

Podczas inhalacji powinien być słyszalny świst. Podczas inhalacji można wyczuć smak leku.



Krok 3c:

Wstrzymać oddech

Wstrzymać oddech do 5 sekund.



Usunąć pustą kapsułkę

Pustą kapsułkę wyrzucić do pojemnika na śmieci.

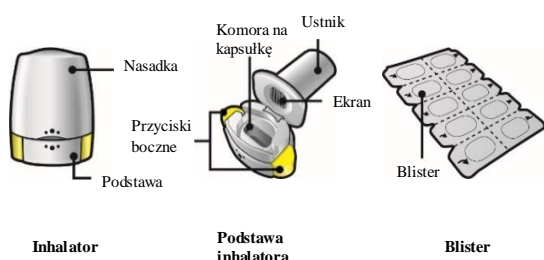
Zamknąć inhalator i ponownie nałożyć nasadkę.

Ważne informacje

- Kapsułki Xoterna Breezhaler należy zawsze przechowywać w blisterze i należy je wyjmować tylko bezpośrednio przed użyciem.
- Nie wyciskać kapsułki przez folię, aby wyjąć ją z blistra.
- Nie połykać kapsułki.
- Nie stosować kapsułek Xoterna Breezhaler z innym inhalatorem.
- Nie stosować inhalatora Xoterna Breezhaler do przyjmowania innych leków w postaci kapsułek.
- Nigdy nie umieszczać kapsułki w ustach ani w ustniku inhalatora.
- Nie naciskać bocznych przycisków więcej niż raz.
- Nie dmuchać w ustnik inhalatora.
- Nie naciskać bocznych przycisków podczas inhalacji przez ustnik.
- Nie dotykać kapsułek mokrymi dłońmi.
- Nigdy nie myć inhalatora wodą.

Opakowanie produktu Xoterna Breezhaler zawiera:

- Jeden inhalator Xoterna Breezhaler
- Jeden lub więcej blisterów, każdy zawierający 6 lub 10 kapsułek Xoterna Breezhaler do stosowania w inhalatorze



Często zadawane pytania

Dlaczego inhalator nie wydaje dźwięku podczas inhalacji?

Kapsułka może utknąć w komorze. W takim przypadku należy delikatnie poluzować kapsułek stukając w podstawę inhalatora. Następnie, należy ponownie zainhalować lek powtarzając czynności od 3a do 3c.

Co należy zrobić, jeśli w kapsułce pozostał proszek?

Oznacza to, że pacjent nie otrzymał wystarczającej ilości leku. Należy zamknąć inhalator i powtórzyć czynności od 3a do 3c.

Co oznacza kaszel po inhalacji?

Kaszel może się zdarzyć. Jeśli kapsułka jest pusta, pacjent otrzymał wystarczającą ilość leku.

Co oznacza, jeśli pacjent poczuje małe cząstki kapsułki na języku?

Może to się zdarzyć. Nie jest to szkodliwe. Prawdopodobieństwo rozpadu kapsułki na małe części zwiększa się, jeśli kapsułka zostanie przekłuta więcej niż raz.

Czyszczenie inhalatora

Przetrzeć wewnętrzną i zewnętrzną część ustnika czystą, suchą, niepozostawiającą kłaczek ściereczką, w celu usunięcia wszelkich pozostałości proszku. Należy utrzymywać inhalator suchy. Nigdy nie myć inhalatora wodą.

Usuwanie inhalatora po użyciu

Każdy inhalator należy wyrzucić po użyciu wszystkich kapsułek. Należy zapytać farmaceutę, jak postępować z lekami i inhalatorami, których już się nie używa.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/863/001-008

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramów/43 mikrogramy proszek do inhalacji w kapsułkach twardych indakaterol/glikopironium

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka zawiera 110 mikrogramów indakaterolu oraz 50 mikrogramów glikopironium. Ilość inhalowanego indakaterolu oraz inhalowanego glikopironium wynosi odpowiednio 85 mikrogramów (co odpowiada 110 mikrogramom indakaterolu maleinianu) i 43 mikrogramy (co odpowiada 54 mikrogramom glikopironiowego bromku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: laktozę oraz magnezu stearynian.
Dodatkowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do stosowania wyłącznie z inhalatorem dołączonym do opakowania.
Nie połykać kapsułek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie wziewne
Terapia przewidziana na 90 dni [90 x 1 kapsułka + tylko 1 inhalator].

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Inhalator znajdujący się w każdym opakowaniu należy wyrzucić po zużyciu wszystkich kapsułek z danego opakowania.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać kapsułki w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią i nie wyjmować z opakowania wcześniej niż bezpośrednio przed użyciem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xoterna Breezhaler

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (ZAWIERAJĄCEGO BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramów/43 mikrogramy proszek do inhalacji w kapsułkach twardych indakaterol/glikopironium

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka zawiera 110 mikrogramów indakaterolu oraz 50 mikrogramów glikopironium. Ilość inhalowanego indakaterolu oraz inhalowanego glikopironium wynosi odpowiednio 85 mikrogramów (co odpowiada 110 mikrogramom indakaterolu maleinianu) i 43 mikrogramy (co odpowiada 54 mikrogramom glikopironiowego bromku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: laktozę oraz magnezu stearynian.
Dodatkowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej

Opakowanie zbiorcze: 96 (4 opakowania po 24 x 1) kapsułek + 4 inhalatory.

Opakowanie zbiorcze: 150 (15 opakowań po 10 x 1) kapsułek + 15 inhalatorów.

Opakowanie zbiorcze: 150 (25 opakowań po 6 x 1) kapsułek + 25 inhalatorów.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do stosowania wyłącznie z inhalatorem dołączonym do opakowania.

Nie połykać kapsułek.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Inhalator znajdujący się w każdym opakowaniu należy wyrzucić po zużyciu wszystkich kapsułek z danego opakowania.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać kapsułki w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią i nie wyjmować z opakowania wcześniej niż bezpośrednio przed użyciem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/863/005	Opakowanie zbiorcze zawierające 4 opakowania (24 kapsułki + 1 inhalator)
EU/1/13/863/008	Opakowanie zbiorcze zawierające 15 opakowań (10 kapsułek + 1 inhalator)
EU/1/13/863/006	Opakowanie zbiorcze zawierające 25 opakowań (6 kapsułek + 1 inhalator)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Xoterna Breezhaler

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramów/43 mikrogramy proszek do inhalacji w kapsułkach twardych indakaterol/glikopironium

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka zawiera 110 mikrogramów indakaterolu oraz 50 mikrogramów glikopironium. Ilość inhalowanego indakaterolu oraz inhalowanego glikopironium wynosi odpowiednio 85 mikrogramów (co odpowiada 110 mikrogramom indakaterolu maleinianu) i 43 mikrogramy (co odpowiada 54 mikrogramom glikopironiowego bromku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: laktozę oraz magnezu stearynian.
Dodatkowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej

24 x 1 kapsułka + 1 inhalator. Część składowa opakowania zbiorczego. Tylko do sprzedaży łącznej.
10 x 1 kapsułka + 1 inhalator. Część składowa opakowania zbiorczego. Tylko do sprzedaży łącznej.
6 x 1 kapsułka + 1 inhalator. Część składowa opakowania zbiorczego. Tylko do sprzedaży łącznej.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do stosowania wyłącznie z inhalatorem dołączonym do opakowania.

Nie połykać kapsułek.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Inhalator znajdujący się w każdym opakowaniu należy wyrzucić po zużyciu wszystkich kapsułek z danego opakowania.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać kapsułki w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią i nie wyjmować z opakowania wcześniej niż bezpośrednio przed użyciem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/863/005	Opakowanie zbiorcze zawierające 4 opakowania (24 kapsułki + 1 inhalator)
EU/1/13/863/008	Opakowanie zbiorcze zawierające 15 opakowań (10 kapsułek + 1 inhalator)
EU/1/13/863/006	Opakowanie zbiorcze zawierające 25 opakowań (6 kapsułek + 1 inhalator)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xoterna Breezhaler

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**WEWNĘTRZNE WIEKO PUDEŁKA TEKTUROWEGO DLA JEDNOSTKOWEGO
OPAKOWANIA I POŚREDNIEGO PUDEŁKA TEKTUROWEGO DLA OPAKOWNIA
ZBIORCZEGO**

1. INNE

- | | |
|-----------|------------------------------------|
| 1 | Włożyć kapsułkę |
| 2 | Przekłuć i zwolnić przyciski |
| 3 | Zainhalować lek głęboko |
| Sprawdzić | Sprawdzić, czy kapsułka jest pusta |

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramów/43 mikrogramy proszek do inhalacji
indakaterol/glikopironium

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Wyłącznie do podania wziewnego

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Xoterna Breezhaler 85 mikrogramów/43 mikrogramy proszek do inhalacji w kapsułkach twardych indakaterol/glikopironium

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Xoterna Breezhaler i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xoterna Breezhaler
3. Jak stosować lek Xoterna Breezhaler
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xoterna Breezhaler
6. Zawartość opakowania i inne informacje

Wskazówki dotyczące stosowania inhalatora Xoterna Breezhaler

1. Co to jest lek Xoterna Breezhaler i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Xoterna Breezhaler

Lek ten zawiera dwie substancje czynne zwane indakaterol oraz glikopironium. Należą one do grupy leków zwanych lekami rozszerzającymi oskrzela.

W jakim celu stosuje się lek Xoterna Breezhaler

Lek ten stosuje się w celu ułatwienia oddychania u dorosłych pacjentów z trudnościami w oddychaniu spowodowanymi chorobą płuc zwaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). W POChP dochodzi do skurczu mięśni dróg oddechowych, co utrudnia oddychanie. Lek ten hamuje skurcz tych mięśni w płucach, dzięki czemu powietrze łatwiej dostaje się do płuc i wydostaje z płuc.

Jeśli pacjent stosuje ten lek raz na dobę, pozwoli on zmniejszyć wpływ POChP na codzienne życie pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xoterna Breezhaler

Kiedy nie stosować leku Xoterna Breezhaler

- jeśli pacjent ma uczulenie na indakaterol lub glikopironium lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Xoterna Breezhaler należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli którakolwiek z poniższych sytuacji dotyczy pacjenta:

- jeśli u pacjenta stwierdzono astmę – tego leku nie należy stosować w leczeniu astmy
- jeśli u pacjenta stwierdzono problemy z sercem.
- jeśli u pacjenta stwierdzono napady padaczkowe.
- jeśli u pacjenta stwierdzono schorzenia tarczycy (tyreotoksykozę).
- jeśli u pacjenta stwierdzono cukrzycę.
- Jeśli pacjent stosuje leki zalecane w chorobach płuc, które zawierają substancje czynne podobne (należące do tych samych grup terapeutycznych) do tych zawartych w leku Xoterna Breezhaler (patrz punkt „Lek Xoterna Breezhaler a inne leki”).
- jeśli u pacjenta występują choroby nerek.
- jeśli u pacjenta występują ciężkie choroby wątroby.
- jeśli u pacjenta występuje choroba oczu zwana jaskrą z wąskim kątem przesączania.
- jeśli u pacjenta występują trudności z oddawaniem moczu.

Jeśli którykolwiek z punktów powyżej dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest tego pewien), **przed zastosowaniem tego leku powinien porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.**

Podczas leczenia lekiem Xoterna Breezhaler

- **należy przerwać stosowanie tego leku i natychmiast zwrócić się po pomoc lekarską**, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów:
 - ból lub dyskomfort oczu, przemijające zaburzenia ostrości widzenia, widzenie kolorowych obwódok wokół obiektów lub barwnych obrazów, którym towarzyszy zaczerwienienie oczu. Mogą to być objawy ostrego napadu jaskry z wąskim kątem przesączania.
 - trudności w oddychaniu lub przetykaniu, obrzęk języka, warg lub twarzy, wysypka skórna, świąd i pokrzywka (objawy reakcji alergicznej).
 - ucisk w klatce piersiowej, kaszel, świszczący oddech lub duszności bezpośrednio po zastosowaniu tego leku – mogą to być objawy paradoksalnego skurczu oskrzeli.
- **Należy natychmiast powiadomić lekarza**, jeśli objawy POChP, takie jak duszność, świszczący oddech, kaszel, nie zmniejszą się lub dojdzie do ich nasilenia.

Xoterna Breezhaler jest stosowana w ciągłym leczeniu POChP. Nie należy stosować tego leku w leczeniu nagłych napadów duszności lub świszczącego oddechu.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy podawać dzieciom lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Wynika to z faktu, iż nie prowadzono badań w tej grupie wiekowej.

Lek Xoterna Breezhaler a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Szczególnie należy powiadomić lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent stosuje:

- Jakikolwiek leki, które mogą być podobne do leku Xoterna Breezhaler (zawierające podobne substancje czynne).
- leki nazywane beta-adrenolitykami, które są stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi lub chorób serca (takie jak propranolol) lub choroby oczu, zwanej jaskrą (np. tymolol).
- leki zmniejszające stężenie potasu we krwi, takie jak:
 - steroidy (np. prednizolon),
 - leki moczopędne (tabletki odwadniające) stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi, takie jak hydrochlorotiazyd,
 - leki stosowane w problemach z oddychaniem, takie jak teofilina.

Ciąża i karmienie piersią

Brak danych dotyczących stosowania tego leku u kobiet w ciąży i nie wiadomo, czy substancja czynna zawarta w tym leku przenika do mleka kobiecego. Indakaterol, jedna z substancji czynnych leku Xoterna Breezhaler, może hamować czynność porodową z powodu jego wpływu na macicę.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Nie należy stosować leku Xoterna Breezhaler, chyba że lekarz zdecyduje inaczej.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, by ten lek wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednak, lek ten może powodować zawroty głowy (patrz punkt 4). Jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy podczas stosowania tego leku, nie powinien on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Xoterna Breezhaler zawiera laktozę

Ten lek zawiera laktozę (23,5 mg w kapsułce). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Przed zastosowaniem każdego leku należy zwrócić się po poradę do lekarza lub farmaceuty.

3. Jak stosować lek Xoterna Breezhaler

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę leku Xoterna Breezhaler należy przyjąć

Zazwyczaj stosowana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki każdego dnia.

Lek ten należy przyjmować tylko raz na dobę, ponieważ jego działanie utrzymuje się przez 24 godziny. Nie należy stosować większej dawki leku niż to zalecił lekarz.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 75 lat i powyżej)

Jeśli pacjent jest w wieku 75 lat lub starszy może stosować ten lek w takiej samej dawce, jak pozostali dorośli pacjenci.

Kiedy należy przyjmować wziewnie lek Xoterna Breezhaler

Lek ten należy stosować o tej samej porze każdego dnia, co ułatwi pamiętanie o przyjęciu leku.

Pacjent może stosować lek Xoterna Breezhaler o każdej porze dnia, przed posiłkiem lub napojem lub po nich.

Jak przyjmować wziewnie lek Xoterna Breezhaler

- Lek Xoterna Breezhaler przeznaczony jest do stosowania wziewnego
- W opakowaniu znajduje się inhalator i kapsułki (w blisterach) zawierające lek w postaci proszku do inhalacji. Kapsułki należy stosować wyłącznie z inhalatorem dostarczonym w danym opakowaniu (inhalator Xoterna Breezhaler). Kapsułki należy przechowywać w blisterach aż do momentu ich użycia.
- W celu otwarcia blistra należy zdjąć folię - nie należy wyciskać kapsułki przez folię.
- Jeśli pacjent rozpoczyna nowe opakowanie, powinien użyć nowego inhalatora Xoterna Breezhaler dostarczonego w opakowaniu.
- Inhalator znajdujący się w każdym opakowaniu należy wyrzucić po zużyciu wszystkich kapsułek z danego opakowania.
- Nie należy połykać kapsułek.
- W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących stosowania inhalatora, należy przeczytać instrukcję zamieszczoną na końcu tej ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Xoterna Breezhaler

Jeśli pacjent przyjął wziewnie zbyt dużą ilość tego leku lub jeśli ktoś inny przypadkowo przyjął kapsułki pacjenta, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub zgłosić się na izbę przyjęć najbliższego szpitala. Należy pokazać lekarzowi opakowanie leku Xoterna Breezhaler. Pacjent może wymagać pomocy medycznej. U pacjenta może wystąpić przyspieszony rytm serca, ból głowy, senność, nudności, wymioty, zaburzenia widzenia, zaparcia lub trudności w oddawaniu moczu.

Pominięcie zastosowania leku Xoterna Breezhaler

Jeśli pacjent zapomni przyjąć wziewnie dawkę leku o zwykłej porze, powinien przyjąć wziewnie lek tego samego dnia tak szybko, jak to możliwe. Należy przyjąć wziewnie kolejną dawkę o zwykłej porze następnego dnia. Nie należy przyjmować wziewnie więcej niż jednej dawki leku tego samego dnia.

Jak długo kontynuować leczenie lekiem Xoterna Breezhaler

- Lek Xoterna Breezhaler należy stosować tak długo, jak to zalecił lekarz.
- POChP jest chorobą przewlekłą i lek Xoterna Breezhaler należy stosować **codziennie**, a nie tylko wtedy, gdy występują trudności w oddychaniu lub inne objawy POChP.

W przypadku pytań dotyczących czasu trwania leczenia tym lekiem, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie:

Często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób)

- trudności w oddychaniu lub przetykaniu, obrzęk języka, warg lub twarzy, pokrzywka, wysypka skórna – mogą to być objawy reakcji alergicznej.
- uczucie zmęczenia lub silnego pragnienia, zwiększony apetyt bez zwiększenia masy ciała i częstsze niż zwykle oddawanie moczu – mogą to być objawy wysokiego stężenia cukru we krwi (hiperglikemia).

Niezbyt często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 osób)

- gniotący ból w klatce piersiowej ze wzmożonym poceniem się – może to być ciężkie schorzenie serca (choroba niedokrwienności serca).
- obrzęk, głównie języka, warg, twarzy lub gardła (mogą to być objawy obrzęku naczynioruchowego).
- trudności w oddychaniu ze świszczącym oddechem lub kaszlem.
- ból lub dyskomfort oczu, przemijające zaburzenia ostrości widzenia, widzenie kolorowych obwódok wokół obiektów lub barwnych obrazów, którym towarzyszy zaczerwienienie oczu – mogą to być objawy jaskry.
- nieregularne bicie serca.

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z tych ciężkich działań niepożądanych, **należy natychmiast zwrócić się po pomoc lekarską.**

Do innych działań niepożądanych mogą należeć:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- zatkany nos, kichanie, kaszel, ból głowy z gorączką lub bez gorączki – mogą to być objawy zakażenia górnych dróg oddechowych.

Często

- ból gardła razem z katarą – mogą to być objawy zapalenia części nosowej gardła.
- bolesne i częste oddawanie moczu – mogą to być objawy zakażenia układu moczowego zwanego zapaleniem pęcherza moczowego.
- uczucie ucisku lub bólu policzków i czoła – mogą to być objawy stanu zapalnego zatok zwanego zapaleniem zatok.
- katar lub zatkany nos.
- zawroty głowy.
- ból głowy.
- kaszel.
- ból gardła.
- rozstrój żołądka, niestrawność.
- próchnica zębów.
- trudności i ból podczas oddawania moczu – mogą to być objawy problemów z opróżnianiem pęcherza lub zatrzymania moczu.
- gorączka.
- ból w klatce piersiowej.

Niezbyt często

- trudności ze snem.
- przyspieszone bicie serca.
- kołatanie serca – objawy nieprawidłowego bicia serca.
- zmiana barwy głosu (chrypka).
- krwawienie z nosa.
- biegunka lub ból brzucha.
- suchość w obrębie jamy ustnej.
- świąd lub wysypka.
- ból mięśni, więzadeł, ścięgien, stawów i kości.
- kurcze mięśni.
- ból lub tkliwość mięśni.
- ból rąk lub nóg.
- obrzęk rąk, kostek i stóp.
- zmęczenie.

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób)

- mrowienie lub drętwienie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xoterna Breezhaler

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze (po „Termin ważności (EXP)”, „EXP”). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać kapsułki w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią i nie wyjmować ich z opakowania wcześniej niż bezpośrednio przed użyciem.

Inhalator znajdujący się w każdym opakowaniu należy wyrzucić po zużyciu wszystkich kapsułek z danego opakowania.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że opakowanie jest uszkodzone lub widoczne są ślady otwierania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xoterna Breezhaler

- Substancjami czynnymi leku są indakaterol (w postaci maleinianu) i glikopironiowy bromek. Każda kapsułka zawiera 143 mikrogramy indakaterolu maleinianu, co odpowiada 110 mikrogramom indakaterolu i 63 mikrogramy glikopironiowego bromku, co odpowiada 50 mikrogramom glikopironium. Dostarczana dawka (dawka, która wydostaje się z ustnika inhalatora) odpowiada 85 mikrogramom indakaterolu (co odpowiada 110 mikrogramom indakaterolu maleinianu) i 43 mikrogramom glikopironium (co odpowiada 54 mikrogramom glikopironiowego bromku).
- Pozostałe składniki proszku do inhalacji to laktoza jednowodna i magnezu stearynian (patrz punkt 2 „Lek Xoterna Breezhaler zawiera laktozę”).

Jak wygląda lek Xoterna Breezhaler i co zawiera opakowanie

Kapsułki leku Xoterna Breezhaler 85 mikrogramów/43 mikrogramy proszek do inhalacji w kapsułkach twardych są przezroczyste i żółte i zawierają biały lub prawie biały proszek. Poniżej dwóch niebieskich kresek na korpusie kapsułki wydrukowany jest niebieski kod produktu „IGP110.50”, a na wieczku kapsułki znajduje się czarne logo wytwórcy (ℓ).

W opakowaniu znajduje się urządzenie zwane inhalatorem oraz blistry z kapsułkami. Każdy blister zawiera 6 lub 10 kapsułek twardych.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

Opakowanie jednostkowe zawierające 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 lub 90x1 kapsułek twardych oraz 1 inhalator.

Opakowania zbiorcze zawierające 96 (4 opakowania po 24x1) kapsułek twardych oraz 4 inhalatory.
Opakowanie zbiorcze zawierające 150 (15 opakowań po 10x1) kapsułek twardych oraz 15 inhalatorów.

Opakowania zbiorcze zawierające 150 (25 opakowań po 6x1) kapsułek twardych oraz 25 inhalatorów.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

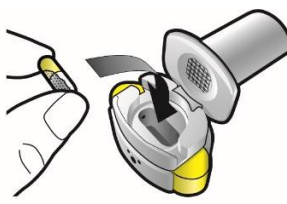
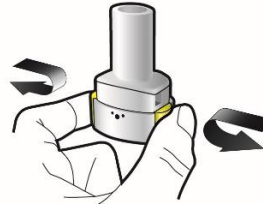
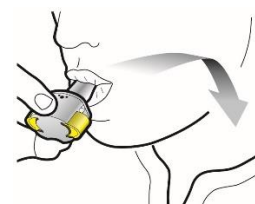
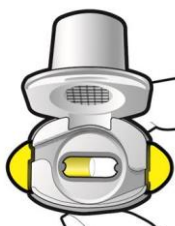
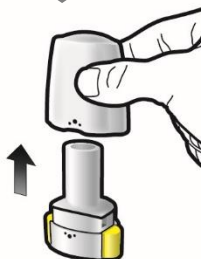

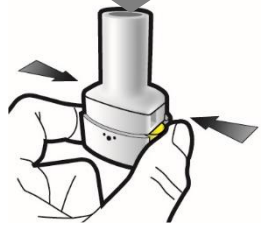






United Kingdom (Northern Ireland)

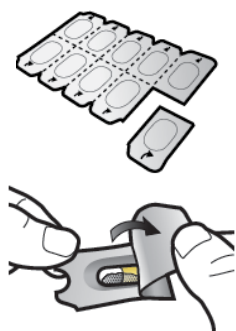
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Należy zapoznać się z treścią **Instrukcji użycia** przed zastosowaniem leku Xoterna Breezhaler.

			
<p>Włożyć kapsułkę</p>	<p>Przekłuć kapsułkę i zwolnić przyciski</p>	<p>Zainhalować lek głęboko</p>	<p>Sprawdzić, czy kapsułka jest pusta</p>
<p>1</p>	<p>2</p>	<p>3</p>	<p>Sprawdzić</p>
 <p>Krok 1a: Zdjąć nasadkę</p>  <p>Krok 1b: Otworzyć inhalator</p>	 <p>Krok 2a: Przekłuć raz kapsułkę Trzymać inhalator pionowo. Przekłuć kapsułkę mocno naciskając jednocześnie boczne przyciski.</p> <p>Powinno być słychać odgłos przekłuwania kapsułki. <u>Kapsułki przekłuć tylko raz.</u></p>  <p>Krok 2b: Zwolnić boczne przyciski.</p>	 <p>Krok 3a: Wykonać pełny wydech. <u>Nie dmuchać do inhalatora.</u></p>  <p>Krok 3b: Zainhalować lek głęboko Trzymać inhalator w sposób pokazany na rysunku. Umieścić ustnik w ustach i objąć ustnik ściśle wargami. <u>Nie naciskać bocznych przycisków.</u></p>	 <p>Sprawdzić, czy kapsułka jest pusta Otworzyć inhalator, aby sprawdzić czy jakkolwiek proszek pozostał w kapsułce.</p> <p>Jeśli proszek pozostał w kapsułce:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zamknąć inhalator. • Powtórzyć czynności od 3a do 3c.  <p>Pozostały proszek</p>  <p>Pusta kapsułka</p>



Krok 1c:

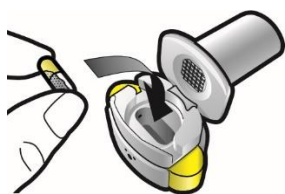
Wyjąć kapsułkę

Oddzielić jeden blister z listka.

Otworzyć blister i wyjąć kapsułkę.

Nie wyciskać kapsułki przez folię.

Nie połykać kapsułki.



Krok 1d:

Włożyć kapsułkę:

Nigdy nie wolno umieszczać kapsułki bezpośrednio w ustniku.



Krok 1e:

Zamknąć inhalator

Wykonać szybki wdech tak głęboki, jak to możliwe.

Podczas inhalacji powinien być słyszalny świst. Podczas inhalacji można wyczuć smak leku.



Krok 3c:

Wstrzymać oddech

Wstrzymać oddech do 5 sekund.



Usunąć pustą kapsułkę

Pustą kapsułkę wyrzucić do pojemnika na śmieci.

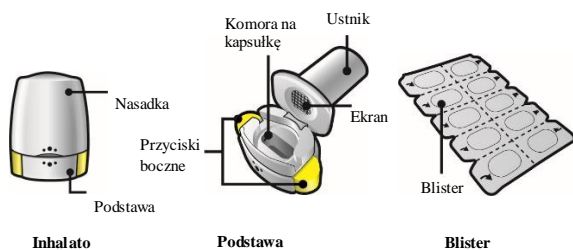
Zamknąć inhalator i ponownie nałożyć nasadkę.

Ważne informacje

- Kapsułki Xoterna Breezhaler należy zawsze przechowywać w blisterze i należy je wyjmować tylko bezpośrednio przed użyciem.
- Nie wyciskać kapsułki przez folię, aby wyjąć ją z blistera.
- Nie połykać kapsułki.
- Nie stosować kapsułek Xoterna Breezhaler z innym inhalatorem.
- Nie stosować inhalatora Xoterna Breezhaler do przyjmowania innych leków w postaci kapsułek.
- Nigdy nie umieszczać kapsułki w ustach ani w ustniku inhalatora.
- Nie naciskać bocznych przycisków więcej niż raz.
- Nie dmuchać w ustnik inhalatora.
- Nie naciskać bocznych przycisków podczas inhalacji przez ustnik.
- Nie dotykać kapsułek mokrymi dłońmi.
- Nigdy nie myć inhalatora wodą.

Opakowanie leku Xoterna Breezhaler zawiera:

- Jeden inhalator Xoterna Breezhaler
- Jeden lub więcej blisterów, każdy zawierający 6 lub 10 kapsułek Xoterna Breezhaler do stosowania w inhalatorze



Często zadawane pytania

Dlaczego inhalator nie wydaje dźwięku podczas inhalacji?

Kapsułka może utknąć w komorze. W takim przypadku należy delikatnie poluzować kapsułkę stukając w podstawę inhalatora. Następnie, należy ponownie zainhalować lek powtarzając czynności od 3a do 3c.

Co należy zrobić, jeśli w kapsułce pozostał proszek?

Oznacza to, że pacjent nie otrzymał wystarczającej ilości leku. Należy zamknąć inhalator i powtórzyć czynności od 3a do 3c.

Co oznacza kaszel po inhalacji?

Kaszel może się zdarzyć. Jeśli kapsułka jest pusta, pacjent otrzymał wystarczającą ilość leku.

Co oznacza, jeśli pacjent poczuje małe cząstki kapsułki na języku?

Może to się zdarzyć. Nie jest to szkodliwe. Prawdopodobieństwo rozpadu kapsułki na małe części zwiększa się, jeśli kapsułka zostanie przekłuta więcej niż raz.

Czyszczenie inhalatora

Przetrzeć wewnętrzną i zewnętrzną część ustnika czystą, suchą, niepozostawiającą kłaczek ściereczką, w celu usunięcia wszelkich pozostałości proszku. Należy utrzymywać inhalator suchy. Nigdy nie myć inhalatora wodą.

Usuwanie inhalatora po użyciu

Każdy inhalator należy wyrzucić po użyciu wszystkich kapsułek. Należy zapytać farmaceutę, jak postępować z lekami i inhalatorami, których już się nie używa.