

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hirobriz Breezhaler 150 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene indacaterolo maleato equivalente a 150 microgrammi di indacaterolo.

La dose di indacaterolo maleato rilasciata dal boccaglio dell'inalatore è equivalente a 120 microgrammi di indacaterolo.

Eccipiente con effetti noti:

Ciascuna capsula contiene 24,8 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, capsula rigida

Capsule trasparenti (incolori) contengono una polvere bianca, con "IDL 150" stampato in nero sopra una banda nera e il logo aziendale (L) stampato in nero sotto la banda nera.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Hirobriz Breezhaler è indicato come terapia broncodilatatrice di mantenimento nell'ostruzione del flusso aereo in pazienti adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è l'inalazione del contenuto di una capsula da 150 microgrammi una volta al giorno, utilizzando l'inalatore Hirobriz Breezhaler. La dose deve essere aumentata solo su consiglio medico.

L'inalazione del contenuto di una capsula da 300 microgrammi una volta al giorno, utilizzando l'inalatore Hirobriz Breezhaler, ha dimostrato di fornire ulteriore beneficio clinico per quanto riguarda la dispnea, in particolare nei pazienti con BPCO grave. La dose massima è 300 microgrammi una volta al giorno.

Hirobriz Breezhaler deve essere somministrato ogni giorno, alla stessa ora.

Se una dose viene dimenticata, la dose successiva deve essere presa all'ora solita del giorno seguente.

Popolazioni speciali

Anziani

La concentrazione plasmatica massima e l'esposizione sistemica complessiva aumentano con l'età, ma non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Insufficienza epatica

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata. Non sono disponibili dati sull'uso di Hirobriz Breezhaler nei pazienti con insufficienza epatica grave.

Insufficienza renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Hirobriz Breezhaler nella popolazione pediatrica (sotto i 18 anni).

Modo di somministrazione

Esclusivamente per uso inalatorio. Le capsule di Hirobriz Breezhaler non devono essere ingerite.

Le capsule devono essere rimosse dal blister solo immediatamente prima dell'uso.

Le capsule devono essere somministrate utilizzando esclusivamente l'inalatore Hirobriz Breezhaler (vedere paragrafo 6.6). Deve essere usato l'inalatore Hirobriz Breezhaler fornito con ogni nuova confezione.

I pazienti devono essere istruiti su come assumere il prodotto correttamente. Ai pazienti che non mostrano un miglioramento della respirazione deve essere chiesto se ingeriscano il medicinale piuttosto che inalarlo.

Per le istruzioni sull'uso del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Asma

Hirobriz Breezhaler è un agonista beta₂-adrenergico a lunga durata d'azione, che è indicato solo per il trattamento della BPCO e non deve essere usato nell'asma per la mancanza di dati sull'esito a lungo termine nell'asma.

Gli agonisti beta₂-adrenergici a lunga durata d'azione possono aumentare il rischio di eventi avversi gravi correlati all'asma, inclusi i decessi correlati all'asma, quando usati per il trattamento dell'asma.

Ipersensibilità

Dopo la somministrazione di Hirobriz Breezhaler sono state segnalate reazioni di ipersensibilità immediata. Se si verificano segni che suggeriscono reazioni allergiche (in particolare, difficoltà a respirare o deglutire, gonfiore della lingua, delle labbra e del viso, orticaria, eruzione cutanea), Hirobriz Breezhaler deve essere sospeso immediatamente e deve essere istituita una terapia alternativa.

Broncospasmo paradossale

Come per altre terapie inalatorie, la somministrazione di Hirobriz Breezhaler può provocare broncospasmo paradossale, che può mettere a rischio la vita. Se si verifica broncospasmo paradossale, Hirobriz Breezhaler deve essere sospeso immediatamente e deve essere istituita una terapia alternativa.

Peggioramento della malattia

Hirobriz Breezhaler non è indicato nel trattamento di episodi acuti di broncospasmo, vale a dire come farmaco di emergenza. Nel caso di un peggioramento della BPCO durante il trattamento con Hirobriz Breezhaler è necessaria una rivalutazione del paziente e del regime terapeutico per la BPCO. Un aumento della dose giornaliera di Hirobriz Breezhaler oltre la dose massima di 300 microgrammi non è appropriato.

Effetti sistemici

Sebbene dopo la somministrazione di Hirobriz Breezhaler alle dosi raccomandate solitamente non si osservino effetti clinicamente rilevanti sul sistema cardiovascolare, come per altri agonisti beta₂-adrenergici indacaterolo deve essere utilizzato con cautela in pazienti con disturbi cardiovascolari (coronaropatia, infarto miocardico acuto, aritmie cardiache, ipertensione), in pazienti con disturbi convulsivi o tireotossicosi e in pazienti che rispondono in modo insolito agli agonisti beta₂-adrenergici.

Effetti cardiovascolari

Come altri agonisti beta₂-adrenergici, l'indacaterolo può produrre in alcuni pazienti un effetto cardiovascolare clinicamente significativo, come evidenziato da incrementi di frequenza cardiaca, pressione arteriosa e/o altri sintomi. Qualora questi effetti si verificano, può essere necessario interrompere il trattamento. È stato inoltre riportato che gli agonisti beta-adrenergici inducono modifiche elettrocardiografiche, come appiattimento dell'onda T, prolungamento dell'intervallo QT e depressione del segmento ST, sebbene il significato clinico di queste osservazioni non sia noto. Pertanto, gli agonisti beta₂-adrenergici a lunga durata d'azione come Hirobriz Breezhaler devono essere usati con cautela nei pazienti con noto o sospetto prolungamento dell'intervallo QT o trattati con medicinali che alterano l'intervallo QT.

Negli studi clinici condotti con Hirobriz Breezhaler alle dosi terapeutiche raccomandate non si sono osservati effetti clinicamente rilevanti sul prolungamento dell'intervallo QT_c (vedere paragrafo 5.1).

Ipokaliemia

In alcuni pazienti, gli agonisti beta₂-adrenergici possono indurre una significativa ipokaliemia, che potenzialmente può provocare effetti cardiovascolari avversi. La diminuzione del potassio sierico è solitamente transitoria e non richiede integrazione. Nei pazienti con BPCO grave, l'ipokaliemia può essere potenziata da ipossia e da trattamenti concomitanti che possono aumentare la suscettibilità alle aritmie cardiache (vedere paragrafo 4.5).

Iperglicemia

L'inalazione di dosi elevate di agonisti beta₂-adrenergici può provocare un aumento del glucosio plasmatico. Nei pazienti diabetici il glucosio plasmatico deve essere controllato più attentamente all'inizio del trattamento con Hirobriz Breezhaler.

Durante gli studi clinici, modifiche clinicamente rilevanti del glucosio plasmatico sono state generalmente più frequenti dell'1-2% con Hirobriz Breezhaler alle dosi raccomandate rispetto al placebo. Hirobriz Breezhaler non è stato studiato in pazienti con diabete mellito non ben controllato.

Eccipienti

Le capsule contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Medicinali simpaticomimetici

La somministrazione concomitante di altri medicinali simpaticomimetici (da soli o come parte di una terapia di associazione) può potenziare le reazioni avverse a Hirobriz Breezhaler.

Hirobriz Breezhaler non deve essere utilizzato insieme ad altri agonisti beta₂-adrenergici a lunga durata d'azione o medicinali contenenti agonisti beta₂-adrenergici a lunga durata d'azione.

Trattamento ipokaliemico

Il trattamento ipokaliemico concomitante con derivati delle metilxantine, steroidi o diuretici non risparmiatori di potassio può potenziare il possibile effetto ipokaliemico degli agonisti beta₂-adrenergici; si richiede pertanto cautela (vedere paragrafo 4.4).

Bloccanti beta adrenergici

I bloccanti beta adrenergici e gli agonisti beta₂-adrenergici possono indebolire o antagonizzare reciprocamente il loro effetto quando somministrati contemporaneamente. L'indacaterolo non deve quindi essere somministrato insieme a bloccanti beta adrenergici (compresi i colliri) a meno che il loro uso non sia strettamente necessario. Laddove richiesto devono essere preferiti bloccanti beta adrenergici cardioselettivi, da somministrarsi sempre con cautela.

Interazioni metaboliche e con i trasportatori

L'inibizione dei principali responsabili della clearance dell'indacaterolo, CYP3A4 e glicoproteina P (P-gp), aumenta l'esposizione sistemica dell'indacaterolo fino a due volte. L'entità dell'aumentata esposizione a seguito delle interazioni non desta alcun timore sulla sicurezza, in base all'esperienza sulla sicurezza del trattamento con Hirobriz Breezhaler negli studi clinici fino ad un anno a dosi fino a due volte la dose terapeutica massima raccomandata.

L'indacaterolo non ha mostrato interazioni in caso di somministrazione concomitante con altri medicinali. Studi *in vitro* hanno evidenziato che, ai livelli di esposizione sistemica raggiunti nella pratica clinica, il potenziale dell'indacaterolo di causare interazioni metaboliche con altri medicinali è trascurabile.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di indacaterolo in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva ad esposizioni clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3). Come altri agonisti beta₂-adrenergici, l'indacaterolo può inibire il travaglio a causa dell'effetto rilassante sulla muscolatura liscia uterina. Durante la gravidanza Hirobriz Breezhaler deve essere utilizzato solo se i benefici attesi superano i potenziali rischi.

Allattamento

Non è noto se indacaterolo/metaboliti siano escreti nel latte umano. Dati farmacocinetici /tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di indacaterolo/metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Hirobriz Breezhaler, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Nei ratti è stata osservata una diminuzione del tasso di gravidanza. Si considera tuttavia improbabile che l'indacaterolo influenzi la capacità riproduttiva o la fertilità degli esseri umani a seguito dell'inalazione della dose massima raccomandata (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Hirobriz Breezhaler non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Alle dosi raccomandate, le reazioni avverse più comuni sono state nasofaringite (14,3%), infezioni del tratto respiratorio superiore (14,2%), tosse (8,2%), cefalea (3,7%) e spasmi muscolari (3,5%). Nella grande maggioranza sono risultate di entità lieve o moderata e sono diventate meno frequenti con il proseguire del trattamento.

Alle dosi raccomandate, il profilo delle reazioni avverse di Hirobriz Breezhaler nei pazienti affetti da BPCO mostra effetti sistemici della stimolazione beta₂-adrenergica clinicamente non significativi. Le variazioni medie della frequenza cardiaca sono state inferiori a un battito per minuto e la tachicardia è risultata infrequente ed è stata segnalata con la stessa frequenza del trattamento con placebo. Non si sono riscontrati prolungamenti significativi del QTcF rispetto al placebo. La frequenza di intervalli QTcF rilevanti [>450 ms (uomini) e >470 ms (donne)] e le segnalazioni di ipokaliemia sono risultati simili al placebo. La media delle variazioni massime di glucosio ematico è risultata simile per Hirobriz Breezhaler e il placebo.

Riassunto tabellare delle reazioni avverse

Il programma di sviluppo clinico di fase III di Hirobriz Breezhaler ha coinvolto pazienti con una diagnosi clinica di BPCO da moderata a grave. Sono stati esposti a indacaterolo 4.764 pazienti, fino ad un anno e a dosi fino a due volte la dose massima raccomandata. Di questi pazienti, 2.611 sono stati trattati con 150 microgrammi una volta al giorno e 1.157 sono stati trattati con 300 microgrammi una volta al giorno. Circa il 41% dei pazienti era affetto da BPCO grave. L'età media dei pazienti era di 64 anni, con il 48% dei pazienti di 65 anni o oltre e la maggioranza (80%) di razza caucasica.

Le reazioni avverse riportate nella Tabella 1 sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi nella banca dati di sicurezza nella BPCO. All'interno di ciascuna classe, le reazioni avverse sono riportate in ordine di frequenza decrescente, secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Reazioni avverse

Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	
Infezione del tratto respiratorio superiore	Comune
Nasofaringite	Comune
Sinusite	Comune
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità ¹	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Diabete mellito e iperglicemia	Non comune
Patologie del sistema nervoso	
Cefalea	Comune
Vertigini	Comune
Parestesia	Non comune

Patologie cardiache	
Cardiopatia ischemica	Non comune
Fibrillazione atriale	Non comune
Palpitazioni	Non comune
Tachicardia	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Tosse	Comune
Dolore orofaringeo con irritazione della gola	Comune
Rinorrea	Comune
Broncospasmo paradosso	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Prurito/orticaria	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Spasmo muscolare	Comune
Mialgia	Non comune
Dolore muscoloscheletrico	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Dolore toracico	Comune
Edema periferico	Comune

¹ Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio, sono state ricevute segnalazioni di ipersensibilità associata all'uso di Hirobriz Breezhaler. Si tratta di segnalazioni spontanee da una popolazione di dimensione incerta e pertanto non è sempre possibile stimare in modo attendibile la frequenza o stabilire un rapporto causale con l'esposizione al medicinale. La frequenza è stata pertanto calcolata in base all'esperienza degli studi clinici.

Il profilo di sicurezza di Hirobriz Breezhaler alla dose di 600 microgrammi una volta al giorno è risultato complessivamente simile a quello delle dosi raccomandate. Un'ulteriore reazione avversa è stata il tremore (comune).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Negli studi clinici di fase III, durante le visite cliniche il personale sanitario ha osservato che in media il 17-20% dei pazienti hanno manifestato una tosse sporadica, che si è verificata di solito entro 15 secondi dall'inalazione ed è durata tipicamente 5 secondi (circa 10 secondi nei correnti fumatori). E' stata osservata con maggiore frequenza in pazienti di sesso femminile rispetto ai maschi e nei correnti fumatori rispetto agli ex-fumatori. Alle dosi raccomandate, la tosse manifestata dopo l'inalazione non ha indotto alcun paziente ad abbandonare gli studi (la tosse è un sintomo della BPCO e solo l'8,2% dei pazienti ha riportato la tosse come evento avverso). Non c'è alcuna evidenza che la tosse manifestata dopo l'inalazione sia associata a broncospasmo, riacutizzazioni, peggioramento della malattia o perdita di efficacia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nei pazienti con BPCO, dosi singole di 10 volte la dose terapeutica massima raccomandata sono state associate ad un aumento moderato della frequenza cardiaca, della pressione sistolica e dell'intervallo QTc.

Un sovradosaggio di indacaterolo può verosimilmente condurre a effetti esagerati tipici degli stimolanti beta₂-adrenergici, come tachicardia, tremore, palpitazioni, cefalea, nausea, vomito, sonnolenza, aritmie ventricolari, acidosi metabolica, ipokaliemia e iperglicemia.

E' indicato un trattamento sintomatico di supporto. Nei casi gravi, il paziente deve essere ricoverato. Si può considerare l'uso di beta bloccanti cardioselettivi, ma solo sotto la supervisione di un medico e con estrema cautela poichè l'uso di bloccanti beta-adrenergici può provocare broncospasmo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, agonisti selettivi del recettore adrenergico beta-2, codice ATC: R03AC18.

Meccanismo d'azione

Gli effetti farmacologici degli agonisti dei beta₂-adrenocettori sono almeno in parte attribuibili alla stimolazione dell'adenil ciclasi intracellulare, l'enzima che catalizza la conversione dell'adenosin trifosfato (ATP) in 3', 5'-adenosin monofosfato ciclico (monofosfato ciclico). Gli aumentati livelli di AMP ciclico causano il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che l'indacaterolo, un agonista beta₂-adrenergico a lunga durata d'azione, ha un'attività agonista 24 volte superiore verso i recettori beta₂ rispetto ai recettori beta₁ e 20 volte superiore rispetto a quella verso i recettori beta₃.

Quando inalato, l'indacaterolo agisce localmente nei polmoni come broncodilatatore. L'indacaterolo è un agonista parziale del recettore beta₂-adrenergico umano, con una potenza nanomolare. Nel bronco umano isolato, l'indacaterolo ha una rapida efficacia d'azione e una lunga durata.

Sebbene i recettori beta₂ siano i recettori adrenergici predominanti nella muscolatura liscia bronchiale e i recettori beta₁ adrenergici siano i recettori predominanti nel cuore umano, ci sono recettori beta₂ adrenergici anche nel cuore umano, pari al 10-50% del totale dei recettori adrenergici. La funzione precisa dei recettori beta₂ adrenergici nel cuore non è nota, ma la loro presenza solleva la possibilità che gli agonisti beta₂-adrenergici altamente selettivi possano anche avere effetti cardiaci.

Effetti farmacodinamici

Hirobriz Breezhaler, somministrato una volta al giorno alle dosi di 150 e 300 microgrammi, ha costantemente prodotto un miglioramento significativo della funzione polmonare (misurata come volume espiratorio forzato in un secondo, FEV₁) nelle 24 ore in un certo numero di studi clinici di farmacodinamica e di efficacia. Si è riscontrato un rapido inizio di azione, entro 5 minuti dall'inalazione, con un aumento di FEV₁ di 110-160 ml rispetto al basale, paragonabile all'effetto dell'agonista beta₂ a rapida durata d'azione salbutamolo 200 microgrammi e più rapido in modo statisticamente significativo rispetto a salmeterolo/fluticasone 50/500 microgrammi. Allo stato stazionario, i miglioramenti di picco medi di FEV₁ sono stati di 250-330 ml rispetto al basale.

L'effetto broncodilatatore non dipende dal momento della somministrazione, mattina o sera.

È stato dimostrato che, rispetto al placebo, Hirobriz Breezhaler riduce l'iperinsufflazione polmonare, con conseguente aumento della capacità respiratoria durante l'esercizio e a riposo.

Effetti sull'elettrofisiologia cardiaca

Uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo e verso un farmaco attivo (moxifloxacina), della durata di 2 settimane, in 404 volontari sani ha dimostrato un prolungamento medio massimo (intervallo di confidenza al 90%) dell'intervallo QT_cF (in millisecondi) di 2,66 (0,55, 4,77) 2,98 (1,02, 4,93) e 3,34 (0,86, 5,82) dopo dosi multiple di 150 microgrammi, 300 microgrammi e 600 microgrammi, rispettivamente. Questo dimostra che alle dosi terapeutiche raccomandate o a dosi doppie rispetto alla dose massima raccomandata non ci sono timori di un potenziale pro-aritmico correlato a prolungamenti dell'intervallo QT. Nell'intervallo di dosi considerato non c'è stata evidenza di una correlazione tra la concentrazione e il valore delta QT_c.

Come dimostrato in uno studio di fase III condotto su 605 pazienti, in doppio cieco, controllato verso placebo, non ci sono state differenze clinicamente significative nello sviluppo di eventi aritmici tra i pazienti trattati con Hirobriz Breezhaler alle dosi raccomandate e i pazienti trattati con placebo o tiotropio, controllati per 24 ore, al basale e fino a 3 volte durante il periodo di trattamento di 26 settimane.

Efficacia e sicurezza cliniche

Il programma di sviluppo clinico ha compreso uno studio clinico randomizzato della durata di 12 settimane, due studi clinici randomizzati della durata di 6 mesi (uno dei quali esteso ad un anno per valutare la sicurezza e la tollerabilità) ed uno studio controllato randomizzato di un anno in pazienti con diagnosi clinica di BPCO. Questi studi prevedevano la misurazione della funzionalità polmonare e di indicatori delle condizioni di salute come dispnea, riacutizzazioni e qualità della vita in relazione allo stato di salute.

Funzionalità polmonare

Hirobriz Breezhaler, somministrato una volta al giorno alle dosi di 150 microgrammi e 300 microgrammi, ha condotto a miglioramenti clinicamente significativi della funzionalità polmonare. All'*end-point* primario della settimana 12 (valori medi di FEV₁ nelle 24 ore), la dose da 150 microgrammi ha mostrato un aumento di 130-180 ml rispetto al placebo (p<0,001) e un aumento di 60 ml rispetto a salmeterolo 50 microgrammi due volte al giorno (p<0,001). La dose da 300 microgrammi ha portato ad un aumento di 170-180 ml rispetto al placebo (p<0,001) e un aumento di 100 ml rispetto a formoterolo 12 microgrammi due volte al giorno (p<0,001). Entrambe le dosi hanno mostrato un aumento di 40-50 ml rispetto a tiotropio 18 microgrammi una volta al giorno, in uno studio in aperto (150 microgrammi, p=0,004; 300 microgrammi, p=0,01). L'effetto broncodilatatore di Hirobriz Breezhaler nelle 24 ore è stato mantenuto dalla prima somministrazione per tutto il periodo di trattamento di un anno, senza alcuna evidenza di perdita di efficacia (tachifilassi).

Benefici sintomatici

Entrambe le dosi hanno dimostrato rispetto al placebo miglioramenti statisticamente significativi nell'alleviare i sintomi per quanto riguarda la dispnea e lo stato di salute (valutati rispettivamente attraverso l'indice di dispnea transitorio [TDI] e il *St. George's Respiratory Questionnaire* [SGRQ]). La magnitudo della risposta è stata generalmente superiore a quella osservata per i confronti attivi (Tabella 2). I pazienti trattati con Hirobriz Breezhaler hanno inoltre richiesto significativamente meno farmaci al bisogno; hanno avuto più giorni in cui i farmaci al bisogno non sono stati necessari rispetto al placebo e hanno avuto una percentuale significativamente migliore di giorni senza sintomi diurni.

Un'analisi raggruppata di efficacia lungo 6 mesi di trattamento ha dimostrato che il tasso di esacerbazioni della BPCO era statisticamente significativamente inferiore rispetto al placebo. Il confronto del trattamento rispetto a placebo ha mostrato un rapporto dei tassi di riacutizzazione di 0,68 (95% CI [0,47, 0,98]; p 0,036) e 0,74 (95% CI [0,56, 0,96]; p 0,026) per 150 microgrammi e 300 microgrammi, rispettivamente.

L'esperienza nel trattamento degli individui di discendenza africana è limitata.

Tabella 2 Benefici sintomatici dopo 6 mesi di trattamento

Trattamento Dose (microgrammi)	Indacaterolo 150 una volta al giorno	Indacaterolo 300 una volta al giorno	Tiotropio 18 una volta al giorno	Salmeterolo 50 due volte al giorno	Formoterolo 12 una volta al giorno	Placebo
Percentuale di pazienti che hanno raggiunto una MCID nel TDI[†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Percentuale di pazienti che hanno raggiunto una MCID nel SGRQ[†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Riduzione di spruzzi/giorno di farmaci al bisogno vs. basale	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Percentuale di giorni senza utilizzo di farmaci al bisogno	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/e	42 ^a 42 ^b

Disegno dello studio con ^a: indacaterolo 150 microgrammi, salmeterolo e placebo; ^b: indacaterolo 150 e 300 microgrammi, tiotropio e placebo; ^c: indacaterolo 300 microgrammi, formoterolo e placebo
[†] MCID = differenza minima clinicamente importante (≥ 1 punto di variazione nel TDI, ≥ 4 punti di variazione nel SGRQ)
n/e= non esaminato a sei mesi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Hirobriz Breezhaler in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'indacaterolo è una molecola chirale con configurazione R.

I dati di farmacocinetica sono stati ottenuti da numerosi studi clinici, condotti su volontari sani e pazienti con BPCO.

Assorbimento

Il tempo mediano per il raggiungimento delle concentrazioni seriche di picco di indacaterolo è stato di circa 15 minuti dopo l'inalazione di una dose singola o di dosi ripetute. L'esposizione sistemica all'indacaterolo è aumentata in modo proporzionale con l'aumentare della dose (da 150 microgrammi a 600 microgrammi). La biodisponibilità assoluta dell'indacaterolo dopo inalazione di una dose è stata in media del 43%-45%. L'esposizione sistemica è il risultato dell'insieme dell'assorbimento polmonare e gastrointestinale; circa il 75% dell'esposizione sistemica deriva dall'assorbimento polmonare e circa il 25% dall'assorbimento gastrointestinale.

Le concentrazioni sieriche di indacaterolo sono aumentate con somministrazioni ripetute una volta al giorno. Lo stato stazionario è stato raggiunto entro 12-14 giorni. Il tasso di accumulo medio dell'indacaterolo, cioè l'AUC nell'intervallo di 24 ore tra le dosi al giorno 14 rispetto al giorno 1, è risultato essere compreso tra 2,9 e 3,5 con l'inalazione una volta al giorno di dosi tra 150 microgrammi e 600 microgrammi

Distribuzione

Dopo infusione endovenosa, il volume di distribuzione dell'indacaterolo durante la fase terminale di eliminazione è stato di 2557 litri, indice di un'estesa distribuzione. Il legame *in vitro* al siero umano ed alle proteine plasmatiche è stato rispettivamente 94,1-95,3% e 95,1-96,2%.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale di indacaterolo marcato in uno studio ADME (assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione) nell'uomo, il principale componente nel siero è risultato essere l'indacaterolo immodificato, pari a circa un terzo dell'AUC totale del farmaco nelle 24 ore. Nel siero il principale metabolita è risultato essere un derivato idrossilato. Ulteriori metaboliti di rilievo sono risultati gli O-glucuronidi fenolici dell'indacaterolo e l'indacaterolo idrossilato. Sono stati inoltre identificati un diastereoisomero del derivato idrossilato, un N-glucuronide dell'indacaterolo e prodotti C- ed N-dealchilati.

Prove *in vitro* hanno indicato che l'UGT1A1 è la sola isoforma UGT che ha metabolizzato l'indacaterolo a O-glucuronide fenolico. I metaboliti ossidativi sono stati trovati dopo incubazione con CYP1A1, CYP2D6, e CYP3A4 ricombinanti. Si è concluso che il CYP3A4 è il principale isoenzima responsabile dell'idrossilazione dell'indacaterolo. Ulteriori prove *in vitro* hanno indicato che l'indacaterolo è un substrato a bassa affinità per la pompa di efflusso P-gp.

Eliminazione

Negli studi clinici che prevedevano la raccolta delle urine, l'ammontare di indacaterolo escreto immodificato attraverso le urine era generalmente inferiore al 2% della dose. La clearance renale dell'indacaterolo è stata in media compresa tra 0,46 e 1,20 litri/ora. Nel confronto con la clearance sierica di 23,3 litri/ora è evidente che la clearance renale svolge un ruolo minore (dal 2% al 5% circa della clearance sistemica) nell'eliminazione dell'indacaterolo disponibile a livello sistemico.

In uno studio di ADME nell'uomo, nel quale l'indacaterolo è stato somministrato oralmente, l'eliminazione fecale è risultata preponderante rispetto all'eliminazione urinaria. L'indacaterolo è stato eliminato nelle feci principalmente come sostanza immodificata (54% della dose) e, in misura minore, come metabolita idrossilato (23% della dose). Il bilancio di massa era completo con $\geq 90\%$ della dose rilevato negli escreti.

Le concentrazioni sieriche di indacaterolo decrescono in modo multifasico, con un'emivita terminale media che varia da 45,5 a 126 ore. L'emivita effettiva, calcolata in base all'accumulo di indacaterolo dopo dosi ripetute, è risultata essere compresa tra 40 e 52 ore ed è congruente con il tempo osservato per il raggiungimento dello stato stazionario, di circa 12-14 giorni.

Popolazioni speciali

Un'analisi farmacocinetica di popolazione ha dimostrato che l'età (adulti sino a 88 anni), il sesso, il peso (32-168 kg) o la razza non hanno effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica dell'indacaterolo. In questa popolazione non è stata evidenziata alcuna differenza tra sottogruppi etnici.

I pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata non hanno mostrato modifiche di rilievo nella C_{max} o nell'AUC dell'indacaterolo e il legame alle proteine non è risultato diverso tra i soggetti con insufficienza epatica lieve e moderata e i soggetti sani di controllo. Non sono stati effettuati studi in soggetti con insufficienza epatica grave.

A seguito dello scarso contributo dell'eliminazione renale al processo complessivo di eliminazione, non è stato condotto alcun studio nei soggetti con insufficienza renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti sul sistema cardiovascolare attribuibili alla proprietà beta2-agonista dell'indacaterolo comprendono tachicardia, aritmie e lesioni miocardiche nei cani. Nei roditori è stata osservata una lieve irritazione della cavità nasale e della laringe. Tutti questi effetti sono occorsi ad esposizioni sufficientemente superiori a quelle previste nell'uomo.

Sebbene in uno studio di fertilità nel ratto l'indacaterolo non abbia influenzato l'attività riproduttiva generale, in uno studio peri- e post-sviluppo nel ratto si è osservata una diminuzione delle gravidanze nei cuccioli F₁ ad una esposizione 14 volte superiore rispetto all'uomo trattato con Hirobriz Breezhaler. L'indacaterolo non è risultato embriotossico o teratogeno nei ratti o nei conigli.

Gli studi di genotossicità non hanno rivelato alcun potenziale mutageno o clastogenico. La carcinogenicità è stata valutata in uno studio di due anni nel ratto e in uno studio di sei mesi nel topo transgenico. L'aumentata incidenza di leiomioma ovarico benigno e di iperplasia focale della muscolatura liscia dell'ovaio delle ratte è coerente con risultati simili riportati per altri agonisti beta2-adrenergici. Non è stata evidenziata carcinogenicità nei topi. In questi studi, le esposizioni sistemiche (AUC) nei ratti e nei topi ai livelli in cui non si è osservato alcun evento avverso sono state rispettivamente almeno 7 e 49 volte più elevate rispetto all'uomo trattato con 300 microgrammi di indacaterolo una volta al giorno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula
Lattosio monoidrato

Involucro della capsula
Gelatina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nel blister per proteggere il medicinale dall'umidità e estrarre le capsule solo immediatamente prima dell'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Hirobriz Breezhaler è un dispositivo per l'inalazione di dosi singole. Il corpo e il cappuccio dell'inalatore sono costituiti da acrilonitrile-butadiene-stirene, i pulsanti sono costituiti da metil metacrilato-acrilonitrile-butadiene-stirene. Gli aghi e gli ugelli sono di acciaio inossidabile.

Blister PA/Alu/PVC - Alu contenente 10 capsule rigide.

Astuccio contenente 10 capsule e un inalatore Hirobriz Breezhaler.

Astuccio contenente 30 capsule e un inalatore Hirobriz Breezhaler.

Confezione multipla costituita da 2 astucci (contenenti ciascuno 30 capsule e 1 inalatore).

Confezione multipla costituita da 3 astucci (contenenti ciascuno 30 capsule e 1 inalatore).



Confezione multipla costituita da 30 astucci (contenenti ciascuno 10 capsule e 1 inalatore).

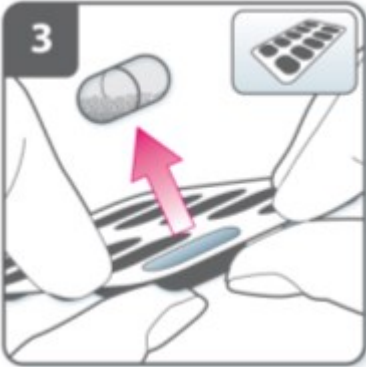
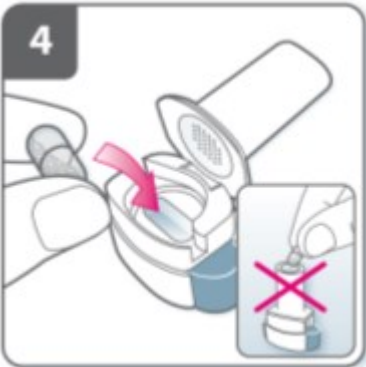

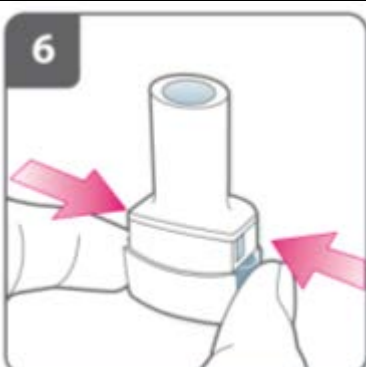
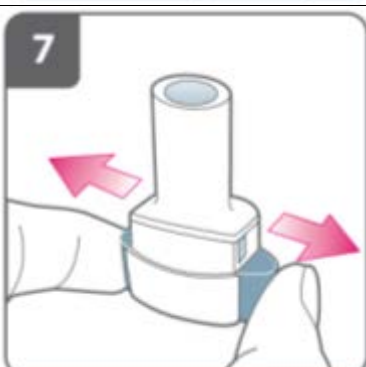
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

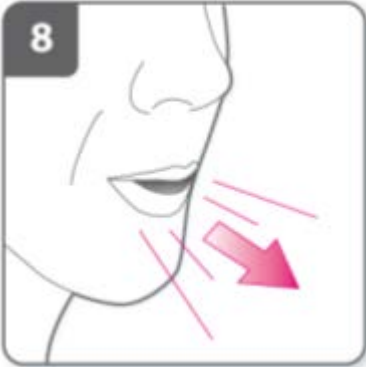
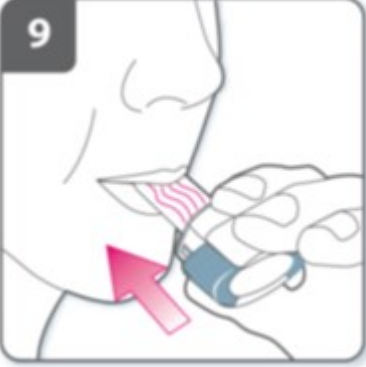
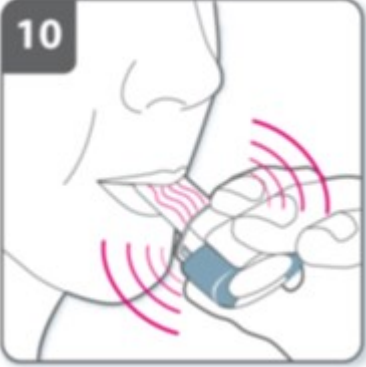
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione



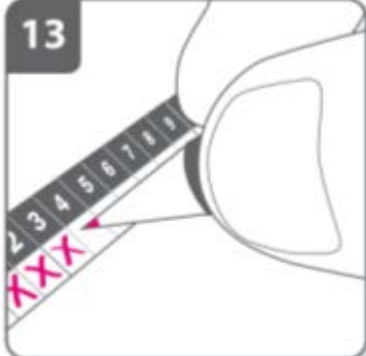
Ciascun inalatore deve essere eliminato dopo 30 giorni di utilizzo.

Istruzioni per la manipolazione e l'uso

	Togliere il cappuccio.
	Aprire l'inalatore: Tenere saldamente la base dell'inalatore e sollevare il boccaglio. In questo modo si apre l'inalatore.

	<p>Preparare la capsula: Immediatamente prima dell'uso, con le mani asciutte, estrarre una capsula dal blister.</p>
	<p>Inserire la capsula: Inserire la capsula nell'alloggiamento per la capsula.</p> <p>Non inserire mai la capsula direttamente nel boccaglio.</p>
	<p>Chiudere l'inalatore: Chiudere l'inalatore fino a sentire un "click".</p>
	<p>Forare la capsula:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tenere l'inalatore in posizione verticale con il boccaglio diretto verso l'alto. • Forare la capsula premendo con decisione i due pulsanti laterali l'uno verso l'altro, contemporaneamente. Eseguire questa operazione una sola volta. • Quando la capsula viene forata si deve sentire un "click".
	<p>Rilasciare completamente i pulsanti laterali.</p>

	<p>Espirare: Prima di portare il boccaglio alla bocca espirare completamente.</p> <p>Non soffiare nel boccaglio.</p>
	<p>Inalare il medicinale Per inalare profondamente il medicinale nelle vie aeree:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tenere l'inalatore come mostrato nella figura. I pulsanti laterali devono trovarsi a destra e a sinistra. Non premere i pulsanti laterali. • Portare il boccaglio alla bocca e chiudere fermamente le labbra attorno al boccaglio. • Inspirare rapidamente ma in modo deciso ed il più profondamente possibile.
	<p>Nota: Quando si inspira attraverso l'inalatore, la capsula ruota su se stessa nel suo alloggiamento e si deve sentire un ronzio. Mentre il medicinale raggiunge i polmoni si percepisce un aroma dolce.</p> <p>Altre informazioni Piccoli pezzetti di capsula possono talvolta attraversare la ghiera ed entrare in bocca. Se questo succede, si dovrebbe sentire la presenza di questi pezzetti sulla lingua. Non è dannoso ingerire o inalare questi pezzetti. Le possibilità che la capsula si frantumi aumentano se la capsula viene incidentalmente forata più di una volta (punto 6).</p> <p>Se non si sente il ronzio della capsula: La capsula può incastrarsi nell'alloggiamento. Se questo succede:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aprire l'inalatore e smuovere con cautela la capsula picchiando sulla base dell'inalatore. Non premere i pulsanti laterali. • Inalare nuovamente il medicinale ripetendo il punto 8 e 9.

	<p>Trattenere il respiro: Dopo avere inalato il medicinale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trattenere il respiro per almeno 5-10 secondi o per un periodo di tempo sopportabile, rimuovendo l'inalatore dalla bocca. • Respirare quindi liberamente. • Aprire l'inalatore per verificare se è rimasta della polvere nella capsula. <p>Se è rimasta polvere nella capsula:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chiudere l'inalatore. • Ripetere i punti 8, 9, 10 e 11. <p>Molte persone sono in grado di svuotare la capsula con una o due inalazioni.</p> <p>Ulteriori informazioni Alcune persone possono a volte tossire brevemente dopo avere inalato il medicinale. Se succede, non ci si deve preoccupare. Fintantoché la capsula è vuota, si è ricevuto medicinale sufficiente.</p>
	<p>Dopo avere preso il medicinale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aprire nuovamente il boccaglio e rimuovere la capsula capovolgendola fuori dall'alloggiamento. Mettere la capsula vuota nei rifiuti domestici. • Chiudere l'inalatore e inserire il cappuccio. <p>Non conservare le capsule nell'inalatore.</p>
	<p>Segnare la dose giornaliera sul promemoria: All'interno della confezione c'è un promemoria per annotare la dose giornaliera. Mettere un segno in corrispondenza della casella odierna, se questo aiuta a ricordare quando deve essere presa la dose successiva.</p>

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/594/001-005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 novembre 2009
Data del rinnovo più recente: 18 settembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hirobriz Breezhaler 300 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene indacaterolo maleato equivalente a 300 microgrammi di indacaterolo.

La dose di indacaterolo maleato rilasciata dal boccaglio dell'inalatore è equivalente a 240 microgrammi di indacaterolo.

Eccipiente con effetti noti:

Ciascuna capsula contiene 24,6 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, capsula rigida

Capsule trasparenti incolori contenenti una polvere bianca, con "IDL 300" stampato in blu sopra una banda blu e il logo aziendale (ℓ) stampato in blu sotto la banda blu.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Hirobriz Breezhaler è indicato come terapia broncodilatatrice di mantenimento nell'ostruzione del flusso aereo in pazienti adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è l'inalazione del contenuto di una capsula da 150 microgrammi una volta al giorno, utilizzando l'inalatore Hirobriz Breezhaler. La dose deve essere aumentata solo su consiglio medico.

L'inalazione del contenuto di una capsula da 300 microgrammi una volta al giorno, utilizzando l'inalatore Hirobriz Breezhaler, ha dimostrato di fornire ulteriore beneficio clinico per quanto riguarda la dispnea, in particolare nei pazienti con BPCO grave. La dose massima è 300 microgrammi una volta al giorno.

Hirobriz Breezhaler deve essere somministrato ogni giorno, alla stessa ora.

Se una dose viene dimenticata, la dose successiva deve essere presa all'ora solita del giorno seguente.

Popolazioni speciali

Anziani

La concentrazione plasmatica massima e l'esposizione sistemica complessiva aumentano con l'età, ma non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Insufficienza epatica

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata. Non sono disponibili dati sull'uso di Hirobriz Breezhaler nei pazienti con insufficienza epatica grave.

Insufficienza renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Hirobriz Breezhaler nella popolazione pediatrica (sotto i 18 anni).

Modo di somministrazione

Esclusivamente per uso inalatorio. Le capsule di Hirobriz Breezhaler non devono essere ingerite.

Le capsule devono essere rimosse dal blister solo immediatamente prima dell'uso.

Le capsule devono essere somministrate utilizzando esclusivamente l'inalatore Hirobriz Breezhaler (vedere paragrafo 6.6). Deve essere usato l'inalatore Hirobriz Breezhaler fornito con ogni nuova confezione.

I pazienti devono essere istruiti su come assumere il prodotto correttamente. Ai pazienti che non mostrano un miglioramento della respirazione deve essere chiesto se ingeriscano il medicinale piuttosto che inalarlo.

Per le istruzioni sull'uso del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Asma

Hirobriz Breezhaler è un agonista beta₂-adrenergico a lunga durata d'azione, che è indicato solo per il trattamento della BPCO e non deve essere usato nell'asma per la mancanza di dati sull'esito a lungo termine nell'asma.

Gli agonisti beta₂-adrenergici a lunga durata d'azione possono aumentare il rischio di eventi avversi gravi correlati all'asma, inclusi i decessi correlati all'asma, quando usati per il trattamento dell'asma.

Ipersensibilità

Dopo la somministrazione di Hirobriz Breezhaler sono state segnalate reazioni di ipersensibilità immediata. Se si verificano segni che suggeriscono reazioni allergiche (in particolare, difficoltà a respirare o deglutire, gonfiore della lingua, delle labbra e del viso, orticaria, eruzione cutanea), Hirobriz Breezhaler deve essere sospeso immediatamente e deve essere istituita una terapia alternativa.

Broncospasmo paradossale

Come per altre terapie inalatorie, la somministrazione di Hirobriz Breezhaler può provocare broncospasmo paradossale, che può mettere a rischio la vita. Se si verifica broncospasmo paradossale, Hirobriz Breezhaler deve essere sospeso immediatamente e deve essere istituita una terapia alternativa.

Peggioramento della malattia

Hirobriz Breezhaler non è indicato nel trattamento di episodi acuti di broncospasmo, vale a dire come farmaco di emergenza. Nel caso di un peggioramento della BPCO durante il trattamento con Hirobriz Breezhaler è necessaria una rivalutazione del paziente e del regime terapeutico per la BPCO. Un aumento della dose giornaliera di Hirobriz Breezhaler oltre la dose massima di 300 microgrammi non è appropriato.

Effetti sistemici

Sebbene dopo la somministrazione di Hirobriz Breezhaler alle dosi raccomandate solitamente non si osservino effetti clinicamente rilevanti sul sistema cardiovascolare, come per altri agonisti beta₂-adrenergici indacaterolo deve essere utilizzato con cautela in pazienti con disturbi cardiovascolari (coronaropatia, infarto miocardico acuto, aritmie cardiache, ipertensione), in pazienti con disturbi convulsivi o tireotossicosi e in pazienti che rispondono in modo insolito agli agonisti beta₂-adrenergici.

Effetti cardiovascolari

Come altri agonisti beta₂-adrenergici, l'indacaterolo può produrre in alcuni pazienti un effetto cardiovascolare clinicamente significativo, come evidenziato da incrementi di frequenza cardiaca, pressione arteriosa e/o altri sintomi. Qualora questi effetti si verificano, può essere necessario interrompere il trattamento. È stato inoltre riportato che gli agonisti beta-adrenergici inducono modifiche elettrocardiografiche, come appiattimento dell'onda T, prolungamento dell'intervallo QT e depressione del segmento ST, sebbene il significato clinico di queste osservazioni non sia noto. Pertanto, gli agonisti beta₂-adrenergici a lunga durata d'azione come Hirobriz Breezhaler devono essere usati con cautela nei pazienti con noto o sospetto prolungamento dell'intervallo QT o trattati con medicinali che alterano l'intervallo QT.

Negli studi clinici condotti con Hirobriz Breezhaler alle dosi terapeutiche raccomandate non si sono osservati effetti clinicamente rilevanti sul prolungamento dell'intervallo QT_c (vedere paragrafo 5.1).

Ipokaliemia

In alcuni pazienti, gli agonisti beta₂-adrenergici possono indurre una significativa ipokaliemia, che potenzialmente può provocare effetti cardiovascolari avversi. La diminuzione del potassio sierico è solitamente transitoria e non richiede integrazione. Nei pazienti con BPCO grave, l'ipokaliemia può essere potenziata da ipossia e da trattamenti concomitanti che possono aumentare la suscettibilità alle aritmie cardiache (vedere paragrafo 4.5).

Iperglicemia

L'inhalazione di dosi elevate di agonisti beta₂-adrenergici può provocare un aumento del glucosio plasmatico. Nei pazienti diabetici il glucosio plasmatico deve essere controllato più attentamente all'inizio del trattamento con Hirobriz Breezhaler.

Durante gli studi clinici, modifiche clinicamente rilevanti del glucosio plasmatico sono state generalmente più frequenti dell'1-2% con Hirobriz Breezhaler alle dosi raccomandate rispetto al placebo. Hirobriz Breezhaler non è stato studiato in pazienti con diabete mellito non ben controllato.

Eccipienti

Le capsule contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Medicinali simpaticomimetici

La somministrazione concomitante di altri medicinali simpaticomimetici (da soli o come parte di una terapia di associazione) può potenziare le reazioni avverse a Hirobriz Breezhaler.

Hirobriz Breezhaler non deve essere utilizzato insieme ad altri agonisti beta₂-adrenergici a lunga durata d'azione o medicinali contenenti agonisti beta₂-adrenergici a lunga durata d'azione.

Trattamento ipokaliemico

Il trattamento ipokaliemico concomitante con derivati delle metilxantine, steroidi o diuretici non risparmiatori di potassio può potenziare il possibile effetto ipokaliemico degli agonisti beta₂-adrenergici; si richiede pertanto cautela (vedere paragrafo 4.4).

Bloccanti beta adrenergici

I bloccanti beta adrenergici e gli agonisti beta₂-adrenergici possono indebolire o antagonizzare reciprocamente il loro effetto quando somministrati contemporaneamente. L'indacaterolo non deve quindi essere somministrato insieme a bloccanti beta adrenergici (compresi i colliri) a meno che il loro uso non sia strettamente necessario. Laddove richiesto devono essere preferiti bloccanti beta adrenergici cardioselettivi, da somministrarsi sempre con cautela.

Interazioni metaboliche e con i trasportatori

L'inibizione dei principali responsabili della clearance dell'indacaterolo, CYP3A4 e glicoproteina P (P-gp), aumenta l'esposizione sistemica dell'indacaterolo fino a due volte. L'entità dell'aumentata esposizione a seguito delle interazioni non desta alcun timore sulla sicurezza, in base all'esperienza sulla sicurezza del trattamento con Hirobriz Breezhaler negli studi clinici fino ad un anno a dosi fino a due volte la dose terapeutica massima raccomandata.

L'indacaterolo non ha mostrato interazioni in caso di somministrazione concomitante con altri medicinali. Studi *in vitro* hanno evidenziato che, ai livelli di esposizione sistemica raggiunti nella pratica clinica, il potenziale dell'indacaterolo di causare interazioni metaboliche con altri medicinali è trascurabile.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di indacaterolo in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva ad esposizioni clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3). Come altri agonisti beta₂-adrenergici, l'indacaterolo può inibire il travaglio a causa dell'effetto rilassante sulla muscolatura liscia uterina. Durante la gravidanza Hirobriz Breezhaler deve essere utilizzato solo se i benefici attesi superano i potenziali rischi.

Allattamento

Non è noto se indacaterolo/metaboliti siano escreti nel latte umano. Dati farmacocinetici /tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di indacaterolo/metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Hirobriz Breezhaler, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Nei ratti è stata osservata una diminuzione del tasso di gravidanza. Si considera tuttavia improbabile che l'indacaterolo influenzi la capacità riproduttiva o la fertilità degli esseri umani a seguito dell'inhalazione della dose massima raccomandata (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Hirobriz Breezhaler non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Alle dosi raccomandate, le reazioni avverse più comuni sono state nasofaringite (14,3%), infezioni del tratto respiratorio superiore (14,2%), tosse (8,2%), cefalea (3,7%) e spasmi muscolari (3,5%). Nella grande maggioranza sono risultate di entità lieve o moderata e sono diventate meno frequenti con il proseguire del trattamento.

Alle dosi raccomandate, il profilo delle reazioni avverse di Hirobriz Breezhaler nei pazienti affetti da BPCO mostra effetti sistemici della stimolazione beta₂-adrenergica clinicamente non significativi. Le variazioni medie della frequenza cardiaca sono state inferiori a un battito per minuto e la tachicardia è risultata infrequente ed è stata segnalata con la stessa frequenza del trattamento con placebo. Non si sono riscontrati prolungamenti significativi del QT_cF rispetto al placebo. La frequenza di intervalli QT_cF rilevanti [>450 ms (uomini) e >470 ms (donne)] e le segnalazioni di ipokaliemia sono risultati simili al placebo. La media delle variazioni massime di glucosio ematico è risultata simile per Hirobriz Breezhaler e il placebo.

Riassunto tabellare delle reazioni avverse

Il programma di sviluppo clinico di fase III di Hirobriz Breezhaler ha coinvolto pazienti con una diagnosi clinica di BPCO da moderata a grave. Sono stati esposti a indacaterolo 4.764 pazienti, fino ad un anno e a dosi fino a due volte la dose massima raccomandata. Di questi pazienti, 2.611 sono stati trattati con 150 microgrammi una volta al giorno e 1.157 sono stati trattati con 300 microgrammi una volta al giorno. Circa il 41% dei pazienti era affetto da BPCO grave. L'età media dei pazienti era di 64 anni, con il 48% dei pazienti di 65 anni o oltre e la maggioranza (80%) di razza caucasica.

Le reazioni avverse riportate nella Tabella 1 sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi nella banca dati di sicurezza nella BPCO. All'interno di ciascuna classe, le reazioni avverse sono riportate in ordine di frequenza decrescente, secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Reazioni avverse

Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	
Nasofaringite	Molto comune
Infezione del tratto respiratorio superiore	Molto comune
Sinusite	Comune
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità ¹	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Diabete mellito e iperglicemia	Comune
Patologie del sistema nervoso	
Cefalea	Comune
Vertigini	Comune
Parestesia	Non comune

Patologie cardiache	
Cardiopatía ischemica	Comune
Palpitazioni	Comune
Fibrillazione atriale	Non comune
Tachicardia	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Tosse	Comune
Dolore orofaringeo con irritazione della gola	Comune
Rinorrea	Comune
Broncospasmo paradossò	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Prurito/orticaria	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Spasmo muscolare	Comune
Dolore muscoloscheletrico	Comune
Mialgia	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Dolore toracico	Comune
Edema periferico	Comune

¹ Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio, sono state ricevute segnalazioni di ipersensibilità associata all'uso di Hirobriz Breezhaler. Si tratta di segnalazioni spontanee da una popolazione di dimensione incerta e pertanto non è sempre possibile stimare in modo attendibile la frequenza o stabilire un rapporto causale con l'esposizione al medicinale. La frequenza è stata pertanto calcolata in base all'esperienza degli studi clinici.

Il profilo di sicurezza di Hirobriz Breezhaler alla dose di 600 microgrammi una volta al giorno è risultato complessivamente simile a quello delle dosi raccomandate. Un'ulteriore reazione avversa è stata il tremore (comune).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Negli studi clinici di fase III, durante le visite cliniche il personale sanitario ha osservato che in media il 17-20% dei pazienti hanno manifestato una tosse sporadica, che si è verificata di solito entro 15 secondi dall'inalazione ed è durata tipicamente 5 secondi (circa 10 secondi nei correnti fumatori). È stata osservata con maggiore frequenza in pazienti di sesso femminile rispetto ai maschi e nei correnti fumatori rispetto agli ex-fumatori. Alle dosi raccomandate, la tosse manifestata dopo l'inalazione non ha indotto alcun paziente ad abbandonare gli studi (la tosse è un sintomo della BPCO e solo l'8,2% dei pazienti ha riportato la tosse come evento avverso). Non c'è alcuna evidenza che la tosse manifestata dopo l'inalazione sia associata a broncospasmo, riacutizzazioni, peggioramento della malattia o perdita di efficacia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nei pazienti con BPCO, dosi singole di 10 volte la dose terapeutica massima raccomandata sono state associate ad un aumento moderato della frequenza cardiaca, della pressione sistolica e dell'intervallo QT_c.

Un sovradosaggio di indacaterolo può verosimilmente condurre a effetti esagerati tipici degli stimolanti beta₂-adrenergici, come tachicardia, tremore, palpitazioni, cefalea, nausea, vomito, sonnolenza, aritmie ventricolari, acidosi metabolica, ipokaliemia e iperglicemia.

E' indicato un trattamento sintomatico di supporto. Nei casi gravi, il paziente deve essere ricoverato. Si può considerare l'uso di beta bloccanti cardioselettivi, ma solo sotto la supervisione di un medico e con estrema cautela poichè l'uso di bloccanti beta-adrenergici può provocare broncospasmo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, agonisti selettivi del recettore adrenergico beta-2, codice ATC: R03AC18.

Meccanismo d'azione

Gli effetti farmacologici degli agonisti dei beta₂-adrenocettori sono almeno in parte attribuibili alla stimolazione dell'adenil ciclasi intracellulare, l'enzima che catalizza la conversione dell'adenosin trifosfato (ATP) in 3', 5'-adenosin monofosfato ciclico (monofosfato ciclico). Gli aumentati livelli di AMP ciclico causano il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che l'indacaterolo, un agonista beta₂-adrenergico a lunga durata d'azione, ha un'attività agonista 24 volte superiore verso i recettori beta₂ rispetto ai recettori beta₁ e 20 volte superiore rispetto a quella verso i recettori beta₃.

Quando inalato, l'indacaterolo agisce localmente nei polmoni come broncodilatatore. L'indacaterolo è un agonista parziale del recettore beta₂-adrenergico umano, con una potenza nanomolare. Nel bronco umano isolato, l'indacaterolo ha una rapida efficacia d'azione e una lunga durata.

Sebbene i recettori beta₂ siano i recettori adrenergici predominanti nella muscolatura liscia bronchiale e i recettori beta₁ adrenergici siano i recettori predominanti nel cuore umano, ci sono recettori beta₂ adrenergici anche nel cuore umano, pari al 10-50% del totale dei recettori adrenergici. La funzione precisa dei recettori beta₂ adrenergici nel cuore non è nota, ma la loro presenza solleva la possibilità che gli agonisti beta₂-adrenergici altamente selettivi possano anche avere effetti cardiaci.

Effetti farmacodinamici

Hirobriz Breezhaler, somministrato una volta al giorno alle dosi di 150 e 300 microgrammi, ha costantemente prodotto un miglioramento significativo della funzione polmonare (misurata come volume espiratorio forzato in un secondo, FEV₁) nelle 24 ore in un certo numero di studi clinici di farmacodinamica e di efficacia. Si è riscontrato un rapido inizio di azione, entro 5 minuti dall'inalazione, con un aumento di FEV₁ di 110-160 ml rispetto al basale, paragonabile all'effetto dell'agonista beta₂ a rapida durata d'azione salbutamolo 200 microgrammi e più rapido in modo statisticamente significativo rispetto a salmeterolo/fluticasone 50/500 microgrammi. Allo stato stazionario, i miglioramenti di picco medi di FEV₁ sono stati di 250-330 ml rispetto al basale.

L'effetto broncodilatatore non dipende dal momento della somministrazione, mattina o sera.

È stato dimostrato che, rispetto al placebo, Hirobriz Breezhaler riduce l'iperinsufflazione polmonare, con conseguente aumento della capacità respiratoria durante l'esercizio e a riposo.

Effetti sull'elettrofisiologia cardiaca

Uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo e verso un farmaco attivo (moxifloxacina), della durata di 2 settimane, in 404 volontari sani ha dimostrato un prolungamento medio massimo (intervallo di confidenza al 90%) dell'intervallo QT_cF (in millisecondi) di 2,66 (0,55, 4,77) 2,98 (1,02, 4,93) e 3,34 (0,86, 5,82) dopo dosi multiple di 150 microgrammi, 300 microgrammi e 600 microgrammi, rispettivamente. Questo dimostra che alle dosi terapeutiche raccomandate o a dosi doppie rispetto alla dose massima raccomandata non ci sono timori di un potenziale pro-aritmico correlato a prolungamenti dell'intervallo QT. Nell'intervallo di dosi considerato non c'è stata evidenza di una correlazione tra la concentrazione e il valore delta QT_c.

Come dimostrato in uno studio di fase III condotto su 605 pazienti, in doppio cieco, controllato verso placebo, non ci sono state differenze clinicamente significative nello sviluppo di eventi aritmici tra i pazienti trattati con Hirobriz Breezhaler alle dosi raccomandate e i pazienti trattati con placebo o tiotropio, controllati per 24 ore, al basale e fino a 3 volte durante il periodo di trattamento di 26 settimane.

Efficacia e sicurezza cliniche

Il programma di sviluppo clinico ha compreso uno studio clinico randomizzato della durata di 12 settimane, due studi clinici randomizzati della durata di 6 mesi (uno dei quali esteso ad un anno per valutare la sicurezza e la tollerabilità) ed uno studio controllato randomizzato di un anno in pazienti con diagnosi clinica di BPCO. Questi studi prevedevano la misurazione della funzionalità polmonare e di indicatori delle condizioni di salute come dispnea, riacutizzazioni e qualità della vita in relazione allo stato di salute.

Funzionalità polmonare

Hirobriz Breezhaler, somministrato una volta al giorno alle dosi di 150 microgrammi e 300 microgrammi, ha condotto a miglioramenti clinicamente significativi della funzionalità polmonare. All'*end-point* primario della settimana 12 (valori medi di FEV₁ nelle 24 ore), la dose da 150 microgrammi ha mostrato un aumento di 130-180 ml rispetto al placebo (p<0,001) e un aumento di 60 ml rispetto a salmeterolo 50 microgrammi due volte al giorno (p<0,001). La dose da 300 microgrammi ha portato ad un aumento di 170-180 ml rispetto al placebo (p<0,001) e un aumento di 100 ml rispetto a formoterolo 12 microgrammi due volte al giorno (p<0,001). Entrambe le dosi hanno mostrato un aumento di 40-50 ml rispetto a tiotropio 18 microgrammi una volta al giorno, in uno studio in aperto (150 microgrammi, p=0,004; 300 microgrammi, p=0,01). L'effetto broncodilatatore di Hirobriz Breezhaler nelle 24 ore è stato mantenuto dalla prima somministrazione per tutto il periodo di trattamento di un anno, senza alcuna evidenza di perdita di efficacia (tachifilassi).

Benefici sintomatici

Entrambe le dosi hanno dimostrato rispetto al placebo miglioramenti statisticamente significativi nell'alleviare i sintomi per quanto riguarda la dispnea e lo stato di salute (valutati rispettivamente attraverso l'indice di dispnea transitorio [TDI] e il *St. George's Respiratory Questionnaire* [SGRQ]). La magnitudo della risposta è stata generalmente superiore a quella osservata per i confronti attivi (Tabella 2). I pazienti trattati con Hirobriz Breezhaler hanno inoltre richiesto significativamente meno farmaci al bisogno; hanno avuto più giorni in cui i farmaci al bisogno non sono stati necessari rispetto al placebo e hanno avuto una percentuale significativamente migliore di giorni senza sintomi diurni.

Un'analisi raggruppata di efficacia lungo 6 mesi di trattamento ha dimostrato che il tasso di esacerbazioni della BPCO era statisticamente significativamente inferiore rispetto al placebo. Il confronto del trattamento rispetto a placebo ha mostrato un rapporto dei tassi di riacutizzazione di 0,68 (95% CI [0,47, 0,98]; p 0,036) e 0,74 (95% CI [0,56, 0,96]; p 0,026) per 150 microgrammi e 300 microgrammi, rispettivamente.

L'esperienza nel trattamento degli individui di discendenza africana è limitata.

Tabella 2 Benefici sintomatici dopo 6 mesi di trattamento

Trattamento Dose (microgrammi)	Indacaterolo 150 una volta al giorno	Indacaterolo 300 una volta al giorno	Tiotropio 18 una volta al giorno	Salmeterolo 50 due volte al giorno	Formoterolo 12 una volta al giorno	Placebo
Percentuale di pazienti che hanno raggiunto una MCID nel TDI [†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Percentuale di pazienti che hanno raggiunto una MCID nel SGRQ [†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Riduzione di spruzzi/giorno di farmaci al bisogno vs. basale	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Percentuale di giorni senza utilizzo di farmaci al bisogno	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/e	42 ^a 42 ^b

Disegno dello studio con ^a: indacaterolo 150 microgrammi, salmeterolo e placebo; ^b: indacaterolo 150 e 300 microgrammi, tiotropio e placebo; ^c: indacaterolo 300 microgrammi, formoterolo e placebo
[†] MCID = differenza minima clinicamente importante (≥ 1 punto di variazione nel TDI, ≥ 4 punti di variazione nel SGRQ)
n/e= non esaminato a sei mesi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Hirobriz Breezhaler in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'indacaterolo è una molecola chirale con configurazione R.

I dati di farmacocinetica sono stati ottenuti da numerosi studi clinici, condotti su volontari sani e pazienti con BPCO.

Assorbimento

Il tempo mediano per il raggiungimento delle concentrazioni seriche di picco di indacaterolo è stato di circa 15 minuti dopo l'inalazione di una dose singola o di dosi ripetute. L'esposizione sistemica all'indacaterolo è aumentata in modo proporzionale con l'aumentare della dose (da 150 microgrammi a 600 microgrammi). La biodisponibilità assoluta dell'indacaterolo dopo inalazione di una dose è stata in media del 43%-45%. L'esposizione sistemica è il risultato dell'insieme dell'assorbimento polmonare e gastrointestinale; circa il 75% dell'esposizione sistemica deriva dall'assorbimento polmonare e circa il 25% dall'assorbimento gastrointestinale.

Le concentrazioni seriche di indacaterolo sono aumentate con somministrazioni ripetute una volta al giorno. Lo stato stazionario è stato raggiunto entro 12-14 giorni. Il tasso di accumulo medio dell'indacaterolo, cioè l'AUC nell'intervallo di 24 ore tra le dosi al giorno 14 rispetto al giorno 1, è

risultato essere compreso tra 2,9 e 3,5 con l'inalazione una volta al giorno di dosi tra 150 microgrammi e 600 microgrammi

Distribuzione

Dopo infusione endovenosa, il volume di distribuzione dell'indacaterolo durante la fase terminale di eliminazione è stato di 2557 litri, indice di un'estesa distribuzione. Il legame *in vitro* al siero umano ed alle proteine plasmatiche è stato rispettivamente 94,1-95,3% e 95,1-96,2%.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale di indacaterolo marcato in uno studio ADME (assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione) nell'uomo, il principale componente nel siero è risultato essere l'indacaterolo immodificato, pari a circa un terzo dell'AUC totale del farmaco nelle 24 ore. Nel siero il principale metabolita è risultato essere un derivato idrossilato. Ulteriori metaboliti di rilievo sono risultati gli O-glucuronidi fenolici dell'indacaterolo e l'indacaterolo idrossilato. Sono stati inoltre identificati un diastereoisomero del derivato idrossilato, un N-glucuronide dell'indacaterolo e prodotti C- ed N-dealchilati.

Prove *in vitro* hanno indicato che l'UGT1A1 è la sola isoforma UGT che ha metabolizzato l'indacaterolo a O-glucuronide fenolico. I metaboliti ossidativi sono stati trovati dopo incubazione con CYP1A1, CYP2D6, e CYP3A4 ricombinanti. Si è concluso che il CYP3A4 è il principale isoenzima responsabile dell'idrossilazione dell'indacaterolo. Ulteriori prove *in vitro* hanno indicato che l'indacaterolo è un substrato a bassa affinità per la pompa di efflusso P-gp.

Eliminazione

Negli studi clinici che prevedevano la raccolta delle urine, l'ammontare di indacaterolo escreto immodificato attraverso le urine era generalmente inferiore al 2% della dose. La clearance renale dell'indacaterolo è stata in media compresa tra 0,46 e 1,20 litri/ora. Nel confronto con la clearance sierica di 23,3 litri/ora è evidente che la clearance renale svolge un ruolo minore (dal 2% al 5% circa della clearance sistemica) nell'eliminazione dell'indacaterolo disponibile a livello sistemico.

In uno studio di ADME nell'uomo, nel quale l'indacaterolo è stato somministrato oralmente, l'eliminazione fecale è risultata preponderante rispetto all'eliminazione urinaria. L'indacaterolo è stato eliminato nelle feci principalmente come sostanza immodificata (54% della dose) e, in misura minore, come metabolita idrossilato (23% della dose). Il bilancio di massa era completo con $\geq 90\%$ della dose rilevato negli escreti.

Le concentrazioni sieriche di indacaterolo decrescono in modo multifasico, con un'emivita terminale media che varia da 45,5 a 126 ore. L'emivita effettiva, calcolata in base all'accumulo di indacaterolo dopo dosi ripetute, è risultata essere compresa tra 40 e 52 ore ed è congruente con il tempo osservato per il raggiungimento dello stato stazionario, di circa 12-14 giorni.

Popolazioni speciali

Un'analisi farmacocinetica di popolazione ha dimostrato che l'età (adulti sino a 88 anni), il sesso, il peso (32-168 kg) o la razza non hanno effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica dell'indacaterolo. In questa popolazione non è stata evidenziata alcuna differenza tra sottogruppi etnici.

I pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata non hanno mostrato modifiche di rilievo nella C_{max} o nell'AUC dell'indacaterolo e il legame alle proteine non è risultato diverso tra i soggetti con insufficienza epatica lieve e moderata e i soggetti sani di controllo. Non sono stati effettuati studi in soggetti con insufficienza epatica grave.

A seguito dello scarso contributo dell'eliminazione renale al processo complessivo di eliminazione, non è stato condotto alcun studio nei soggetti con insufficienza renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti sul sistema cardiovascolare attribuibili alla proprietà beta₂-agonista dell'indacaterolo comprendono tachicardia, aritmie e lesioni miocardiche nei cani. Nei roditori è stata osservata una lieve irritazione della cavità nasale e della laringe. Tutti questi effetti sono occorsi ad esposizioni sufficientemente superiori a quelle previste nell'uomo.

Sebbene in uno studio di fertilità nel ratto l'indacaterolo non abbia influenzato l'attività riproduttiva generale, in uno studio peri- e post-sviluppo nel ratto si è osservata una diminuzione delle gravidanze nei cuccioli F₁ ad una esposizione 14 volte superiore rispetto all'uomo trattato con Hirobriz Breezhaler. L'indacaterolo non è risultato embriotossico o teratogeno nei ratti o nei conigli.

Gli studi di genotossicità non hanno rivelato alcun potenziale mutageno o clastogenico. La carcinogenicità è stata valutata in uno studio di due anni nel ratto e in uno studio di sei mesi nel topo transgenico. L'aumentata incidenza di leiomioma ovarico benigno e di iperplasia focale della muscolatura liscia dell'ovaio delle ratte è coerente con risultati simili riportati per altri agonisti beta₂-adrenergici. Non è stata evidenziata carcinogenicità nei topi. In questi studi, le esposizioni sistemiche (AUC) nei ratti e nei topi ai livelli in cui non si è osservato alcun evento avverso sono state rispettivamente almeno 7 e 49 volte più elevate rispetto all'uomo trattato con 300 microgrammi di indacaterolo una volta al giorno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Lattosio monoidrato

Involucro della capsula

Gelatina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nel blister per proteggere il medicinale dall'umidità e estrarre le capsule solo immediatamente prima dell'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Hirobriz Breezhaler è un dispositivo per l'inalazione di dosi singole. Il corpo e il cappuccio dell'inalatore sono costituiti da acrilonitrile-butadiene-stirene, i pulsanti sono costituiti da metil metacrilato-acrilonitrile-butadiene-stirene. Gli aghi e gli ugelli sono di acciaio inossidabile.

Blister PA/Alu/PVC - Alu contenente 10 capsule rigide.

Astuccio contenente 10 capsule e un inalatore Hirobriz Breezhaler.

Astuccio contenente 30 capsule e un inalatore Hirobriz Breezhaler.

Confezione multipla costituita da 2 astucci (contenenti ciascuno 30 capsule e 1 inalatore).

Confezione multipla costituita da 3 astucci (contenenti ciascuno 30 capsule e 1 inalatore).



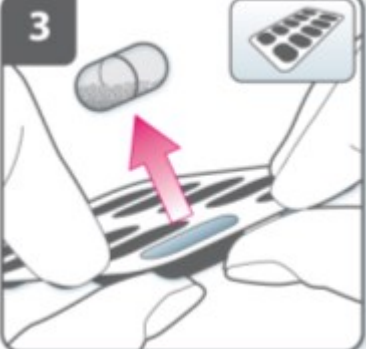
Confezione multipla costituita da 30 astucci (contenenti ciascuno 10 capsule e 1 inalatore).

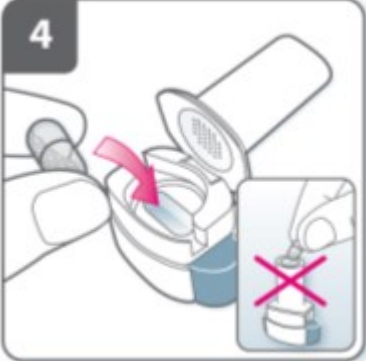

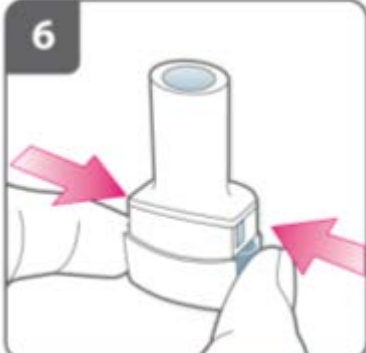
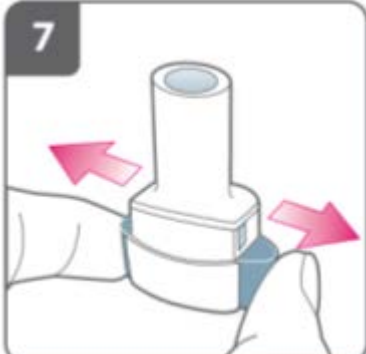

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

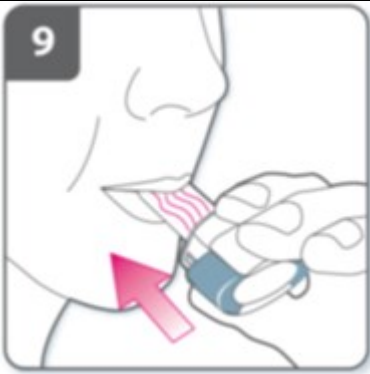
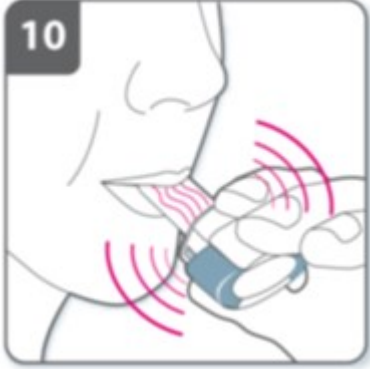
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione




Ciascun inalatore deve essere eliminato dopo 30 giorni di utilizzo.

Istruzioni per la manipolazione e l'uso

	<p>Togliere il cappuccio.</p>
	<p>Aprire l'inalatore: Tenere saldamente la base dell'inalatore e sollevare il bocchaglio. In questo modo si apre l'inalatore.</p>
	<p>Preparare la capsula: Immediatamente prima dell'uso, con le mani asciutte, estrarre una capsula dal blister.</p>

	<p>Inserire la capsula: Inserire la capsula nell'alloggiamento per la capsula.</p> <p>Non inserire mai la capsula direttamente nel boccaglio.</p>
	<p>Chiudere l'inalatore: Chiudere l'inalatore fino a sentire un "click".</p>
	<p>Forare la capsula:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tenere l'inalatore in posizione verticale con il boccaglio diretto verso l'alto. • Forare la capsula premendo con decisione i due pulsanti laterali l'uno verso l'altro, contemporaneamente. Eeguire questa operazione una sola volta. • Quando la capsula viene forata si deve sentire un "click".
	<p>Rilasciare completamente i pulsanti laterali.</p>
	<p>Espirare: Prima di portare il boccaglio alla bocca espirare completamente.</p> <p>Non soffiare nel boccaglio.</p>

	<p>Inalare il medicinale Per inalare profondamente il medicinale nelle vie aeree:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tenere l'inalatore come mostrato nella figura. I pulsanti laterali devono trovarsi a destra e a sinistra. Non premere i pulsanti laterali. • Portare il boccaglio alla bocca e chiudere fermamente le labbra attorno al boccaglio. • Inspirare rapidamente ma in modo deciso ed il più profondamente possibile.
	<p>Nota: Quando si inspira attraverso l'inalatore, la capsula ruota su se stessa nel suo alloggiamento e si deve sentire un ronzio. Mentre il medicinale raggiunge i polmoni si percepisce un aroma dolce.</p> <p>Altre informazioni Piccoli pezzetti di capsula possono talvolta attraversare la ghiera ed entrare in bocca. Se questo succede, si dovrebbe sentire la presenza di questi pezzetti sulla lingua. Non è dannoso ingerire o inalare questi pezzetti. Le possibilità che la capsula si frantumi aumentano se la capsula viene incidentalmente forata più di una volta (punto 6).</p> <p>Se non si sente il ronzio della capsula: La capsula può incastrarsi nell'alloggiamento. Se questo succede:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aprire l'inalatore e smuovere con cautela la capsula picchiando sulla base dell'inalatore. Non premere i pulsanti laterali. • Inalare nuovamente il medicinale ripetendo il punto 8 e 9.

	<p>Trattenere il respiro: Dopo avere inalato il medicinale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trattenere il respiro per almeno 5-10 secondi o per un periodo di tempo sopportabile, rimuovendo l'inalatore dalla bocca. • Respirare quindi liberamente. • Aprire l'inalatore per verificare se è rimasta della polvere nella capsula. <p>Se è rimasta polvere nella capsula:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chiudere l'inalatore. • Ripetere i punti 8, 9, 10 e 11. <p>Molte persone sono in grado di svuotare la capsula con una o due inalazioni.</p> <p>Ulteriori informazioni Alcune persone possono a volte tossire brevemente dopo avere inalato il medicinale. Se succede, non ci si deve preoccupare. Fintantoché la capsula è vuota, si è ricevuto medicinale sufficiente.</p>
	<p>Dopo avere preso il medicinale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aprire nuovamente il boccaglio e rimuovere la capsula capovolgendola fuori dall'alloggiamento. Mettere la capsula vuota nei rifiuti domestici. • Chiudere l'inalatore e inserire il cappuccio. <p>Non conservare le capsule nell'inalatore.</p>
	<p>Segnare la dose giornaliera sul promemoria: All'interno della confezione c'è un promemoria per annotare la dose giornaliera. Mettere un segno in corrispondenza della casella odierna, se questo aiuta a ricordare quando deve essere presa la dose successiva.</p>

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/594/006-010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 novembre 2009

Data del rinnovo più recente: 18 settembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberga
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hirobriz Breezhaler 150 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide
Indacaterolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna capsula contiene indacaterolo maleato pari a 150 microgrammi di indacaterolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni) e gelatina.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, capsule rigide

10 capsule + 1 inalatore

30 capsule + 1 inalatore

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso inalatorio

Non ingerire le capsule.

Utilizzare solo con l'inalatore fornito con la confezione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Sollevare qui per l'apertura.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità ed estrarre le capsule dal blister solo al momento dell'uso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/594/001	10 capsule + 1 inalatore
EU/1/09/594/002	30 capsule + 1 inalatore

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Hirobriz Breezhaler 150

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hirobriz Breezhaler 150 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide
Indacaterolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna capsula contiene indacaterolo maleato pari a 150 microgrammi di indacaterolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni) e gelatina.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, capsule rigide

Confezione multipla: 60 (2 astucci da 30 capsule e 1 inalatore).
Confezione multipla: 90 (3 astucci da 30 capsule e 1 inalatore).
Confezione multipla: 300 (30 astucci da 10 capsule e 1 inalatore).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso inalatorio.
Non ingerire le capsule.
Utilizzare solo con l'inalatore fornito con la confezione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Sollevare qui per l'apertura.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità ed estrarre le capsule dal blister solo al momento dell'uso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/594/003	60 capsule + 2 inalatori
EU/1/09/594/004	90 capsule + 3 inalatori
EU/1/09/594/005	300 capsule + 30 inalatori

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Hirobriz Breezhaler 150

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO INTERMEDIO PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hirobriz Breezhaler 150 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide
Indacaterolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna capsula contiene indacaterolo maleato pari a 150 microgrammi di indacaterolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni) e gelatina.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, capsule rigide

10 capsule e 1 inalatore. Componente di una confezione multipla. Da non venderci separatamente.
30 capsule e 1 inalatore. Componente di una confezione multipla. Da non venderci separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso inalatorio
Non ingerire le capsule.
Utilizzare solo con l'inalatore fornito con la confezione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Sollevare qui per l'apertura.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità ed estrarre le capsule dal blister solo al momento dell'uso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/594/003	60 capsule + 2 inalatori
EU/1/09/594/004	90 capsule + 3 inalatori
EU/1/09/594/005	300 capsule + 30 inalatori

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Hirobriz Breezhaler 150

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**FACCIATA INTERNA DELL'ASTUCCIO DI UNA CONFEZIONE SINGOLA E
DELL'ASTUCCIO INTERMEDIO COSTITUENTE UNA CONFEZIONE MULTIPLA**

1. ALTRO

Leggere il foglio illustrativo per come usare questo medicinale.

Data di inizio

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hirobriz Breezhaler 150 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide
Indacaterolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Solo per uso inalatorio. Non ingerire.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hirobriz Breezhaler 300 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide
Indacaterolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna capsula contiene indacaterolo maleato pari a 300 microgrammi di indacaterolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni) e gelatina.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, capsule rigide

10 capsule + 1 inalatore

30 capsule + 1 inalatore

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso inalatorio

Non ingerire le capsule.

Utilizzare solo con l'inalatore fornito con la confezione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Sollevare qui per l'apertura.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità ed estrarre le capsule dal blister solo al momento dell'uso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/594/006	10 capsule + 1 inalatore
EU/1/09/594/007	30 capsule + 1 inalatore

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Hirobriz Breezhaler 300

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hirobriz Breezhaler 300 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide
Indacaterolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna capsula contiene indacaterolo maleato pari a 300 microgrammi di indacaterolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni) e gelatina.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, capsule rigide

Confezione multipla: 60 (2 astucci da 30 capsule e 1 inalatore).
Confezione multipla: 90 (3 astucci da 30 capsule e 1 inalatore).
Confezione multipla: 300 (30 astucci da 10 capsule e 1 inalatore).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso inalatorio.
Non ingerire le capsule.
Utilizzare solo con l'inalatore fornito con la confezione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Sollevare qui per l'apertura.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità ed estrarre le capsule dal blister solo al momento dell'uso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/594/008	60 capsule + 2 inalatori
EU/1/09/594/009	90 capsule + 3 inalatori
EU/1/09/594/010	300 capsule + 30 inalatori

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Hirobriz Breezhaler 300

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO INTERMEDIO PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hirobriz Breezhaler 300 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide
Indacaterolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna capsula contiene indacaterolo maleato pari a 300 microgrammi di indacaterolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni) e gelatina.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, capsule rigide

10 capsule e 1 inalatore. Componente di una confezione multipla. . Da non venderci separatamente.
30 capsule e 1 inalatore. Componente di una confezione multipla. Da non venderci separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso inalatorio
Non ingerire le capsule.
Utilizzare solo con l'inalatore fornito con la confezione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Sollevare qui per l'apertura.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità ed estrarre le capsule dal blister solo al momento dell'uso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/594/008	60 capsule + 2 inalatori
EU/1/09/594/009	90 capsule + 3 inalatori
EU/1/09/594/010	300 capsule + 30 inalatori

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Hirobriz Breezhaler 300

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**FACCIATA INTERNA DELL'ASTUCCIO DI UNA CONFEZIONE SINGOLA E
DELL'ASTUCCIO INTERMEDIO COSTITUENTE UNA CONFEZIONE MULTIPLA**

1. ALTRO

Leggere il foglio illustrativo per come usare questo medicinale.

Data di inizio

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hirobriz Breezhaler 300 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide
Indacaterolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Solo per uso inalatorio. Non ingerire.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Hirobriz Breezhaler 150 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide
Hirobriz Breezhaler 300 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide
Indacaterolo

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Hirobriz Breezhaler e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Hirobriz Breezhaler
3. Come prendere Hirobriz Breezhaler
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Hirobriz Breezhaler
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Hirobriz Breezhaler e a cosa serve

Che cos'è Hirobriz Breezhaler

Hirobriz Breezhaler contiene il principio attivo indacaterolo, che appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati broncodilatatori. Quando viene inalato rilassa i muscoli delle pareti delle piccole vie di passaggio dell'aria nei polmoni. Questo favorisce l'apertura delle vie aeree, rendendo più facile respirare.

A che cosa serve Hirobriz Breezhaler

Hirobriz Breezhaler è usato per facilitare la respirazione di pazienti adulti che hanno difficoltà a respirare a causa di una malattia cronica dei polmoni chiamata broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Nella BPCO i muscoli attorno alle vie respiratorie si restringono. Questo rende difficile respirare. Questo medicinale rilassa i muscoli nei polmoni, rendendo più facile l'entrata e l'uscita dell'aria nei polmoni.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Hirobriz Breezhaler

Non prenda Hirobriz Breezhaler

- se è allergico all'indacaterolo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Hirobriz Breezhaler

- se soffre di asma (in questo caso non deve usare Hirobriz Breezhaler);
- se ha problemi al cuore;
- se soffre di epilessia;
- se ha problemi alla tiroide (tireotossicosi);
- se ha il diabete (alti livelli di zucchero nel sangue).

Durante il trattamento con Hirobriz Breezhaler,

- **smetta di prendere il medicinale e informi immediatamente il medico** se subito dopo avere preso il medicinale sente costrizione al torace, ha tosse, respiro affannoso o il fiato corto. Potrebbe essere segno di una condizione chiamata broncospasmo.
- **informi immediatamente il medico se i suoi sintomi di BPCO** (respiro affannoso, fiato corto, tosse) non migliorano o peggiorano.

Bambini e adolescenti

Hirobriz Breezhaler **non deve** essere dato a **bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni**.

Altri medicinali e Hirobriz Breezhaler

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico se sta prendendo:

- medicinali per problemi respiratori che sono simili a Hirobriz Breezhaler (ad es. medicinali come salmeterolo e formoterolo). E' più probabile che si manifestino effetti indesiderati.
- medicinali chiamati beta bloccanti, utilizzati per la pressione alta o altri problemi al cuore (come il propranololo) o per una malattia degli occhi chiamata glaucoma (come il timololo).
- medicinali che abbassano il livello di potassio nel sangue. Questi comprendono:
 - gli steroidi (ad es. il prednisolone);
 - i diuretici utilizzati per la pressione alta, come l'idroclorotiazide;
 - medicinali per problemi respiratori come la teofillina.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non deve prendere Hirobriz Breezhaler a meno che le sia stato consigliato dal medico.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Hirobriz Breezhaler alteri la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

Hirobriz Breezhaler contiene lattosio

Questo medicinale contiene lattosio (lo zucchero del latte). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Hirobriz Breezhaler

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto Hirobriz Breezhaler prendere

- La dose abituale è l'inalazione del contenuto di una capsula al giorno. Il medico le dirà se prendere una capsula da 150 microgrammi o una capsula da 300 microgrammi, in base alle sue condizioni ed a come reagisce al trattamento. Non prenda più medicinale di quanto le è stato consigliato dal medico.
- Utilizzi l'inalatore ogni giorno alla stessa ora; gli effetti durano 24 ore. Questo fa in modo che ci sia sempre nel suo organismo una quantità di medicinale sufficiente per aiutarla a respirare più facilmente nel corso del giorno e della notte. L'aiuterà anche a ricordarsi di utilizzarlo.

Come usare Hirobriz Breezhaler

- In questa confezione troverà un inalatore e le capsule (in blister) che contengono il medicinale come polvere per inalazione. L'inalatore di Hirobriz Breezhaler le consente di inalare il medicinale contenuto in una capsula.
- Utilizzi le capsule solo con l'inalatore fornito in questa confezione (l'inalatore Hirobriz Breezhaler). Le capsule devono rimanere nel blister fino al momento in cui le utilizza.
- Quando inizia una nuova confezione, utilizzi il nuovo inalatore Hirobriz Breezhaler contenuto nella nuova confezione.
- Elimini ciascun inalatore dopo 30 giorni di utilizzo.
- Non ingerisca le capsule.
- **Legga le istruzioni alla fine di questo foglio illustrativo per ulteriori informazioni su come utilizzare l'inalatore.**

Se prende più Hirobriz Breezhaler di quanto deve

Se ha inalato troppo Hirobriz Breezhaler o se altri hanno usato le sue capsule, informi immediatamente il medico o si rechi al più vicino pronto soccorso. Mostri la confezione di Hirobriz Breezhaler. Possono essere necessarie cure mediche. Può avvertire che il suo cuore batte più velocemente del solito, può avere mal di testa, sentire sonnolenza, nausea o avere vomito.

Se dimentica di prendere Hirobriz Breezhaler

Se si dimentica di inalare una dose, prenda la dose successiva del giorno seguente, alla solita ora. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Per quanto tempo continuare il trattamento con Hirobriz Breezhaler

- Continui il trattamento con Hirobriz Breezhaler fino a quando il medico le dice di farlo.
- La BPCO è una malattia a lungo termine e deve prendere Hirobriz Breezhaler **ogni giorno** e non solo quando ha difficoltà a respirare o altri sintomi della BPCO.

Se ha dubbi sulla durata del trattamento con Hirobriz Breezhaler, chiedi consiglio al medico o al farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi. Informi immediatamente il medico

- se ha un senso di costrizione al torace (comune);
- se ha alti livelli di zucchero nel sangue (diabete). Se si sente stanco, molto assetato o affamato (senza aumentare di peso) e non urina come di consueto (comune);
- se ha un battito del cuore irregolare (non comune);
- se ha sintomi di una reazione allergica, come eruzioni cutanee, prurito, orticaria, difficoltà a respirare o deglutire, capogiri (non comune);
- se ha difficoltà a respirare, con affanno o tosse (non comune).

Altri effetti indesiderati possono comprendere:

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- sintomi da raffreddore. Potrebbe avere tutti o molti dei seguenti sintomi: mal di gola, naso che cola, naso chiuso, starnuti, tosse, mal di testa.

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- sensazione di pressione o di dolore alle guance e alla fronte (infiammazione dei seni para nasali)
- naso che cola
- tosse
- mal di gola
- mal di testa
- capogiri
- palpitazioni
- spasmo muscolare
- gonfiore delle mani, delle caviglie e dei piedi (edema)
- prurito/eruzione cutanea
- dolore al petto
- dolore ai muscoli, alle ossa o alle articolazioni.

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- forte battito del cuore
- formicolio o intorpidimento
- dolore muscolate.

Alcune persone a volte tossiscono subito dopo avere inalato il medicinale. La tosse è un sintomo comune nella BPCO. Se poco dopo avere inalato il medicinale le capita di tossire non si deve preoccupare. Controlli nell'inalatore per vedere se la capsula è vuota ed ha preso tutta la dose. Se la capsula è vuota, non si preoccupi. Se la capsula non è vuota deve inalare di nuovo, come descritto nelle istruzioni.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Hirobriz Breezhaler

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad." e "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità ed estrarlo solo al momento dell'uso.

Non usi questo medicinale se nota che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Hirobriz Breezhaler

- Ciascuna capsula di Hirobriz Breezhaler da 150 microgrammi contiene 150 microgrammi di indacaterolo, come indacaterolo maleato. Gli altri ingredienti includono il lattosio e le capsule sono di gelatina.
- Ciascuna capsula di Hirobriz Breezhaler da 300 microgrammi contiene 300 microgrammi di indacaterolo, come indacaterolo maleato. Gli altri ingredienti includono il lattosio e le capsule sono di gelatina.

Descrizione dell'aspetto di Hirobriz Breezhaler e contenuto della confezione

In questa confezione troverà un inalatore e le capsule, contenute in un blister. Le capsule sono trasparenti (incolori) e contengono una polvere bianca.

- Le capsule di Hirobriz Breezhaler 150 microgrammi hanno il codice del prodotto “**IDL 150**” stampato in **nero** sopra una banda **nera** e il logo aziendale (ℓ) stampato in **nero** sotto la banda **nera**.
- Le capsule di Hirobriz Breezhaler 300 microgrammi hanno il codice del prodotto “**IDL 300**” stampato in **blu** sopra una banda **blu** e il logo aziendale (ℓ) stampato in **blu** sotto la banda **blu**.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

Astuccio contenente 10 capsule e 1 inalatore.

Astuccio contenente 30 capsule e 1 inalatore.

Confezione multipla costituita da 2 astucci (contenenti ciascuno 30 capsule e 1 inalatore).

Confezione multipla costituita da 3 astucci (contenenti ciascuno 30 capsule e 1 inalatore).

Confezione multipla costituita da 30 astucci (contenenti ciascuno 10 capsule e 1 inalatore).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

Produttore

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
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

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: +39 05 21 27 91

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ISTRUZIONI PER L'USO DELL'INALATORE HIROBRIZ BREEZHALER

Legga le seguenti istruzioni con attenzione per sapere come utilizzare e come avere cura dell'inalatore Hirobriz Breezhaler.

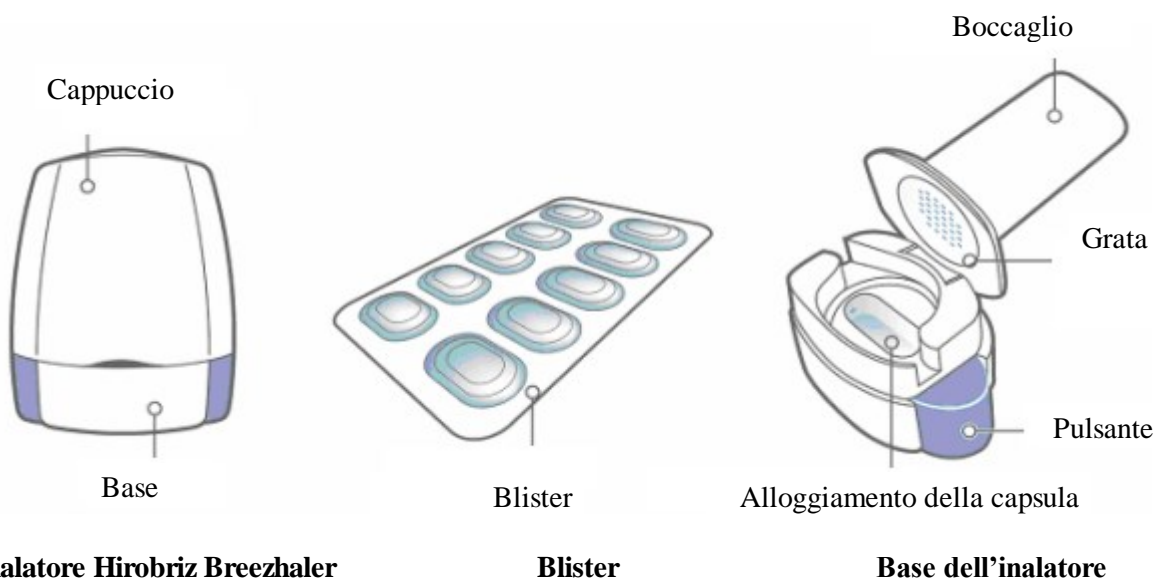
- **Utilizzi solo l'inalatore Hirobriz Breezhaler contenuto in questa confezione.** Non usi le capsule di Hirobriz Breezhaler con nessun altro inalatore e non utilizzi l'inalatore Hirobriz Breezhaler per prendere la capsula di altri medicinali.
- Quando inizia una nuova confezione utilizzi solo il nuovo inalatore Hirobriz Breezhaler che trova nella nuova confezione.
- Elimini ogni nuovo inalatore dopo 30 giorni di utilizzo.
- Chieda al farmacista come eliminare i medicinali e gli inalatori che non utilizza più.
- **Non ingerisca le capsule.** La polvere contenuta nelle capsule deve essere inalata.

La confezione di Hirobriz Breezhaler:

Ciascuna confezione di Hirobriz Breezhaler contiene:

- un inalatore Hirobriz Breezhaler;
- uno o più blister contenenti le capsule di Hirobriz Breezhaler da usare con l'inalatore.

L'inalatore Hirobriz Breezhaler le permette di inalare il medicinale contenuto in una capsula di Hirobriz Breezhaler.



Come utilizzare l'inalatore

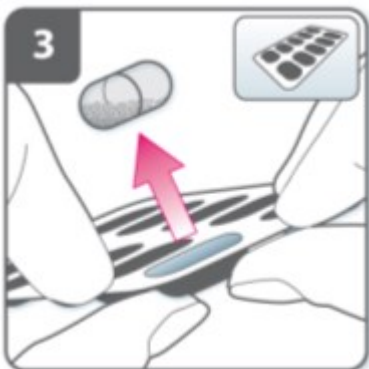


Togliere il cappuccio.



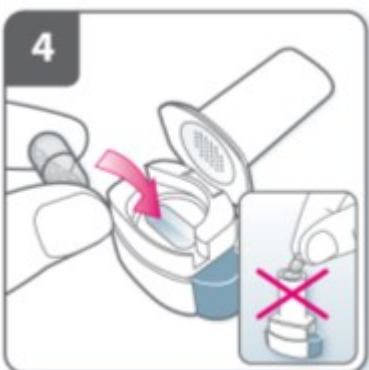
Aprire l'inalatore:

Tenendo saldamente la base dell'inalatore sollevi il boccaglio. In questo modo apre l'inalatore.



Preparare la capsula:

Immediatamente prima dell'uso, con le mani asciutte, estragga una capsula dal blister.



Inserire la capsula:

Inserisca la capsula nel suo alloggiamento.

Non inserisca mai la capsula direttamente nel boccaglio.



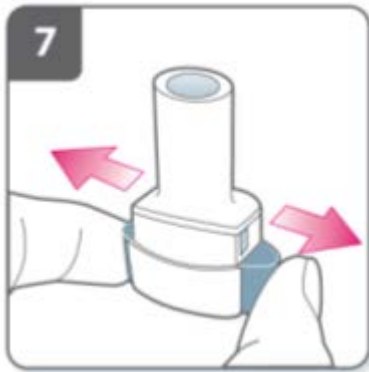
Chiudere l'inalatore:

Chiuda l'inalatore fino a sentire un "click".

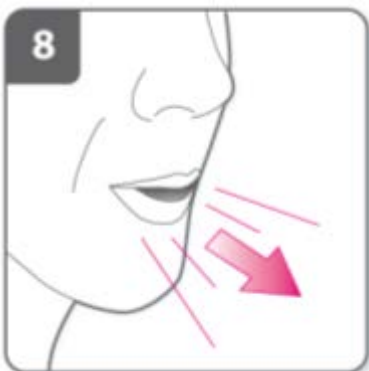


Forare la capsula:

- Tenga l'inhalatore in posizione verticale con il boccaglio diretto verso l'alto.
- Fori la capsula premendo con decisione i due pulsanti l'uno verso l'altro, contemporaneamente. **Esegua questa operazione una sola volta.**
- Quando la capsula viene forata deve sentire un "click".



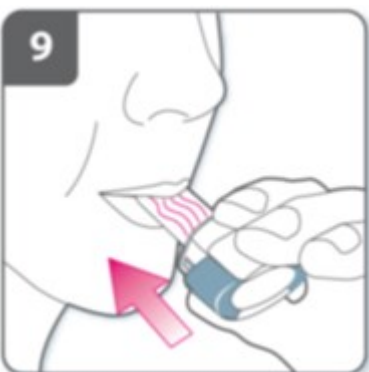
Rilasciare completamente i pulsanti laterali.



Espirare:

Prima di portare il boccaglio alla bocca espirate completamente.

Non soffiare nel boccaglio.



Inalare il medicinale:

Per inalare profondamente il medicinale nelle vie aeree:

- Tenga l'inhalatore come mostrato nella figura. I pulsanti laterali devono trovarsi a destra e a sinistra. Non preme i pulsanti laterali.
- Porti il boccaglio alla bocca e chiuda fermamente le labbra attorno al boccaglio.
- Inspiri rapidamente ma in modo deciso ed il più profondamente possibile.

**Nota:**

Mentre si inspira attraverso l'inhalatore, la capsula ruota su se stessa nel suo alloggiamento e si deve sentire un ronzio. Mentre il medicinale raggiunge i polmoni sentirà un aroma dolce.

Ulteriori informazioni

Piccoli pezzetti di capsula possono talvolta attraversare la ghiera ed entrarle in bocca. Se questo succede dovrebbe essere in grado di sentire questi pezzetti sulla lingua. Non è dannoso se questi pezzetti sono ingeriti o inalati. Le possibilità che la capsula si frantumi aumentano se la capsula viene per sbaglio forata più di una volta (punto 6).

Se non sente il ronzio della capsula:

La capsula può incastrarsi nell'alloggiamento. Se questo succede:

- Apra l'inhalatore e smuova con cautela la capsula picchiando sulla base dell'inhalatore. Non preme i pulsanti laterali.
- Inali nuovamente il medicinale, ripetendo i punti 8 e 9.

**Trattenere il respiro:**

Dopo che ha inalato il medicinale:

- Trattenga il respiro per almeno 5-10 secondi o per un periodo di tempo sopportabile, allontanando il boccaglio dalla bocca
- Respiri liberamente.
- Apra l'inhalatore per vedere se è rimasta della polvere nella capsula.

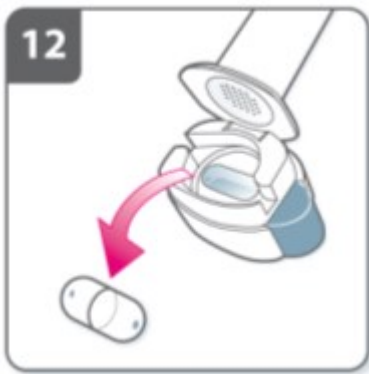
Se è rimasta polvere nella capsula:

- Chiuda l'inhalatore.
- Ripeta i punti 8, 9, 10 e 11.

Molte persone riescono a svuotare la capsula con una o due inalazioni.

Ulteriori informazioni

Alcune persone possono a volte tossire brevemente dopo avere inalato il medicinale. Se succede, non si deve preoccupare. Fintantoché la capsula è vuota, ha ricevuto medicinale sufficiente.



Dopo avere preso il medicinale:

- Apra nuovamente il boccaglio e tolga la capsula capovolgendola fuori dall'alloggiamento. Metta la capsula vuota nei rifiuti domestici.
- Chiuda l'inalatore e inserisca il cappuccio.

Non conservi le capsule nell'inalatore Hirobriz Breezhaler.



Segni la dose giornaliera sul promemoria:

All'interno della confezione c'è un promemoria per annotare la dose giornaliera. Metta un segno in corrispondenza della casella di oggi, se questo può aiutarla a ricordare quando deve prendere la prossima dose.

SI RICORDI:

- **Non ingerisca le capsule di Hirobriz Breezhaler.**
- **Usi solo l'inalatore Hirobriz Breezhaler contenuto in questa confezione.**
- Le capsule di Hirobriz Breezhaler devono essere sempre conservate nel blister e rimosse solo immediatamente prima dell'uso.
- Non metta mai le capsule di Hirobriz Breezhaler direttamente nel boccaglio dell'inalatore Hirobriz Breezhaler.
- Non prema i pulsanti laterali più di una volta.
- Non soffi mai nel boccaglio dell'inalatore Hirobriz Breezhaler.
- Rilasci sempre i pulsanti laterali prima di inalare.
- Non lavi mai l'inalatore Hirobriz Breezhaler con acqua. Lo mantenga asciutto. Legga "Come pulire l'inalatore".
- Non smonti mai l'inalatore Hirobriz Breezhaler.
- Utilizzi sempre l'inalatore Hirobriz Breezhaler contenuto in ogni nuova confezione. Elimini ogni nuovo inalatore dopo 30 giorni di utilizzo.
- Non deve conservare le capsule nell'inalatore Hirobriz Breezhaler.
- Conservi sempre l'inalatore e le capsule Hirobriz Breezhaler in un luogo asciutto.

Come pulire l'inalatore

Pulisca l'inalatore una volta alla settimana.

- Strofini l'esterno e l'interno del boccaglio con un panno morbido, pulito e asciutto per rimuovere le particelle di polvere.
- Non lavi l'inalatore con acqua. Lo mantenga asciutto.
- Non smonti l'inalatore.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per indacaterolo, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Onbrez, Oslif e Hirobriz Breezhaler sono in commercio dal 2009 con schede informative per gli operatori sanitari che sottolineano l'uso di questi medicinali solo in adulti per il trattamento della BPCO e non dell'asma, a una dose giornaliera di 150 microgrammi. Uno studio europeo post-autorizzativo sulla sicurezza (QAB149B2431), condotto dal 01-mar-2010 al 31-dic-2013, ha dimostrato che la percentuale di pazienti che hanno iniziato il trattamento con indacaterolo con una diagnosi di asma "puro" è stata inferiore al 10%, mentre la percentuale di pazienti con asma puro e malattia mista (ovvero, pazienti con BPCO e asma senza terapia con corticosteroidi inalatori) è stata del 7,4%. I risultati dimostrano che gli operatori sanitari sembrano essere sufficientemente consapevoli del fatto che indacaterolo debba essere usato solo nella BPCO.

Non sono stati segnalati errori di somministrazione riguardanti la dose.

Per i medicinali contenenti solo indacaterolo non sono sorte nuove informazioni di sicurezza relative all'indicazione d'uso o alla dose non corrette. Poiché le informazioni del materiale educativo per gli operatori sanitari sono sufficientemente riportate nei paragrafi pertinenti dell'RCP, il PRAC ha concordato che non siano più necessarie misure aggiuntive di minimizzazione del rischio.

Il piano di gestione del rischio (RMP) è stato quindi aggiornato con l'eliminazione del riferimento alle misure aggiuntive di minimizzazione del rischio nelle Parti V e VI. L'allegato IID è stato modificato di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione (delle autorizzazioni) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su indacaterolo il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente (dei medicinali contenenti) indacaterolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione (delle autorizzazioni) all'immissione in commercio.