

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zimbus Breezhaler 114 mikrogramów/46 mikrogramów/136 mikrogramów, proszek do inhalacji w kapsułce twardej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 150 µg indakaterolu (w postaci octanu), 63 µg glikopironiowego bromku odpowiadającego 50 µg glikopironium i 160 µg mometazonu furoinianu.

Każda dawka dostarczona (dawka, która wydostaje się z ustnika inhalatora) zawiera 114 µg indakaterolu (w postaci octanu), 58 µg glikopironiowego bromku odpowiadającego 46 µg glikopironium i 136 µg mometazonu furoinianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 25 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej (proszek do inhalacji).

Kapsułki składające się z zielonego przezroczystego wieczka i bezbarwnego przezroczystego korpusu zawierającego biały proszek, z oznaczeniem produktu „IGM150-50-160” wydrukowanym w kolorze czarnym powyżej dwóch czarnych kresek na korpusie kapsułki i z logo produktu wydrukowanym w kolorze czarnym i otoczonym czarną kreską na wieczku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zimbus Breezhaler jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu astmy u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli choroby w wyniku podtrzymującego leczenia skojarzonego długo działającym beta₂-mimetykiem i kortykosteroidem wziewnym podawanym w dużych dawkach, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy w poprzednim roku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to inhalacja jednej kapsułki raz na dobę.

Maksymalna zalecana dawka to 114 µg/46 µg/136 µg raz na dobę.

Produkt leczniczy należy podawać o tej samej porze każdego dnia. Można go podawać niezależnie od pory dnia. W razie pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć tak szybko, jak to możliwe. Należy pouczyć pacjentów, by nie przyjmowali więcej niż jedną dawkę na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub starszych) nie jest konieczne (patrz

punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek wymagającą dializy (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy go stosować u tych pacjentów tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zimbus Breezhaler u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania wziewnego. Nie wolno połykać kapsułek.

Kapsułki należy podawać wyłącznie za pomocą inhalatora (patrz punkt 6.6) dołączonego do każdego nowego opakowania przepisane przez lekarza.

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

Kapsułki można wyjąć z blistra dopiero tuż przed ich użyciem.

Po inhalacji pacjenci powinni przepłukać jamę ustną wodą bez jej połykania (patrz punkty 4.4 i 6.6).

Instrukcja dotycząca postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Informacja dla pacjentów korzystających z czujnika do produktu leczniczego Zimbus Breezhaler

Opakowanie może zawierać czujnik elektroniczny, który należy umieścić na podstawie inhalatora.

Czujnik i aplikacja nie są konieczne do podania produktu leczniczego pacjentowi. Czujnik i aplikacja nie kontrolują ani nie zakłócają podawania produktu leczniczego za pomocą inhalatora.

Lekarz prowadzący może omówić z pacjentem zasadność korzystania z czujnika i aplikacji.

Szczegółowa instrukcja użycia czujnika i aplikacji, patrz instrukcja użycia dołączona do opakowania z czujnikiem i do aplikacji.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nasilenie choroby

Produktu leczniczego nie należy stosować do leczenia ostrych objawów astmy, w tym ostrych epizodów skurczu oskrzeli, w przypadku których konieczne jest stosowanie krótko działających leków rozszerzających oskrzela. Zwiększenie stosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela

w celu łagodzenia objawów wskazuje na pogorszenie kontroli choroby i wymaga oceny przez lekarza.

Pacjenci nie powinni przerywać leczenia bez nadzoru lekarza, ponieważ objawy choroby mogą powrócić po przerwaniu leczenia.

Zaleca się, by leczenie tym produktem leczniczym nie było nagle przerywane. Jeśli pacjenci stwierdzą, że leczenie jest nieskuteczne, powinni je kontynuować i konieczne zgłosić się po pomoc medyczną. Zwiększone zużycie doraźnych leków rozszerzających oskrzela wskazuje na pogorszenie kontroli choroby podstawowej i uzasadnia ponowną ocenę terapii. Nagłe, postępujące pogorszenie kontroli objawów astmy stanowi potencjalne zagrożenie życia i wymaga pilnej oceny medycznej stanu pacjenta.

Nadwrażliwość

Zgłaszano występowanie natychmiastowych reakcji nadwrażliwości po podaniu produktu leczniczego. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy sugerujące reakcje alergiczne, zwłaszcza obrzęk naczynioruchowy (w tym trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęk języka, warg i twarzy), pokrzywka lub wysypka skórna, należy natychmiast przerwać stosowanie tego produktu leczniczego i wdrożyć alternatywne leczenie.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Tak jak w przypadku stosowania innych leków wziewnych, podanie tego produktu leczniczego może powodować paradoksalny skurcz oskrzeli, który może stanowić zagrożenie życia. Jeżeli do tego dojdzie, należy natychmiast przerwać leczenie i wdrożyć alternatywną terapię.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Podobnie, jak inne produkty lecznicze zawierające agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych, ten produkt leczniczy może mieć klinicznie znamienne wpływy na układ sercowo-naczyniowy u niektórych pacjentów, co wyraża się zwiększeniem tętna serca, ciśnienia tętniczego krwi i (lub) innymi objawami. Jeżeli wystąpią takie objawy, może być konieczne przerwanie leczenia.

Należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (choroba niedokrwienna serca, ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze), chorobami przebiegającymi z drgawkami lub tyreotoksykozą oraz u pacjentów, którzy są bardzo wrażliwi na działanie agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych.

Z udziału w badaniach klinicznych w ramach programu badawczego indakaterolu/glikopirynium/mometazonu furoinianu wyłączono pacjentów z niestabilną chorobą niedokrwienną serca, zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie w ciągu ostatnich 12 miesięcy, niewydolnością lewej komory klasy III/IV wg New York Heart Association (NYHA), zaburzeniami rytmu serca, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, chorobą naczyń mózgowych lub zespołem wydłużonego odstępu QT w wywiadzie oraz pacjentów leczonych produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc. Dlatego wyniki bezpieczeństwa stosowania w tych populacjach pacjentów uznaje się za nieznanne.

Zgłaszano, że agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych mogą powodować zmiany w zapisie EKG, takie jak spłaszczenie załamka T, wydłużenie odstępu QT oraz obniżenie odcinka ST, chociaż znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

Z tego względu długo działający agoniści receptora beta₂-adrenergicznego (ang. long-acting beta₂-adrenergic agonists, LABA) lub produkty złożone zawierające LABA, takie jak Zimbus Breezhaler powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze znanym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QT lub u pacjentów leczonych produktami leczniczymi wpływającymi na odstęp QT.

Hipokaliemia podczas stosowania agonistów receptorów beta-adrenergicznych

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

W badaniach klinicznych z zastosowaniem indakaterolu/glikopironium/ mometazonu furoinianu w zalecanej dawce terapeutycznej nie zaobserwowano istotnej klinicznie hipokaliemii.

Hiperglikemia

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

Nie badano stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z cukrzycą typu I lub niekontrolowaną cukrzycą typu II.

Działanie przeciwcholinergiczne związane z glikopironium

Podobnie jak w przypadku innych przeciwcholinergicznych produktów leczniczych, należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub zatrzymaniem moczu.

Należy przedstawić pacjentom przedmiotowe i podmiotowe objawy ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania i poinstruować ich, by zaprzestali leczenia i natychmiast skontaktowali się z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów przedmiotowych lub podmiotowych.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego poniżej 30 ml/min/1,73 m²), w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializy należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zapobieganie infekcjom jamy ustnej i gardła

W celu zmniejszenia ryzyka kandydozy jamy ustnej i gardła należy zalecić pacjentom płukanie jamy ustnej i gardła wodą, bez jej połknięcia lub mycie zębów po inhalacji przepisanej dawki.

Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów

Mogą wystąpić ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów wziewnych, zwłaszcza podczas przyjmowania dużych dawek przez dłuższy czas. Wystąpienie tych działań jest dużo mniej prawdopodobne niż w przypadku przyjmowania kortykosteroidów doustnych oraz może być różne u różnych pacjentów i w zależności od produktu zawierającego kortykosteroid.

Możliwe działania ogólnoustrojowe mogą obejmować zespół Cushinga, objawy zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćmę, jaskrę i – rzadziej - szereg objawów psychicznych lub dotyczących zachowania, w tym nadmierną aktywność psychoruchową, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję (zwłaszcza u dzieci). Dlatego ważne jest, by dawka kortykosteroidu wziewnego była najmniejszą dawką pozwalającą utrzymać skuteczną kontrolę objawów astmy.

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić podczas ogólnoustrojowego i miejscowego (w tym donosowego,

wziwnego i wewnątrzgałkowego) stosowania kortykosteroidów. Należy rozważyć skierowanie do okulisty pacjentów zgłaszających się z takimi objawami, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, w celu oceny możliwych przyczyn zaburzeń widzenia, mogących obejmować zaćmę, jaskrę lub rzadkie choroby, takie jak centralna surowicza chorioretinopatia (CSCR), zgłaszane po ogólnoustrojowym i miejscowym zastosowaniu kortykosteroidów.

Należy zachować ostrożność podając ten produkt leczniczy pacjentom z gruźlicą płuc i pacjentom z przewlekłymi lub nieleczonymi zakażeniami.

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specyficznych badań interakcji z indakaterolem/glikopironium/mometazonu furoinianem. Informacje o możliwych interakcjach opierają się na danych o potencjalnych interakcjach każdej z substancji czynnych stosowanych w monoterapii.

Produkty lecznicze, które wydłużają odstęp QTc

Ten produkt leczniczy, tak jak inne produkty lecznicze zawierające agonistę receptorów beta₂-adrenergicznych, należy ostrożnie podawać pacjentom leczonym inhibitorami monoaminooksydazy, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, ponieważ ich wpływ na odstęp QT może się nasilić. Produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, mogą zwiększać ryzyko arytmii komorowej (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Leczenie powodujące hipokaliemię

Jednoczesne przyjmowanie leków powodujących hipokaliemię, tj. pochodnych metyloksantyn, steroidów lub leków moczopędnych nieoszczędzających potasu, może nasilać potencjalne działanie hipokaliemiczne agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne

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

Interakcje z inhibitorami CYP3A4 i glikoproteiny P

Hamowanie aktywności CYP3A4 i glikoproteiny P (P-gp) nie ma wpływu na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Zimbus Breezhaler w dawkach terapeutycznych.

Hamowanie kluczowych czynników biorących udział w klirensie indakaterolu (CYP3A4 i P-gp) lub klirensie mometazonu furoinianu (CYP3A4) powoduje nawet dwukrotne zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na indakaterol lub mometazonu furoinian.

Z powodu bardzo małych stężeń w osoczu osiągniętych po podaniu wziewnym wystąpienie istotnych klinicznie interakcji z mometazonu furoinianem jest mało prawdopodobne. Jednak istnieje możliwość zwiększonej ekspozycji ogólnoustrojowej na mometazonu furoinian podczas jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, nelfinawir, rytonawir,

kobicystat).

Cymetydyna lub inne inhibitory transportu kationów organicznych

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

Inne długo działające leki przeciwmuskarynowe i długo działający agonści receptorów beta₂-adrenergicznych

Jednoczesne podawanie tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi zawierającymi długo działające leki przeciwmuskarynowe lub długo działających agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych nie było badane i nie jest zalecane, ponieważ może nasilać działania niepożądane (patrz punkty 4.8 i 4.9).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Zimbus Breezhaler i jego poszczególnych substancji czynnych (indakaterolu, glikopironium i mometazonu furoinianu) u kobiet w ciąży są niewystarczające, aby określić, czy istnieje ryzyko.

Indakaterol i glikopironium nie wykazywały działania teratogenne u szczurów i królików odpowiednio po podaniu podskórnym lub wziewnym (patrz punkt 5.3). W badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję u ciężarnych myszy, szczurów i królików, mometazonu furoinian powodował zwiększoną częstość występowania wad wrodzonych płodów oraz zmniejszoną przeżywalność i wzrost płodów.

Podobnie jak inne produkty lecznicze zawierające agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych, indakaterol może hamować czynność porodową z powodu działania rozkurczającego na mięśnie gładkie macicy.

Ten produkt leczniczy można stosować w czasie ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla pacjentki uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Dane dotyczące obecności indakaterolu, glikopironium lub mometazonu furoinianu w ludzkim mleku, wpływu na niemowlę karmione piersią lub wpływu na laktację nie są dostępne. Inne wziewne kortykosteroidy podobne do mometazonu furoinianu przenikają do mleka ludzkiego. Indakaterol, glikopironium i mometazonu furoinian wykryto w mleku szczurów podczas laktacji. Wykazano, że stężenie glikopironium w mleku karmiących szczurów było do 10 razy większe niż stężenie we krwi samic po podaniu dożylnym.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać leczenie, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten produkt leczniczy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi w okresie 52 tygodni były: astma (zastrzenie) (41,8%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (10,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (5,6%) i ból głowy (4,2%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane produktu są wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (Tabela 1). Częstość występowania działań niepożądanych pochodzi z badania IRIDIUM. W każdej grupie układów i narządów działania niepożądane zostały wymienione według częstości ich występowania, zaczynając od najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Bardzo często
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Często
	Kandydoza* ¹	Często
	Zakażenie układu moczowego* ²	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość* ³	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia* ⁴	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy* ⁵	Często
Zaburzenia oka	Zaćma	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Tachykardia* ⁶	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma (zaostrzenie)	Bardzo często
	Ból jamy ustnej i gardła* ⁷	Często
	Kaszel	Często
	Dysfonia	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie żołądka i jelit* ⁸	Często
	Suchość jamy ustnej* ⁹	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka* ¹⁰	Niezbyt często
	Świąd* ¹¹	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe* ¹²	Często
	Skurcze mięśni	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bolesne oddawanie moczu	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
<p>* Wskazuje na grupy preferowanych terminów (PT):</p> <p>1 Kandydoza jamy ustnej, kandydoza części ustnej gardła.</p> <p>2 Bezobjawowy bakteriomocz, bakteriomocz, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie cewki moczowej, zakażenie układu moczowego, wirusowe zakażenie układu moczowego.</p> <p>3 Osutka polekowa, nadwrażliwość na lek, nadwrażliwość, wysypka, wysypka ze świądem, pokrzywka.</p> <p>4 Zwiększone stężenie glukozy we krwi, hiperglikemia.</p> <p>5 Ból głowy, napięciowy ból głowy.</p> <p>6 Tachykardia zatokowa, tachykardia nadkomorowa, tachykardia.</p> <p>7 Odynofagia, dyskomfort w obrębie jamy ustnej i gardła, ból w obrębie jamy ustnej i gardła, podrażnienie gardła.</p> <p>8 Przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie żołądka i jelit, stan zapalny w obrębie żołądka i jelit</p> <p>9 Suchość jamy ustnej, suchość gardła.</p> <p>10 Osutka polekowa, wysypka, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem.</p> <p>11 Świąd oczu, świąd, świąd narządów płciowych.</p> <p>12 Ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból szyi.</p>		

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
 Al. Jerozolimskie 181C
 02-222 Warszawa
 Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Należy wdrożyć ogólne leczenie podtrzymujące i leczenie objawowe w przypadku podejrzenia przedawkowania.

Przedawkowanie najprawdopodobniej wywoła objawy podmiotowe, przedmiotowe lub działania niepożądane związane z działaniem farmakologicznym poszczególnych składników (np. tachykardia, drżenia, kołatania serca, ból głowy, nudności, wymioty, senność, arytmie komorowe, kwasica metaboliczna, hipokaliemia, hiperglikemia, zwiększone ciśnienie śródgałkowe [powodujące ból, zaburzenia widzenia lub zaczerwienienie oczu], zaparcia lub trudności z wypróżnieniem, zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza).

W celu leczenia działań beta₂-adrenergicznych można rozważyć stosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, ale wyłącznie pod nadzorem lekarza i z zachowaniem szczególnej ostrożności, ponieważ stosowanie leków blokujących receptory beta₂-adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli. W ciężkich przypadkach pacjenta należy hospitalizować.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z kortykosteroidami. Kod ATC: R03AL12

Mechanizm działania

Ten produkt leczniczy to skojarzenie indakaterolu, długo działającego agonisty receptora beta₂-adrenergicznego (ang. long-acting beta₂-adrenergic agonist, LABA), glikopironium, długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych (ang. long-acting muscarinic receptor antagonist, LAMA) i mometazonu furoinianu, czyli syntetycznego kortykosteroidu wziewnego (ang. inhaled synthetic corticosteroid, ICS).

Indakaterol

Farmakologiczne działanie agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych, w tym indakaterolu, przynajmniej częściowo wynika ze zwiększonego stężenia cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu (cyklicznego AMP), co powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli.

Po inhalacji, indakaterol wykazuje miejscowe działanie rozszerzające oskrzela w płucach. Indakaterol jest częściowym agonistą ludzkiego receptora beta₂-adrenergicznego, o nanomolarnym potencjale. W wyizolowanym oskrzeli ludzkim indakaterol wykazuje szybki początek działania i długi okres działania.

Chociaż receptory beta₂-adrenergiczne są dominującymi receptorami adrenergicznymi w mięśniach gładkich oskrzeli, a receptory beta₁-adrenergiczne są dominującymi receptorami adrenergicznymi w ludzkim sercu, to receptory beta₂-adrenergiczne występują także w ludzkim sercu, gdzie stanowią 10 do 50% wszystkich receptorów adrenergicznych.

Glikopironium

Glikopironium działa przez blokowanie zwięzającego oskrzela działania acetylocholino na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, powodując rozszerzenie dróg oddechowych. Glikopironiowy bromek jest antagonistą receptorów muskarynowych wykazującym do nich duże powinowactwo.

W badaniach wiązania kompetycyjnego glikopironiowy bromek wykazywał 4- do 5-krotnie większą selektywność w stosunku do ludzkich receptorów M3 i M1 niż do ludzkiego receptora M2. Glikopironiowy bromek charakteryzuje się szybkim początkiem działania, czego dowodem były kinetyczne parametry asocjacji/dysocjacji w obrębie receptorów oraz początek działania po inhalacji leku obserwowany w badaniach klinicznych. Długi czas działania leku można częściowo przypisać utrzymywaniu się stężenia substancji czynnej w płucach, co znajduje odzwierciedlenie w przedłużonym okresie półtrwania glikopironium w fazie końcowej po wziewnym podaniu przez inhalator w odróżnieniu od okresu półtrwania po podaniu dożylnym (patrz punkt 5.2).

Mometazonu furoinian

Mometazonu furoinian jest syntetycznym kortykosteroidem o wysokim powinowactwie do receptorów dla glikokortykosteroidów i miejscowych właściwościach przeciwzapalnych. W warunkach *in vitro* mometazonu furoinian hamuje uwalnianie leukotrienów z leukocytów u pacjentów z alergią.

W hodowlach komórkowych mometazonu furoinian wykazywał silne działanie hamujące syntezę i uwalnianie IL-1, IL-5, IL-6 i TNF-alfa. Jest także silnym inhibitorem wytwarzania leukotrienów i wytwarzania przez Th2 cytokin IL-4 i IL-5 w ludzkich limfocytach T CD4+.

Działanie farmakodynamiczne

Profil odpowiedzi farmakodynamicznej tego produktu leczniczego charakteryzuje się szybkim początkiem działania w ciągu 5 minut po podaniu i działaniem utrzymującym się przez cały 24-godzinny odstęp między kolejnymi dawkami.

Profil odpowiedzi farmakodynamicznej charakteryzuje się ponadto zwiększeniem średniej wartości szczytowej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) która wyniosła 172 ml po zastosowaniu indakaterolu/glikopironium/mometazonu furoinianu w dawce 114 µg/46 µg/136 µg raz na dobę w porównaniu z zastosowaniem salmeterolu/flutykazonu w dawce 50 µg/500 µg dwa razy na dobę.

Nie zaobserwowano utraty wrażliwości na produkt leczniczy Zimbus Breezhaler związanej z poprawą czynności płuc w miarę upływu czasu.

Odstęp QTc

Wpływ tego produktu leczniczego na odstęp QT nie był oceniany w dokładnym badaniu wpływu na odstęp QT (TQT). Nie są znane właściwości mometazonu furoinianu wydłużające odstęp QTc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Zimbus Breezhaler u dorosłych pacjentów z przewlekłą astmą oceniano w randomizowanym badaniu III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (IRIDIUM). Badanie IRIDIUM było 52-tygodniowym badaniem oceniającym stosowanie produktu leczniczego Zimbus Breezhaler w dawce 114 µg/46 µg/68 µg podawanej raz na dobę (N=620) i w dawce 114 µg/46 µg/136 µg raz na dobę (N=619) w porównaniu z indakaterolem/mometazonu furoinianem odpowiednio w dawce 125 µg/127,5 µg podawanej raz na dobę (N=617) i w dawce 125 µg/260 µg podawanej raz na dobę (N=618). Trzecia grupa kontrolna otrzymująca aktywne leczenie obejmowała pacjentów leczonych salmeterolem/flutykazonu propionianem w dawce 50 µg/500 µg podawanej dwa razy na dobę (N=618). U wszystkich pacjentów musiała występować objawowa astma (wynik ACQ-7 $\geq 1,5$) i musieli oni stosować podtrzymujące leczenie astmy polegające na przyjmowaniu leczenia skojarzonego średnimi lub dużymi dawkami syntetycznego kortykosteroidu wziewnego (ICS) i LABA przez co najmniej 3 miesiące poprzedzające przystąpienie do badania. Średni wiek pacjentów wynosił 52,2 roku. Podczas badań przesiewowych 99,9% pacjentów zgłosiło występowanie w wywiadzie zaostrzenia choroby w poprzednim roku. W chwili przystąpienia do badania najczęściej zgłaszanymi lekami przeciwastmatycznymi były średnie dawki ICS w skojarzeniu z LABA (62,6%) oraz duże dawki ICS w skojarzeniu z LABA (36,7%).

Głównym celem badania było wykazanie wyższości produktu leczniczego Zimbus Breezhaler

w dawce 114 µg/46 µg/68 µg podawanej raz na dobę nad indakaterolem/mometazonu furoinianem w dawce 125 µg/127,5 µg raz na dobę lub wykazanie wyższości produktu leczniczego Zimbus Breezhaler w dawce 114 µg/46 µg/136 µg raz na dobę nad indakaterolem/mometazonu furoinianem w dawce 125 µg/260 µg podawanej raz na dobę w odniesieniu do najmniejszych wartości FEV₁ w tygodniu 26.

Produkt leczniczy Zimbus Breezhaler w dawce 114 µg/46 µg/136 µg raz na dobę wykazał statystycznie znaczącą poprawę najmniejszej wartości FEV₁ w tygodniu 26. w porównaniu z indakaterolem/mometazonu furoinianem w odpowiadających im dawkach. Obserwowano także klinicznie znaczącą poprawę czynności płuc (zmiana względem wartości początkowej dotycząca najmniejszej wartości FEV₁ w tygodniu 26., porannego i wieczornego szczytowego przepływu wydechowego) w porównaniu z salmeterolem/flutykazonu propionianem w dawce 50 µg/500 µg podawanej dwa razy na dobę. Wyniki uzyskane w tygodniu 52. były zgodne z wynikami z tygodnia 26. (patrz Tabela 2).

Wszystkie leczone grupy wykazywały klinicznie istotną poprawę w ACQ-7 w tygodniu 26. w porównaniu ze stanem początkowym, jednak nie obserwowano statystycznie znaczących różnic pomiędzy grupami. Średnia zmiana w ACQ-7 w tygodniu 26. (najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy) i w tygodniu 52. względem stanu początkowego wyniosła około -1 dla wszystkich leczonych grup. Odsetki pacjentów z odpowiedzią według ACQ-7 (zdefiniowany jako zmiana polegająca na zmniejszeniu wyniku o $\geq 0,5$) w różnych punktach czasowych zostały przedstawione w Tabeli 2.

Zaostrzenia były drugorzędowym punktem końcowym (nie były elementem strategii testów potwierdzających). Produkt leczniczy Zimbus Breezhaler w dawce 114 µg/46 µg/136 µg podawany raz na dobę powodował zmniejszenie rocznego odsetka zaostrzeń w porównaniu z salmeterolem/flutykazonu propionianem w dawce 50 µg/500 µg podawanej dwa razy na dobę i indakaterolem/mometazonu furoinianem w dawce 125 µg/260 µg podawanej raz na dobę (patrz Tabela 2).

Wyniki najbardziej znaczących klinicznie punktów końcowych opisano w Tabeli 2.

Tabela 2 Wyniki dotyczące pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu IRIDIUM po 26 i 52 tygodniach

Punkt końcowy	Punkt czasowy/ Czas trwania	Zimbus Breezhaler ¹ w porównaniu z IND/MF ²	Zimbus Breezhaler ¹ w porównaniu z SAL/FP ³
Czynność płuc			
<i>Najmniejsza wartość FEV₁⁴</i>			
Różnica pomiędzy leczonymi grupami Wartość p (95% CI)	Tydzień 26 (pierwszorzędowy punkt końcowy)	65 ml <0,001 (31; 99)	119 ml <0,001 (85; 154)
	Tydzień 52	86 ml <0,001 (51; 120)	145 ml <0,001 (111; 180)
<i>Średni poranny szczytowy przepływ wydechowy (PEF)</i>			
Różnica pomiędzy leczonymi grupami (95% CI)	Tydzień 52*	18,7 l/min (13,4; 24,1)	34,8 l/min (29,5; 40,1)
<i>Średni wieczorny szczytowy przepływ wydechowy (PEF)</i>			
Różnica pomiędzy leczonymi grupami (95% CI)	Tydzień 52*	17,5 l/min (12,3; 22,8)	29,5 l/min (24,2; 34,7)

Objawy			
<i>Pacjenci z odpowiedzią wg ACQ (odsetek pacjentów osiągających minimalną klinicznie znaczącą różnicę (ang. minimal clinical important difference, MCID) względem wartości początkowej, ACQ $\geq 0,5$)</i>			
Odsetek	Tydzień 4	66% w porównaniu z 63%	66% w porównaniu z 53%
Iloraz szans (95% CI)		1,21 (0,94; 1,54)	1,72 (1,35; 2,20)
Odsetek	Tydzień 12	68% w porównaniu z 67%	68% w porównaniu z 61%
Iloraz szans (95% CI)		1,11 (0,86; 1,42)	1,35 (1,05; 1,73)
Odsetek	Tydzień 26	71% w porównaniu z 74%	71% w porównaniu z 67%
Iloraz szans (95% CI)		0,92 (0,70; 1,20)	1,21 (0,93; 1,57)
Odsetek	Tydzień 52	79% w porównaniu z 78%	79% w porównaniu z 73%
Iloraz szans (95% CI)		1,10 (0,83; 1,47)	1,41 (1,06; 1,86)
Roczny wskaźnik zaostrzeń astmy			
<i>Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia</i>			
AR	Tydzień 52	0,46 w porównaniu z 0,54	0,46 w porównaniu z 0,72
RR** (95% CI)	Tydzień 52	0,85 (0,68; 1,04)	0,64 (0,52; 0,78)
<i>Ciężkie zaostrzenia</i>			
AR	Tydzień 52	0,26 w porównaniu z 0,33	0,26 w porównaniu z 0,45
RR** (95% CI)	Tydzień 52	0,78 (0,61; 1,00)	0,58 (0,45; 0,73)
* Średnia wartość dla czasu trwania leczenia.			
** RR <1,00 przemawia na korzyść indakaterolu/glikopirionium/mometazonu furoinianu.			
1 Dawka produktu Zimbus Breezhaler: 114 µg/46 µg/136 µg OD.			
2 IND/MF: indakaterol/ mometazonu furoinian w dużej dawce: 125 µg/260 µg OD. Mometazonu furoinian w dawce 136 µg w produkcie Zimbus Breezhaler jest porównywalny z mometazonu furoinianem w dawce 260 µg w produkcie zawierającym indakaterol/mometazonu furoinian.			
3 SAL/FP: duża dawka salmeterolu/flutykazonu propionianu: 50 µg/500 µg bid (zawartość dawki).			
4 Najmniejsza wartość FEV ₁ : średnia z dwóch wartości FEV ₁ zmierzonych po 23 godzinach 15 minutach i 23 godzinach 45 minutach po podaniu wieczornej dawki.			
Pierwszorzędowy punkt końcowy (najmniejsza wartość FEV ₁ w tygodniu 26.) i najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy (wynik ACQ-7 w tygodniu 26.) były elementem strategii potwierdzającej testowanie i z tego względu były kontrolowane pod kątem wielokrotności porównań. Wszystkie inne punkty końcowe nie były częścią strategii potwierdzającej testowanie.			
RR = stosunek częstości, AR = roczny wskaźnik			
OD = raz na dobę, BID = dwa razy na dobę			

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań indakaterolu/glikopirionium/mometazonu furoinianu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z astmą (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po inhalacji produktu leczniczego Zimbus Breezhaler mediana czasu do wystąpienia maksymalnego stężenia indakaterolu, glikopirionium i mometazonu furoinianu w osoczu wyniosła odpowiednio około 15 minut, 5 minut i 1 godzinę.

Na podstawie danych o działaniu *in vitro* można oczekiwać, że dawka każdego składnika podawanego w monoterapii dostarczona do płuc będzie podobna po podaniu skojarzenia indakaterolu/glikopirionium/mometazonu furoinianu i produktów podawanych w monoterapii. Ekspozycja na indakaterol, glikopirionium i mometazonu furoinian w osoczu w stanie stacjonarnym po podaniu wziewnym skojarzenia tych leków była podobna do ogólnoustrojowej ekspozycji po

wziewnym podaniu indakaterolu maleinianu, glikopironium lub mometazonu furoinianu w monoterapii.

Oszacowano, że bezwzględna biodostępność po inhalacji skojarzenia tych leków wynosi około 45% dla indakaterolu, 40% dla glikopironium i mniej niż 10% dla mometazonu furoinianu.

Indakaterol

Stężenie indakaterolu zwiększało się po wielokrotnym podawaniu produktu raz na dobę. Stan stacjonarny osiągnąć było w ciągu 12 do 14 dni. Średni wskaźnik kumulacji indakaterolu, tj. pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) w ciągu 24-godzinnego odstępu między kolejnymi dawkami w 14. dniu w porównaniu do 1. dnia było w zakresie od 2,9 do 3,8 dla dawek od 60 do 480 µg (dawka dostarczona) podawanych wziewnie raz na dobę. Wartości ekspozycji ogólnoustrojowej wynikają z łącznego wchłaniania z płuc i przewodu pokarmowego; około 75% ekspozycji ogólnoustrojowej wynikało z wchłaniania z płuc, a około 25% z wchłaniania z przewodu pokarmowego.

Glikopironium

Około 90% ogólnoustrojowej ekspozycji po wziewnym przyjęciu leku jest wynikiem wchłaniania z płuc, a 10% - wchłaniania z przewodu pokarmowego. Oszacowano, że bezwzględna biodostępność glikopironium po podaniu doustnym wynosi około 5%.

Mometazonu furoinian

Stężenie mometazonu furoinianu zwiększało się po wielokrotnym podawaniu raz na dobę przez inhalator Breezhaler. Stan stacjonarny osiągnąć było po 12 dniach. Średni wskaźnik kumulacji mometazonu furoinianu, tj. pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) w ciągu 24-godzinnego odstępu między kolejnymi dawkami w 14. dniu w porównaniu do 1. dnia było w zakresie od 1,28 do 1,40 dla dawek od 68 do 136 µg jako składników skojarzenia indakaterolu/glikopironium/mometazonu furoinianu podawanych wziewnie raz na dobę.

Po doustnym podaniu mometazonu furoinianu oszacowano, że bezwzględna ogólnoustrojowa biodostępność mometazonu furoinianu po podaniu doustnym jest bardzo mała (<2%).

Dystrybucja

Indakaterol

Po infuzji dożylną objętość dystrybucji (V_z) indakaterolu wyniosła 2 361 do 2 557 litrów, co wskazuje na rozległą dystrybucję. W warunkach *in vitro* wiązanie z białkami ludzkiej surowicy i osocza wynosiło odpowiednio 94,1 do 95,3% oraz 95,1 do 96,2%.

Glikopironium

Po dożylnym podaniu dawki leku objętość dystrybucji glikopironium w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wyniosła 83 litry, a objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z) wyniosła 376 litrów. Pozorna objętość dystrybucji w fazie końcowej po wziewnym przyjęciu leku (V_{zF}) wyniosła 7 310 litrów, co świadczy o dużo wolniejszym wydalaniu leku po podaniu wziewnym. Wiązanie glikopironium z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wyniosło 38% do 41% przy stężeniach od 1 do 10 ng/ml. Te stężenia były co najmniej 10-krotnie większe niż średnie stężenia maksymalne osiągnięte w stanie stacjonarnym w osoczu po zastosowaniu dawki 44 µg raz na dobę.

Mometazonu furoinian

Po dożylnym podaniu w bolusie V_d wynosi 332 litry. W warunkach *in vitro* wiązanie mometazonu furoinianu z białkami jest duże i wynosi 98% do 99% w zakresie stężenia od 5 do 500 ng/ml.

Metabolizm

Indakaterol

W badaniu ADME (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie) przeprowadzonym u ludzi po doustnym podaniu indakaterolu znakowanego radioizotopem niezmienny indakaterol był głównym

składnikiem w surowicy krwi, co stanowiło około jedną trzecią całkowitego pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC) po 24 godzinach. Hydroksylowana pochodna była najważniejszym metabolitem w surowicy krwi. Fenolo-O-glukuronidy indakaterolu i hydroksylowany indakaterol były innymi znaczącymi metabolitami. Diastereoizomer hydroksylowanej pochodnej, czyli N-glukuronid indakaterolu oraz C- i N-dealkilowane produkty to pozostałe, zidentyfikowane metabolity.

Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że UGT1A1 był jedyną izoformą UGT, która metabolizowała indakaterol do fenolo-O-glukuronidu. Utlenowane metabolity znaleziono w inkubacjach z rekombinowanym CYP1A1, CYP2D6 oraz CYP3A4. Stwierdzono, że CYP3A4 jest dominującym izoenzymem odpowiedzialnym za hydroksylację indakaterolu. Badania *in vitro* również wykazały, że indakaterol jest substratem o małym powinowactwie do glikoproteiny P (pompy proteinowej efflux).

In vitro UGT1A1 jest głównym izoenzymem, który metabolizuje indakaterol. Jednak, jak to wykazano w badaniu klinicznym, w którym uczestniczyły populacje z różnymi genotypami UGT1A1, genotyp UGT1A1 nie wpływa znacząco na ogólnoustrojową ekspozycję na indakaterol.

Glikopironium

Badania metabolizmu *in vitro* wykazały istnienie podobnych szlaków metabolicznych glikopironiowego bromku u zwierząt i ludzi. Nie stwierdzono metabolitów swoistych dla ludzi. Obserwowano hydroksylację prowadzącą do powstania różnych metabolitów mono- i dihydroksylowanych oraz bezpośrednią hydrolizę, w wyniku której powstała pochodna kwasu karboksylowego (M9).

Badania *in vitro* wykazały, że w przemianach oksydacyjnych glikopironium uczestniczą liczne izoenzymy CYP. Hydroliza do M9 jest prawdopodobnie katalizowana przez enzymy należące do rodziny cholinesteraz.

Po wziewnym przyjęciu leku ogólnoustrojowa ekspozycja na M9 była średnio takiej samej wielkości, jak ekspozycja na lek macierzysty. Ponieważ badania *in vitro* nie wykazały metabolizmu leku w płucach, a M9 ma niewielkie znaczenie w krążeniu (około 4% C_{max} i AUC leku macierzystego) po podaniu dożylnym, przyjmuje się, że M9 powstaje z połkniętej części dawki glikopironiowego bromku podawanego wziewnie przez jamę ustną, w wyniku hydrolizy przedukładowej i (lub) metabolizmu pierwszego przejścia. Po podaniu wziewnym, a także po podaniu dożylnym tylko minimalna ilość M9 była stwierdzana w moczu (tj. $\leq 0,5\%$ dawki). W moczu osób otrzymujących wielokrotne wziewne dawki leku wykryto glikopironium w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym i (lub) siarkowym, co stanowi około 3% dostarczonej dawki.

Badania hamującego działania leku *in vitro* wykazały, że glikopironiowy bromek nie powoduje istotnego zahamowania CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4/5, białek wypierających (ang. efflux transporters) MDR1, MRP2 lub MXR oraz białek wychwytyjących (ang. uptake transporters) OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 lub OCT2. Badania indukcji enzymów *in vitro* nie wykazały klinicznie istotnej indukcji izoenzymów cytochromu P450 i UGT1A1 oraz białek transportujących MDR1 i MRP2 przez glikopironiowy bromek.

Mometazonu furoinian

Część dawki podanego wziewnie mometazonu furoinianu, która jest polykana i wchłaniana z przewodu pokarmowego jest w znacznym stopniu metabolizowana do licznych metabolitów. Nie wykryto w osoczu żadnych głównych metabolitów. Mometazonu furoinian jest metabolizowany przez CYP3A4 w mikrosomach ludzkiej wątroby.

Eliminacja

Indakaterol

W badaniach klinicznych, w których pobierano próbki moczu, ilość indakaterolu wydalanego w postaci niezmienionej z moczem wynosiła na ogół mniej niż 2% dawki. Klirens nerkowy

indakaterolu wynosił średnio od 0,46 do 1,2 litra/godzinę. W porównaniu do klirensu osoczowego indakaterolu wynoszącego 18,8 do 23,3 litra/godzinę, jest oczywiste, że klirens nerkowy odgrywa niewielką rolę (około 2 do 6% klirensu ogólnoustrojowego) w wydalaniu indakaterolu z organizmu.

W badaniu ADME przeprowadzonym u ludzi, w którym indakaterol podawano doustnie, wydalanie z kałem dominowało nad wydalaniem z moczem. U ludzi indakaterol był wydalany z kałem głównie w postaci niezmienionej (54% dawki) i w mniejszym stopniu w postaci hydroksylowanych metabolitów indakaterolu (23% dawki). Rozkład masy był pełen, z $\geq 90\%$ dawki odzyskanej z wydaliniami.

Stężenie indakaterolu w surowicy krwi zmniejszało się w sposób wielofazowy ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 45,5 do 126 godzin. Efektywny okres półtrwania, obliczany na podstawie kumulacji indakaterolu po podaniu wielokrotnym produktu wynosił od 40 do 52 godzin, co jest zgodne z obserwowanym czasem niezbędnym do osiągnięcia stanu stacjonarnego wynoszącym około 12 do 14 dni.

Glikopironium

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

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

Średni nerkowy klirens glikopironium był w zakresie od 17,4 do 24,4 litrów/godzinę. Aktywne wydzielanie kanalikowe ma udział w wydalaniu glikopironium przez nerki. Do 20% dawki wykrywano w moczu w postaci leku macierzystego.

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

Mometazonu furoinian

Po dożylnym podaniu w bolusie okres półtrwania $T_{1/2}$ w fazie końcowej eliminacji mometazonu furoinianu wynosi około 4,5 godziny. Znakowana radioizotopem dawka leku przyjęta w inhalacji doustnej jest wydalana głównie z kałem (74%) i w mniejszym stopniu z moczem (8%).

Interakcje

Jednoczesne podawanie wziewne indakaterolu, glikopironium i mometazonu furoinianu w stanie stacjonarnym nie wpłynęło na farmakokinetykę żadnej z substancji czynnych.

Szczególne populacje pacjentów

Analiza farmakokinetyki populacyjnej obejmująca dane uzyskane u pacjentów z astmą po podaniu wziewnym produktu leczniczego Zimbus Breezhaler wykazała, że wiek, płeć, masa ciała, palenie papierosów, początkowy szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) i wartość FEV₁ w punkcie początkowym nie miały istotnego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na indakaterol, glikopironium i mometazonu furoinian.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę indakaterolu, glikopironium i mometazonu furoinianu nie był oceniany w specjalnych badaniach z produktem leczniczym Zimbus Breezhaler.

W analizie farmakokinetyki populacyjnej szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego (eGFR) nie była statystycznie znaczącą zmienną towarzyszącą dla ogólnoustrojowej ekspozycji na indakaterol, glikopironium i mometazonu furoinian po podaniu produktu leczniczego Zimbus Breezhaler pacjentom z astmą.

Z powodu bardzo małego udziału wydalania z moczem w całkowitym wydalaniu indakaterolu i mometazonu furoinianu z organizmu, nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek na ekspozycję ogólnoustrojową (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek mają wpływ na ogólnoustrojową ekspozycję na glikopironium podawane w monoterapii. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano umiarkowane, do 1,4-krotne średnie zwiększenie całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC_{last}) oraz do 2,2-krotne zwiększenie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową niewydolnością nerek. Analiza farmakokinetyki populacyjnej glikopironium stosowanego u pacjentów z astmą po podaniu produktu leczniczego Zimbus Breezhaler wskazuje, że AUC_{0-24h} zwiększyło się o 27% lub zmniejszyło się o 19% u pacjentów z bezwzględną wartością GFR wynoszącą odpowiednio 58 lub 143 ml/min w porównaniu z pacjentem z bezwzględną wartością GFR wynoszącą 93 ml/min. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej glikopironium stosowanego u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) stwierdzono, że glikopironium może być podawane w zalecanej dawce.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę indakaterolu, glikopironium i mometazonu furoinianu nie był oceniany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby po podaniu produktu leczniczego Zimbus Breezhaler. Jednak przeprowadzono badania z indakaterolem i mometazonu furoinianem stosowanymi w monoterapii (patrz punkt 4.2).

Indakaterol

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie wykazano istotnych zmian w wartościach C_{max} i AUC indakaterolu. Ponadto nie stwierdzono różnicy w wiązaniu z białkami u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz u zdrowych osób z grup kontrolnych. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Glikopironium

Nie przeprowadzono badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Glikopironium jest usuwany z krążenia ogólnoustrojowego głównie przez nerki. Uważa się, że zaburzenia metabolizmu glikopironium w wątrobie nie spowodują klinicznie istotnego zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej na lek.

Mometazonu furoinian

W badaniu oceniającym podawanie wziewne pojedynczej dawki 400 µg mometazonu furoinianu za pomocą inhalatora suchego proszku pacjentom z łagodnymi (n=4), umiarkowanymi (n=4) i ciężkimi (n=4) zaburzeniami czynności wątroby, tylko u 1 lub 2 pacjentów w każdej grupie pojawiło się wykrywalne maksymalne stężenie mometazonu furoinianu w osoczu (w zakresie od 50 do 105 pg/ml). Obserwowane maksymalne stężenie w osoczu wydaje się zwiększać wraz z nasileniem zaburzeń czynności wątroby; jednakże liczba przypadków wykrywalnego stężenia (dolna granica oznaczalności w badaniu wynosiła 50 pg/ml) była mała.

Inne szczególne populacje pacjentów

Nie stwierdzono znaczących różnic w całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) na indakaterol, glikopironium lub mometazonu furoinian między Japończykami a pacjentami rasy kaukaskiej. Farmakokinetyczne dane dotyczące innych grup etnicznych lub ras są niewystarczające. Całkowita ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) może być nawet 1,8-krotnie większa u pacjentów z astmą i małą masą ciała (35 kg) oraz nawet 2,5-krotnie większa u pacjentów z astmą, małą masą ciała (35 kg) i małą bezwzględną wartością GFR (45 ml/min).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach z zastosowaniem leczenia skojarzonego indakaterolem, glikopironium i mometazonu furoinianem. Poniżej przedstawiono przedkliniczną ocenę każdej substancji czynnej stosowanej w monoterapii oraz produktów będących skojarzeniem indakaterolu/mometazonu furoinianu i indakaterolu/glikopironium:

Indakaterol

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy wynikający z pobudzenia receptorów beta₂ przez indakaterol obejmował: tachykardię, zaburzenia rytmu serca i zmiany w mięśniu sercowym u psów. U gryzoni obserwowano łagodne podrażnienie jamy nosowej i krtani.

Badania genotoksyczności nie wykazały żadnego działania mutagennego i klastogennego.

Rakotwórczość oceniano w dwuletnim badaniu na szczurach oraz 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznym. Zwiększona częstość występowania łagodnego mięśniaka jajnika i ogniskowego przerostu mięśni gładkich jajnika u szczurów odpowiadała podobnym zmianom stwierdzonym w przypadku innych agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych. Nie stwierdzono działania rakotwórczego u myszy.

Wszystkie te objawy występowały przy ekspozycjach wystarczająco większych od tych przewidywanych u ludzi.

Po podskórnym podaniu indakaterolu w badaniu na królikach działania niepożądane w odniesieniu do ciąży i rozwoju zarodka i płodu wykazywano jedynie przy dawkach ponad 500 razy większych niż dawki osiągnęte u ludzi po codziennej inhalacji 150 µg (na podstawie AUC_{0-24 h}).

Mimo, że w badaniu dotyczącym płodności szczurów indakaterol nie wpływał na ogólną zdolność rozrodczą, w badaniu dotyczącym rozwoju około-i pourodzeniowego szczurów przy ekspozycji 14-krotnie większej niż u ludzi leczonych indakaterolem obserwowano zmniejszenie liczby ciąż wśród potomstwa F1. Indakaterol nie był embriotoksyczny ani teratogeny u szczurów i u królików.

Glikopironium

Do działań przypisywanych właściwościom antagonisty receptora muskarynowego glikopironium należy łagodne do umiarkowanego zwiększenie częstości akcji serca u psów, zmętnienia soczewki u szczurów oraz odwracalne zmiany związane ze zmniejszonym wydzielaniem gruczołowym u szczurów i psów. U szczurów obserwowano łagodne podrażnienia i zmiany adaptacyjne w układzie oddechowym. Wszystkie obserwowane objawy występowały po narażeniu znacznie przekraczającym narażenie przewidywane u ludzi.

Badania genotoksyczności nie wykazały mutagennego ani klastogennego działania glikopironium. Badania rakotwórczości prowadzone na transgenicznym myszach otrzymujących lek doustnie oraz na szczurach otrzymujących lek wziewnie nie dostarczyły dowodów na rakotwórcze działanie leku.

Po podaniu wziewnym glikopironium nie miało działania teratogennego u szczurów i królików. Glikopironium i jego metabolity nie przenikały w istotnym stopniu przez barierę łożyska u ciężarnych samic myszy, królików i psów. Opublikowane dane dotyczące stosowania glikopironium u zwierząt nie wskazują na toksyczne działanie leku na reprodukcję. Lek nie wpływał na płodność oraz rozwój przed- i pourodzeniowy szczurów.

Mometazonu furoinian

Wszystkie obserwowane działania są typowe dla związków z grupy glikokortykosteroidów i są związane z nasilonym działaniem farmakologicznym glikokortykosteroidów.

Mometazonu furoinian nie wykazywał działania genotoksycznego w standardowym zestawie testów *in vitro* i *in vivo*.

W badaniach rakotwórczości u myszy i szczurów mometazonu furoinian podawany wziewnie nie wykazywał statystycznie znamiennego zwiększenia częstości występowania nowotworów.

Podobnie jak inne glikokortykosteroidy, mometazonu furoinian wykazuje działanie teratogenne u gryzoni i królików. Odnotowane działania obejmowały przepuklinę pępkową u szczurów, rozszczep podniebienia u myszy oraz agenezję pęcherzyka żółciowego, przepuklinę pępkową i zgięcie przednich łap u królików. Obserwowano także zmniejszenie przyrostu masy ciała u matek, wpływ na wzrost płodu (mniejsza masa ciała płodu i (lub) opóźnienie kostnienia) u szczurów, królików i myszy oraz zmniejszoną przeżywalność potomstwa u myszy. W badaniach dotyczących czynności układu rozrodczego po podskórnym podaniu mometazonu furoinianu w dawce 15 µg/kg mc. występowała wydłużona ciąża i trudny poród ze zmniejszoną przeżywalnością i masą ciała potomstwa.

Skojarzenie indakaterolu i glikopironium

Wyniki uzyskane w nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa stosowania indakaterolu/glikopironium były zgodne ze znanymi farmakologicznymi działaniami indakaterolu lub glikopironium stosowanymi w monoterapii.

Wpływ na częstość akcji serca po zastosowaniu indakaterolu/glikopironium zwiększył się pod względem nasilenia i czasu trwania w porównaniu ze zmianami obserwowanymi po zastosowaniu każdego z tych składników w monoterapii.

Widoczne było także skrócenie odcinków w badaniu elektrokardiograficznym oraz zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Indakaterol podawany psom w monoterapii lub w skojarzeniu z glikopironium wiązał się z podobną częstością występowania zmian w mięśniu sercowym.

Skojarzenie indakaterolu i mometazonu furoinianu

Wyniki 13-tygodniowych badań toksyczności po podaniu wziewnym były głównie przypisywane mometazonu furoinianowi i były typowymi działaniami farmakologicznymi glikokortykosteroidów. U psów stwierdzono zwiększenie częstości akcji serca po podaniu indakaterolu/mometazonu furoinianu oraz samego indakaterolu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Hypromeloza
Tusz drukarski

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Opakowanie jednostkowe zawierające 10 x 1, 30 x 1 lub 90 x 1 kapsułek twardych oraz 1 inhalator.

Opakowanie zawierające 30 x 1 kapsułek twardych oraz 1 inhalator i 1 czujnik.

Opakowanie zbiorcze zawierające 150 (15 opakowań po 10 x 1) kapsułek twardych i 15 inhalatorów.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

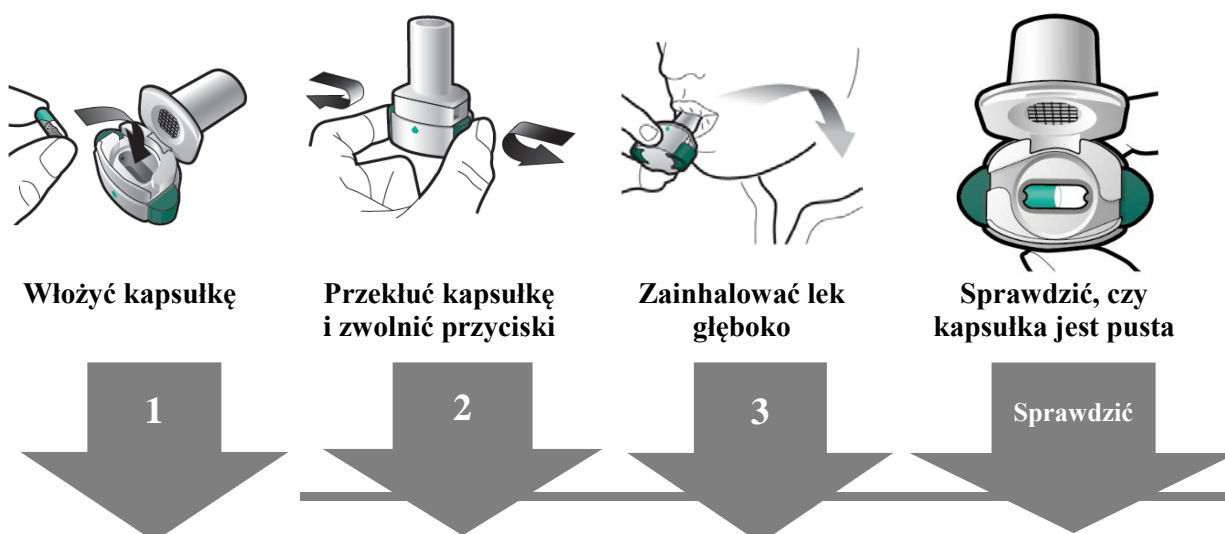
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

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

Instrukcja obsługi

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

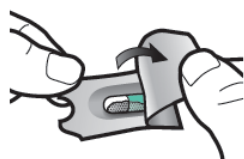
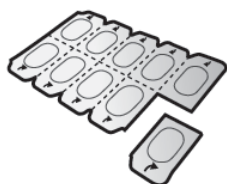




Krok 1a:
Zdjąć nasadkę



Krok 1b:
Otworzyć inhalator



Krok 1c:
Wyjąć kapsułkę
Oddzielić jeden blister z listka.
Otworzyć blister i wyjąć kapsułkę.
Nie wyciskać kapsułki przez folię.
Nie połykać kapsułki.



Krok 2a:
Przekłuć raz kapsułkę
Trzymać inhalator pionowo. Przekłuć kapsułkę jednocześnie mocno naciskając boczne przyciski. Powinno być słychać odgłos przekłuwania kapsułki.
Czynność tę należy wykonać tylko raz.



Krok 2b:
Zwolnić boczne przyciski



Krok 3a:
Wykonać pełny wydech
Nie dmuchać do inhalatora.

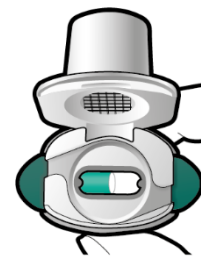


Krok 3b:
Zainhalować lek głęboko
Trzymać inhalator w sposób pokazany na rysunku. Umieścić ustnik w ustach i objąć ustnik ściśle wargami.
Nie naciskać bocznych przycisków.

Wykonać szybki wdych tak głęboki, jak to możliwe. Podczas inhalacji powinien być słyszalny świst. Podczas inhalacji można wyczuć smak leku.



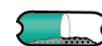
Krok 3c:
Wstrzymać oddech
Wstrzymać oddech do 5 sekund.



Sprawdzić, czy kapsułka jest pusta
Otworzyć inhalator, aby sprawdzić, czy jakikolwiek proszek pozostał w kapsułce.

Jeśli proszek pozostał w kapsułce:

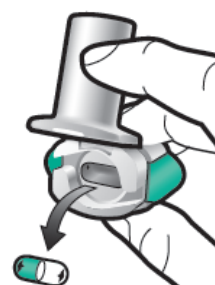
- Zamknąć inhalator.
- Powtórzyć czynności od 3a do 3d.



Pozostały proszek



Pusta kapsułka

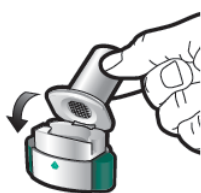


Usunąć pustą kapsułkę
Pustą kapsułkę wyrzucić do pojemnika na śmieci.

Zamknąć inhalator i ponownie nałożyć nasadkę.



Krok 1d:
Włożyć kapsułkę
Nigdy nie wolno
umieszczać kapsułki
bezpośrednio w ustniku.



Krok 1e:
Zamknąć inhalator

Krok 3d:

Przeplukać jamę ustną

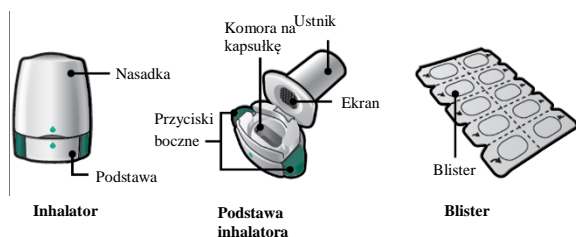
Po przyjęciu każdej dawki należy przeplukać jamę ustną wodą i wypluć.

Ważne informacje

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

Opakowanie produktu Zimbus Breezhaler zawiera:

- Jeden inhalator Zimbus Breezhaler
- Jeden lub więcej blisterów, każdy zawierający 10 kapsułek Zimbus Breezhaler do stosowania z inhalatorem



Często zadawane pytania

Dlaczego inhalator nie wydaje dźwięku podczas inhalacji?

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

Co należy zrobić, jeśli w kapsułce pozostał proszek?

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

Co oznacza kaszel po inhalacji?

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

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

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

Czyszczenie inhalatora

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

Utylizacja inhalatora po użyciu

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

Szczegółowa instrukcja użycia czujnika i aplikacji, patrz instrukcja dołączona do opakowania z czujnikiem i aplikacją.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1440/001-005

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

3 lipca 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2020

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