

ENERZAIR BREEZHALER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Energair Breezhaler 114 microgram/46 microgram/136 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 150 microgram indacaterol (als acetaat), 63 microgram glycopyrroniumbromide overeenkomend met 50 microgram glycopyrronium en 160 microgram mometasonfuroaat.

Elke afgeleverde dosis (de dosis die het mondstuk van de inhalator verlaat) bevat 114 microgram indacaterol (als acetaat), 58 microgram glycopyrroniumbromide overeenkomend met 46 microgram glycopyrronium en 136 microgram mometasonfuroaat.

Hulpstof met bekend effect

Elke capsule bevat 25 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in harde capsule (inhalatiepoeder)

Capsule met een groen doorzichtig bovenste deel en een niet-gekleurd doorzichtig onderste deel die een wit poeder bevat, met de productcode "IGM150-50-160" in het zwart gedrukt boven twee zwarte balken op het onderste deel van de capsule en met het productlogo in het zwart gedrukt en omringd door een zwarte balk op het bovenste deel van de capsule.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Energair Breezhaler is geïndiceerd als onderhoudsbehandeling van astma bij volwassen patiënten die niet voldoende onder controle zijn met een onderhoudscombinatie van een langwerkende bèta₂-agonist en een hoge dosis van een inhalatiecorticosteroid en die een of meer astma-exacerbaties doormaakten in het voorgaande jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is één capsule die eenmaal daags geïnhaleerd moet worden.

De maximale aanbevolen dosis is 114 microgram/46 microgram/136 microgram eenmaal daags.

De behandeling moet elke dag op hetzelfde tijdstip worden toegediend. Dit kan op ieder moment van de dag. Als een dosis wordt overgeslagen, moet deze zo snel mogelijk worden geïnhaleerd. De patiënten moeten worden geïnstrueerd dat ze niet meer dan één dosis per dag mogen inhaleren.

Speciale populaties

Ouderen

Er is bij oudere patiënten (65 jaar of ouder) geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing vereist. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of nierziekte in het eindstadium die dialyse vereist (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen aanpassing van de dosis vereist bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis; daarom mag het alleen bij deze patiënten worden gebruikt als het verwachte voordeel opweegt tegen het potentiële risico (zie rubriek 5.2).

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Enerzair Breezhaler bij pediatische patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Alleen voor inhalatie. De capsules mogen niet worden ingeslikt.

De capsules mogen alleen worden toegediend met de inhalator die wordt geleverd (zie rubriek 6.6) bij elk nieuw medisch voorschrift.

De patiënten moeten instructies krijgen over hoe ze het geneesmiddel correct moeten toedienen. Patiënten die geen verbetering van de ademhaling ervaren, moet gevraagd worden of ze het geneesmiddel inslikken in plaats van inhaleren.

De capsules mogen pas vlak vóór het gebruik uit de blisterverpakking worden verwijderd.

Na de inhalatie moeten patiënten hun mond spoelen met water zonder het in te slikken (zie rubriek 4.4 en 6.6).

Voor instructies over het gebruik van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verslechtering van de ziekte

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt voor de behandeling van acute astmasymptomen, waaronder acute episoden van bronchospasme, waarvoor een snelwerkende bronchodilatator noodzakelijk is. Toenemend gebruik van snelwerkende bronchodilatoren ter verlichting van symptomen duidt erop dat de ziekte minder onder controle is en dat patiënten door een arts moeten worden beoordeeld.

Patiënten mogen de behandeling niet stopzetten zonder toezicht van een arts, aangezien symptomen terug kunnen keren na stopzetting.

Het wordt aanbevolen de behandeling met dit geneesmiddel niet abrupt te stoppen. Als patiënten de behandeling niet effectief vinden, moeten ze de behandeling voortzetten, maar moeten ze medische hulp inroepen. Toenemend gebruik van snelwerkende bronchodilatoren ('relievers') duidt op een verslechtering van de onderliggende aandoening en rechtvaardigt een herevaluatie van de therapie. Plotselinge en progressieve verslechtering van de astmasymptomen is mogelijk levensbedreigend en de patiënt heeft dringende medische zorg nodig.

Overgevoeligheid

Onmiddellijke overgevoeligheidsreacties zijn waargenomen na toediening van dit geneesmiddel. Als verschijnselen die duiden op allergische reacties optreden, in het bijzonder angio-oedeem (inclusief moeilijkheden met ademen of slikken, opzwellen van de tong, de lippen en het gezicht), urticaria of huiduitslag, dan moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Paradoxe bronchospasmen

Net als bij andere inhalatietherapie kan toediening van dit geneesmiddel leiden tot paradoxale bronchospasmen, die levensbedreigend kunnen zijn. Als dit gebeurt, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Cardiovasculaire effecten

Net als andere geneesmiddelen die bèta₂-adrenerge agonisten bevatten, kan dit geneesmiddel een klinisch significant cardiovasculair effect teweegbrengen bij sommige patiënten. Dit wordt waargenomen als toename in de polsslag, verhoging van de bloeddruk en/of meer symptomen. Als dergelijke effecten optreden, kan het nodig zijn de behandeling stop te zetten.

Dit geneesmiddel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (coronaire hartziekte, acuut myocardinfarct, hartaritmieën, hypertensie), convulsieve aandoeningen of thyrotoxicose, en bij patiënten die ongewoon gevoelig reageren op bèta₂-adrenerge agonisten.

Patiënten met instabiele ischemische hartziekte, een voorgeschiedenis van myocardinfarct in de voorgaande 12 maanden, linkerventrikelfalen volgens *New York Heart Association* (NYHA)-klasse III/IV, aritmie, hypertensie die niet onder controle was, cerebrovasculaire ziekte, een voorgeschiedenis van lang-QT-syndroom en patiënten behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen, werden uitgesloten van studies binnen het klinisch ontwikkelingsprogramma voor indacaterol/glycopyrronium/mometasonfuroaat. Daarom worden de veiligheidsuitkomsten bij deze patiëntengroepen beschouwd als niet bekend.

Hoewel is gemeld dat bèta₂-adrenerge agonisten electrocardiografische (ECG) veranderingen kunnen veroorzaken, zoals afvlakking van de T-golf, verlenging van het QT-interval en ST-segmentdepressie, is niet bekend wat de klinische betekenis van deze waarnemingen is.

Langwerkende bèta₂-adrenerge agonisten (LABA) of LABA-bevattende combinatieproducten zoals Enerzair Breezhaler moeten daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bekende of vermoede verlenging van het QT-interval of die worden behandeld met geneesmiddelen die het QT-interval beïnvloeden.

Hypokaliëmie met bèta-agonisten

Beta₂-adrenerge agonisten kunnen een significante hypokaliëmie teweegbrengen bij sommige patiënten, wat ongewenste cardiovasculaire effecten kan veroorzaken. De daling van de serumkaliumspiegel is meestal van voorbijgaande aard en behoeft geen suppletie. Bij patiënten met ernstig astma kan hypokaliëmie worden versterkt door hypoxie en gelijktijdige behandeling met medicatie die de gevoeligheid voor hartaritmie kan verhogen (zie rubriek 4.5).

Klinisch relevante hypokaliëmie is niet waargenomen in klinische studies met indacaterol/glycopyrronium/mometasonfuroaat bij de aanbevolen therapeutische dosis.

Hyperglykemie

Inhalatie van hoge doses bèta₂-adrenerge agonisten en corticosteroïden kan een stijging van de plasmaglucosespiegel veroorzaken. Na het starten van de behandeling moet de plasmaglucosespiegel vaker worden gecontroleerd bij patiënten met diabetes.

Dit geneesmiddel is niet onderzocht bij patiënten met diabetes mellitus type 1 of ongecontroleerde diabetes mellitus type 2.

Anticholinerg effect gerelateerd aan glycopyrronium

Net als andere anticholinergica moet dit geneesmiddel met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom of urineretentie.

Patiënten moeten informatie krijgen over de klachten en symptomen van acuut nauwekamerhoekglaucoom en moeten geïnstrueerd worden te stoppen met de behandeling en onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als zich dergelijke klachten of symptomen ontwikkelen.

Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid lager dan 30 ml/min/1,73 m²), met inbegrip van patiënten met nierziekte in het eindstadium die dialyse vereist, is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Preventie van orofaryngeale infecties

Om het risico op orofaryngeale candida-infectie te verminderen, moet patiënten geadviseerd worden om hun mond te spoelen of te gorgelen met water zonder dit in te slikken of om hun tanden te poetsen na het inhaleren van de voorgeschreven dosis.

Systemische effecten van corticosteroïden

Systemische effecten van inhalatielcorticosteroïden kunnen voorkomen, met name bij hoge doses die langdurig worden voorgeschreven. De kans dat deze effecten optreden is veel kleiner dan met orale corticosteroïden en de effecten kunnen variëren per patiënt en tussen verschillende corticosteroidpreparaten.

Mogelijke systemische effecten zijn onder meer het syndroom van Cushing, Cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, groeiachterstand bij kinderen en adolescenten, afname van de minerale botdichtheid, cataract (staar), glaucoom en, in meer zeldzame gevallen, een reeks psychologische of gedragseffecten, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (vooral bij kinderen). Het is daarom belangrijk dat de dosis van het inhalatielcorticosteroid geleidelijk wordt aangepast tot de laagste dosis waarbij effectieve controle van astma wordt behouden.

Gezichtsstoornissen kunnen gemeld worden bij systemisch en topisch (inclusief intranasaal, geïnhaled en intraoculair) gebruik van

corticosteroïden. Er moet overwogen worden om patiënten met symptomen zoals wazig zien of andere gezichtsstoornissen door te verwijzen naar een oogarts voor evaluatie van mogelijke oorzaken van gezichtsstoornissen, waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR), die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met longtuberculose of bij patiënten met chronische of onbehandelde infecties.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd met indacaterol/glycopyrronium/mometasonfuroaat. Informatie over mogelijke interacties is gebaseerd op mogelijke interacties van de afzonderlijke monotherapiebestanddelen.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen

Net als andere geneesmiddelen die een bèta₂-adrenerge agonist bevatten, moet dit geneesmiddel met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met monoamino-oxidaseremmers, tricyclische antidepressiva of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, aangezien een eventueel effect van deze middelen op het QT-interval kan worden versterkt. Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, kunnen het risico op ventriculaire aritmie verhogen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Hypokaliëmische behandeling

Gelijktijdige hypokaliëmische behandeling met methylxanthinederivaten, steroïden of niet-kaliumsparende diuretica kan het mogelijke hypokaliëmische effect van bèta₂-adrenerge agonisten versterken (zie rubriek 4.4).

Bèta-adrenerge blokkers

Bèta-adrenerge blokkers kunnen het effect van bèta₂-adrenerge agonisten verzwakken of tegengaan. Daarom dient dit geneesmiddel niet samen met bèta-adrenerge blokkers te worden gegeven tenzij er noodzakelijke redenen zijn voor het gebruik ervan. Indien vereist, gaat de voorkeur uit naar cardioselectieve bèta-adrenerge blokkers, hoewel deze met de nodige voorzichtigheid dienen te worden gebruikt.

Interactie met remmers van CYP3A4 en P-glycoproteïne

Remming van CYP3A4 en P-glycoproteïne (P-gp) heeft geen impact op de veiligheid van therapeutische doses Enerzair Breezhaler.

Remming van CYP3A4 en P-gp, die de belangrijkste bijdrage leveren aan de klaring van indacaterol, of remming van CYP3A4, die de belangrijkste bijdrage levert aan de klaring van mometasonfuroaat, geeft maximaal een verdubbeling van de systemische blootstelling aan indacaterol of mometasonfuroaat.

Vanwege de zeer lage plasmaconcentratie die na het inhaleren van de dosis wordt bereikt, zijn klinisch significante interacties met mometasonfuroaat onwaarschijnlijk. Er bestaat echter een mogelijkheid van verhoogde systemische blootstelling aan mometasonfuroaat in geval van gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, nelfinavir, ritonavir, cobicistat).

Cimetidine of andere remmers van organische-kationentransport

In een klinische studie bij gezonde vrijwilligers verhoogde cimetidine, een remmer van het organische-kationentransport dat waarschijnlijk bijdraagt aan de renale excretie van glycopyrronium, de totale blootstelling (AUC) aan glycopyrronium met 22% en verlaagde het de renale klaring met 23%. Gezien de orde van grootte van deze veranderingen is geen klinisch relevante geneesmiddelinteractie te verwachten als glycopyrronium tegelijk wordt toegediend met cimetidine of andere remmers van het organische-kationentransport.

Andere langwerkende muscarinereceptorantagonisten en langwerkende bèta₂-adrenerge agonisten

Gelijktijdige toediening van dit geneesmiddel met andere geneesmiddelen die langwerkende muscarinereceptorantagonisten of langwerkende bèta₂-adrenerge agonisten bevatten, is niet onderzocht en wordt niet aanbevolen aangezien het bijwerkingen kan versterken (zie rubriek 4.8 en 4.9).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Enerzair Breezhaler of de afzonderlijke bestanddelen ervan (indacaterol, glycopyrronium en mometasonfuroaat) bij zwangere vrouwen om te kunnen bepalen of er een risico bestaat.

Indacaterol en glycopyrronium waren niet teratogeen bij ratten en konijnen na respectievelijk subcutane toediening of toediening via inhalatie (zie rubriek 5.3). Bij dieronderzoek naar reproductietoxiciteit bij drachtige muizen, ratten en konijnen, veroorzaakte mometasonfuroaat een verhoogd aantal foetale misvormingen en een verlaagde foetale overleving en groei.

Net als andere geneesmiddelen die bèta₂-adrenerge agonisten bevatten, kan indacaterol de bevalling remmen door een relaxerend effect op het gladde spierweefsel van de baarmoeder.

Dit geneesmiddel mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het verwachte voordeel voor de patiënt opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Er is geen informatie over de aanwezigheid van indacaterol, glycopyrronium of mometasonfuroaat in moedermelk bij de mens, over de effecten op een zuigeling die borstvoeding krijgt of over de effecten op de melkproductie. Andere inhalatiecorticosteroiden die vergelijkbaar zijn met mometasonfuroaat worden bij de mens in de moedermelk uitgescheiden. Indacaterol, glycopyrronium en mometasonfuroaat zijn aangetroffen in de melk van zogende ratten. Na intraveneuze toediening waren de concentraties glycopyrronium in de melk van zogende ratten tot 10 maal hoger dan in het bloed van het moederdier.

Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Reproductiestudies en andere gegevens bij dieren wezen niet op zorg over de vruchtbaarheid bij mannetjes of vrouwtjes.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enerzair Breezhaler heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen gedurende 52 weken waren astma (exacerbatie) (41,8%), nasofaryngitis (10,9%), bovenste luchtweginfectie (5,6%) en hoofdpijn (4,2%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen staan vermeld volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen (tabel 1). De frequentie van de bijwerkingen is gebaseerd op de IRIDIUM-studie. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt op basis van frequentie met de meest voorkomende eerst. Binnen elke frequentie categorie zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Daarnaast is de overeenkomstige frequentie categorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende internationale afspraak (CIOMS III): zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie-categorie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	Zeer vaak
	Bovenste luchtweginfectie	Vaak
	Candidiasis*1	Vaak
	Urineweginfectie*2	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid*3	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie*4	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn*5	Vaak
Oogaandoeningen	Cataract	Soms
Hartaandoeningen	Tachycardie*6	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Astma (exacerbatie)	Zeer vaak
	Orofaryngeale pijn*7	Vaak
	Hoesten	Vaak
	Dysfonie	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Gastro-enteritis*8	Vaak
	Droge mond*9	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag (rash)*10	Soms
	Pruritus*11	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Musculoskeletale pijn*12	Vaak
	Spierspasmen	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Dysurie	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Vaak

* Geeft groepering van voorkeurstermen (PT's) aan:

1 Orale candidiasis, orofaryngeale candidiasis.

2 Asymptomatische bacteriurie, bacteriurie, cystitis, urethritis, urineweginfectie, virale urineweginfectie.

3 Geneesmiddeleneruptie, geneesmiddelenovergevoeligheid, overgevoeligheid, rash, rash pruritus, urticaria.

4 Bloedglucose verhoogd, hyperglykemie.

5 Hoofdpijn, spanningshoofdpijn.

6 Sinustachycardie, supraventriculaire tachycardie, tachycardie.

7 Odyndofagie, orofaryngeaal ongemak, orofaryngeale pijn, keelirritatie.

8 Chronische gastritis, enteritis, gastritis, gastro-enteritis, maag-darmonsteking

9 Droge mond, droge keel.

10 Geneesmiddeleneruptie, rash, rash papulair, rash pruritus.

11 Oogpruritus, pruritus, genitale pruritus.

12 Ruggpijn, musculoskeletale pijn van borst, musculoskeletale pijn, myalgie, nekpijn.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

4.9 Overdosering

In gevallen van vermoedelijke overdosering moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen en symptomatische behandeling worden gestart.

Een overdosering zal waarschijnlijk klachten, symptomen of bijwerkingen veroorzaken die verband houden met de farmacologische werking van de individuele bestanddelen (bijv. tachycardie, tremor, palpitations, hoofdpijn, nausea, braken, zich suf voelen, ventriculaire aritmieën, metabole acidose, hypokaliëmie, hyperglykemie, verhoogde intra-oculaire druk [die pijn, visusstoornissen of rood worden van het oog veroorzaakt], constipatie of plasproblemen, onderdrukking van de werking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras).

Het gebruik van cardioselectieve bètablokkers kan voor de behandeling van bèta₂-adrenerge effecten worden overwogen, maar dit mag alleen onder supervisie van een arts en met uiterste voorzichtigheid plaatsvinden, aangezien het gebruik van bèta₂-adrenerge blokkers bronchospasme kan opwekken. In ernstige gevallen moeten patiënten in het ziekenhuis worden opgenomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, adrenergica in combinatie met anticholinergica incl. drievoudige combinaties met corticosteroiden, ATC-code: R03AL12

Werkingsmechanisme

Dit geneesmiddel is een combinatie van indacaterol, een langwerkende bèta₂-adrenerge agonist (LABA), glycopyrronium, een langwerkende muscarinereceptorantagonist (LAMA) en mometasonfuroaat, een synthetisch inhalatiecorticosteroid (ICS).

Indacaterol

De farmacologische effecten van bèta₂-adrenoceptoragonisten, waaronder indacaterol, zijn ten minste voor een deel toe te schrijven aan verhoogde spiegels van cyclisch 3',5'-adenosinemonofosfaat (cyclisch AMP), die relaxatie van bronchiale gladde spieren veroorzaken.

Bij inhalatie werkt indacaterol lokaal in de longen als een bronchodilatator. Indacaterol is een partiële agonist op de humane bèta₂-adrenerge receptor met nanomolaire potentie. In een geïsoleerde humane bronchus heeft indacaterol een snel intredende werking en een langdurige werking.

Hoewel bèta₂-adrenerge receptoren de voornaamste adrenerge receptoren zijn in bronchiaal glad spierweefsel en bèta₁-receptoren de voornaamste receptoren in het menselijke hart, zijn er ook bèta₂-adrenerge receptoren in het menselijke hart, die 10-50% van de totale adrenerge receptoren uitmaken.

Glycopyrronium

Glycopyrronium blokkeert de bronchusvernauwende werking van acetylcholine op de gladde spiercellen van de luchtwegen en verwijdt zo de luchtwegen. Glycopyrroniumbromide is een muscarinereceptorantagonist met een hoge affiniteit. In studies naar bindingscompetitie liet het een 4 tot 5 maal hogere selectiviteit voor de humane M3- en M1-receptoren zien ten opzichte van de humane M2-receptor. Het heeft een snel intredende werking, zoals aangetoond door waargenomen kinetische parameters op het gebied van receptorassociatie/-dissociatie en door het intreden van de werking na inhalatie in klinische studies. De lange werkingsduur kan deels worden toegeschreven aan aanhoudende geneesmiddelconcentraties in de longen, zoals weerspiegeld door de langere terminale eliminatiehalfwaardetijd van glycopyrronium na inhalatie via de inhalator in tegenstelling tot de halfwaardetijd na intraveneuze toediening (zie rubriek 5.2).

Mometasonfuroaat

Mometasonfuroaat is een synthetisch corticosteroid met hoge affiniteit voor glucocorticoïdreceptoren en met lokale anti-inflammatoire eigenschappen. *In vitro* remt mometasonfuroaat de afgifte van leukotriënen door leukocyten van allergische patiënten. In celkweken vertoonde mometasonfuroaat een hoge potentie in het remmen van de synthese en afgifte van IL-1, IL-5, IL-6 en TNF-alfa. Het is tevens een krachtige remmer van de productie van leukotriënen en van de productie van de Th2-cytokinen IL-4 en IL-5 door humane CD4⁺-T-cellen.

Farmacodynamische effecten

Het farmacodynamische responsprofiel van dit geneesmiddel kenmerkt zich door een snel, binnen 5 minuten na toediening, intredende werking en een aanhoudend effect gedurende het gehele doseerinterval van 24 uur.

Het farmacodynamisch responsprofiel wordt verder gekenmerkt door een verhoging van de gemiddelde piekwaarde van het geforceerd expiratoir volume in de eerste seconde (FEV₁) van 172 ml na indacaterol/glycopyrronium/mometasonfuroaat 114 microgram/46 microgram/136 microgram eenmaal daags, in vergelijking met salmeterol/fluticason 50 microgram/500 microgram tweemaal daags.

Er werd geen tachyfylixie ten aanzien van de longfunctievoordelen van Enerzair Breezhaler waargenomen in de tijd.

QTc-interval

Het effect van dit geneesmiddel op het QTc-interval is niet onderzocht in een grondige QT (TQT)-studie. Van mometasonfuroaat is niet bekend dat het QTc-verlengende eigenschappen heeft.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Vergelijking van Enerzair Breezhaler met vaste combinaties van LABA/ICS

De veiligheid en werkzaamheid van Enerzair Breezhaler bij volwassen patiënten met persisterend astma werden onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III-studie (IRIDIUM). De IRIDIUM-studie was een 52 weken durende studie naar Enerzair Breezhaler 114 microgram/46 microgram/68 microgram eenmaal daags (N=620) en 114 microgram/46 microgram/136 microgram eenmaal daags (N=619) in vergelijking met respectievelijk indacaterol/mometasonfuroaat 125 microgram/127,5 microgram eenmaal daags (N=617) en 125 microgram/260 microgram eenmaal daags (N=618). Een derde actieve controle-arm omvatte proefpersonen behandeld met salmeterol/fluticasonpropionaat 50 microgram/500 microgram tweemaal daags (N=618). Alle proefpersonen moesten astmasymptomen hebben (astmacontrole-vragenlijst [ACQ-7]-score $\geq 1,5$) en een onderhoudstherapie voor astma gebruiken met een medium of hoge dosis synthetisch inhalatiocorticosteroid (ICS) en LABA-combinatietherapie gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan de inclusie in de studie. De gemiddelde leeftijd was 52,2 jaar. Bij de screening meldde 99,9% van de patiënten een exacerbatie te hebben doorgemaakt in het voorgaande jaar. Bij inclusie in de studie waren de vaakst gemelde astmamedicaties een medium dosis ICS in combinatie met een LABA (62,6%) en een hoge dosis ICS in combinatie met een LABA (36,7%).

Het primaire doel van de studie was het aantonen van superioriteit van ofwel Enerzair Breezhaler 114 microgram/46 microgram/68 microgram eenmaal daags ten opzichte van indacaterol/mometasonfuroaat 125 microgram/127,5 microgram eenmaal daags ofwel Enerzair Breezhaler 114 microgram/46 microgram/136 microgram eenmaal daags ten opzichte van indacaterol/mometasonfuroaat 125 microgram/260 microgram eenmaal daags in dal- FEV_1 in week 26.

In week 26 liet Enerzair Breezhaler 114 microgram/46 microgram/136 microgram eenmaal daags statistisch significante verbeteringen zien in dal- FEV_1 vergeleken met indacaterol/mometasonfuroaat in overeenkomende dosis. Ook werden klinisch betekenisvolle verbeteringen in de longfunctie (verandering ten opzichte van dal- FEV_1 bij baseline in week 26, expiratoire piekstroom in de ochtend en avond) waargenomen vergeleken met salmeterol/fluticasonpropionaat 50 microgram/500 microgram tweemaal daags. De bevindingen in week 52 waren consistent met week 26 (zie tabel 2).

Alle behandelingsgroepen vertoonden in week 26 klinisch relevante verbeteringen in ACQ-7 ten opzichte van baseline, maar er werden geen statistisch significante verschillen tussen de groepen waargenomen. De gemiddelde verandering in ACQ-7-score ten opzichte van baseline in week 26 (belangrijk secundair eindpunt) en in week 52 was ongeveer -1 voor alle behandelingsgroepen. De ACQ-7-responderpercentages (gedefinieerd als een verandering/afname in score van $\geq 0,5$) op verschillende tijdpunten zijn opgenomen in tabel 2.

Exacerbaties waren een secundair eindpunt (geen deel van de bevestigende teststrategie). Enerzair Breezhaler 114 microgram/46 microgram/136 microgram eenmaal daags liet een vermindering zien van het jaarlijks aantal exacerbaties in vergelijking met salmeterol/fluticasonpropionaat 50 microgram/500 microgram tweemaal daags en indacaterol/mometasonfuroaat 125 microgram/260 microgram eenmaal daags (zie tabel 2).

De resultaten voor de klinisch meest relevante eindpunten zijn uiteengezet in tabel 2.

Tabel 2 Resultaten van primaire en secundaire eindpunten in IRIDIUM-studie in week 26 en 52

Eindpunt	Tijdpunt/Duur	Enerzair Breezhaler ¹ t.o.v. IND/MF ²	Enerzair Breezhaler ¹ t.o.v. SAL/FP ³
Longfunctie			
<i>Dal-$FEV_1$⁴</i>			
Behandelingsverschil P-waarde (95%-BI)	Week 26 (primair eindpunt)	65 ml <0,001 (31, 99)	119 ml <0,001 (85, 154)
	Week 52	86 ml <0,001 (51, 120)	145 ml <0,001 (111, 180)
<i>Gemiddelde expiratoire piekstroom (PEF), ochtend</i>			
Behandelingsverschil (95%-BI)	Week 52*	18,7 l/min (13,4; 24,1)	34,8 l/min (29,5; 40,1)
<i>Gemiddelde expiratoire piekstroom (PEF), avond</i>			
Behandelingsverschil (95%-BI)	Week 52*	17,5 l/min (12,3; 22,8)	29,5 l/min (24,2; 34,7)
Symptomen			
<i>ACQ-responders (percentage patiënten dat minimaal klinisch belangrijk verschil (MCID) t.o.v. baseline bereikt, met ACQ $\geq 0,5$)</i>			
Percentage	Week 4	66% t.o.v. 63%	66% t.o.v. 53%

Odds ratio (95%-BI)		1,21 (0,94; 1,54)	1,72 (1,35; 2,20)
Percentage	Week 12	68% t.o.v. 67%	68% t.o.v. 61%
Odds ratio (95%-BI)		1,11 (0,86; 1,42)	1,35 (1,05; 1,73)
Percentage	Week 26	71% t.o.v. 74%	71% t.o.v. 67%
Odds ratio (95%-BI)		0,92 (0,70; 1,20)	1,21 (0,93; 1,57)
Percentage	Week 52	79% t.o.v. 78%	79% t.o.v. 73%
Odds ratio (95%-BI)		1,10 (0,83; 1,47)	1,41 (1,06; 1,86)
Aantal astma-exacerbaties berekend op jaarbasis			
<i>Matige of ernstige exacerbaties</i>			
AR	Week 52	0,46 t.o.v. 0,54	0,46 t.o.v. 0,72
RR** (95%-BI)	Week 52	0,85 (0,68; 1,04)	0,64 (0,52; 0,78)
<i>Ernstige exacerbaties</i>			
AR	Week 52	0,26 t.o.v. 0,33	0,26 t.o.v. 0,45
RR** (95%-BI)	Week 52	0,78 (0,61; 1,00)	0,58 (0,45; 0,73)
<p>* Gemiddelde waarde voor de behandelingsduur. ** RR<1,00 in het voordeel van indacaterol/glycopyrronium/mometasonfuroaat. 1 Enerzair Breezhaler 114 microgram/46 microgram/136 microgram 1dd. 2 IND/MF: indacaterol/mometasonfuroaat hoge dosis: 125 microgram/260 microgram 1dd. Mometasonfuroaat 136 microgram in Enerzair Breezhaler is vergelijkbaar met mometasonfuroaat 260 microgram in indacaterol/mometasonfuroaat. 3 SAL/FP: salmeterol/fluticasonpropionaat, hoge dosis: 50 microgram/500 microgram 2dd (volumedosis). 4 Dal-FEV₁: het gemiddelde van de twee FEV₁-waarden gemeten op 23 uur 15 min en 23 uur 45 min na de avonddosis. Primair eindpunt (dal-FEV₁ in week 26) en belangrijk secundair eindpunt (ACQ-7-score in week 26) maakten deel uit van de bevestigende teststrategie en werden dus gecontroleerd op multipliciteit. Alle andere eindpunten maakten geen deel uit van de bevestigende teststrategie. RR = rate ratio (relatief risico), AR = annualised rate (aantal berekend op jaarbasis) 1dd = eenmaal daags, 2dd = tweemaal daags</p>			

Vergelijking van Enerzair Breezhaler met de gelijktijdige open-label toediening van salmeterol/fluticason + tiotropium

Een gerandomiseerde, deels geblindeerde, met actieve behandeling gecontroleerde, non-inferioriteitsstudie (ARGON) die Enerzair Breezhaler 114 microgram/46 microgram/136 microgram eenmaal daags (N=476) en 114 microgram/46 microgram/68 microgram eenmaal daags (N=474) vergeleek met de gelijktijdige toediening van salmeterol/fluticasonpropionaat 50 microgram/500 microgram tweemaal daags + tiotropium 5 microgram eenmaal daags (N=475) gedurende 24 weken behandeling, werd uitgevoerd.

Enerzair Breezhaler vertoonde non-inferioriteit ten opzichte van salmeterol/fluticason + tiotropium voor het primaire eindpunt (verandering ten opzichte van baseline voor de Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ-S, een vragenlijst gericht op het bepalen van astma-gerelateerde kwaliteit van leven), bij eerder symptomatische patiënten behandeld met een ICS en een LABA, met een verschil van 0,073 (eenzijdige lagere 97,5%-betrouwbaarheidsgrens: -0.027).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Enerzair Breezhaler in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met astma (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na inhalatie van Enerzair Breezhaler was de mediane tijd tot het bereiken van piekplasmaconcentraties van indacaterol, glycopyrronium en mometasonfuroaat respectievelijk ongeveer 15 minuten, 5 minuten en 1 uur.

Gebaseerd op de prestatiegegevens *in vitro* wordt verwacht dat de dosis van elk monotherapiebestanddeel dat in de long wordt afgegeven vergelijkbaar is voor de combinatie indacaterol/glycopyrronium/mometasonfuroaat en de monotherapieproducten. De "steady state"-plasmablootstelling aan indacaterol, glycopyrronium en mometasonfuroaat na inhalatie van de combinatie was vergelijkbaar met de systemische blootstelling na inhalatie van indacaterol/maleaat, glycopyrronium of mometasonfuroaat als monotherapieproducten.

Na inhalatie van de combinatie werd de absolute biologische beschikbaarheid geschat op ongeveer 45% voor indacaterol, 40% voor glycopyrronium en minder dan 10% voor mometasonfuroaat.

Indacaterol

De concentraties van indacaterol namen toe met herhaalde eenmaaldaagse toediening. "Steady state" werd bereikt binnen 12 tot 14 dagen. De gemiddelde accumulatieverhouding van indacaterol, d.w.z. AUC tijdens het doseringsinterval van 24 uur, op dag 14 ten opzichte van dag 1, was in het bereik van 2,9 tot 3,8 voor eenmaal daags geïnhaleerde doses tussen 60 en 480 microgram (afgeleverde dosis). Systemische blootstelling is het resultaat van een combinatie van pulmonale en gastro-intestinale absorptie; ongeveer 75% van de systemische blootstelling was het resultaat van pulmonale absorptie en ongeveer 25% van gastro-intestinale absorptie.

Glycopyrronium

Ongeveer 90% van de systemische blootstelling na inhalatie is toe te schrijven aan pulmonale absorptie en 10% aan gastro-intestinale absorptie. De absolute biologische beschikbaarheid van oraal toegediend glycopyrronium werd geschat op ongeveer 5%.

Mometasonfuroaat

De concentraties van mometasonfuroaat namen toe met herhaalde eenmaaldaagse toediening via de Breezhaler-inhalator. "Steady state" werd bereikt na 12 dagen. De gemiddelde accumulatieverhouding van mometasonfuroaat, d.w.z. AUC tijdens het doseringsinterval van 24 uur, op dag 14 ten opzichte van dag 1, was in het bereik van 1,28 tot 1,40 voor eenmaaldaags geïnhaleerde doses tussen 68 en 136 microgram als onderdeel van de indacaterol/glycopyrronium/mometasonfuroaat combinatie.

Na orale toediening van mometasonfuroaat werd de absolute orale systemische biologische beschikbaarheid van mometasonfuroaat geschat als zeer laag (<2%).

Distributie

Indacaterol

Na intraveneuze infusie was het distributievolume (V_z) van indacaterol 2.361 tot 2.557 liter, hetgeen duidt op een uitgebreide distributie. De humane serum- en plasma- eiwitbindingen *in vitro* waren respectievelijk 94,1 tot 95,3% en 95,1 tot 96,2%.

Glycopyrronium

Na intraveneuze toediening was het distributievolume bij "steady state" (V_{ss}) van glycopyrronium 83 liter en het distributievolume in de terminale fase (V_z) was 376 liter. Het schijnbare distributievolume in de terminale fase na inhalatie (V_{zF}) was 7.310 liter, wat de veel tragere eliminatie weerspiegelt na inhalatie. De humane plasma- eiwitbinding van glycopyrronium *in vitro* bedroeg 38% tot 41% bij concentraties van 1 tot 10 ng/ml. Deze concentraties waren ten minste 6 maal hoger dan de "steady state" gemiddelde piekniveaus die werden bereikt in plasma bij een doseringsschema van 44 microgram eenmaal daags.

Mometasonfuroaat

Na intraveneuze bolustoediening is het V_d 332 liter. De *in-vitro*-eiwitbinding van mometasonfuroaat is hoog, 98% tot 99% in een concentratiebereik van 5 tot 500 ng/ml.

Biotransformatie

Indacaterol

Na orale toediening van radioactief gelabeld indacaterol in een ADME- (absorptie, distributie, metabolisme, excretie) studie bij de mens, was onveranderd indacaterol het belangrijkste bestanddeel in serum en nam dit ongeveer een derde van de totale geneesmiddelgerelateerde AUC over 24 uur voor zijn rekening. De meest prominente metaboliet in serum was een gehydroxyleerd derivaat. Andere prominente metabolieten waren fenol-O-glucuroniden van indacaterol en gehydroxyleerd indacaterol. Andere geïdentificeerde metabolieten waren een diastereomeer van het gehydroxyleerde derivaat, een N-glucuronide van indacaterol, en C- en N-gedealkyleerde producten.

In-vitro-studies gaven aan dat UGT1A1 de enige UGT-isovorm was die indacaterol metaboliseerde tot de fenol-O-glucuronide. De oxidatieve metabolieten werden gevonden in incubaties met recombinant CYP1A1, CYP2D6 en CYP3A4. Vastgesteld is dat CYP3A4 het voornaamste isoenzym is dat verantwoordelijk is voor de hydroxylering van indacaterol. *In-vitro*-studies wezen verder uit dat indacaterol een substraat met lage affiniteit is voor de effluxpomp P-gp.

In vitro levert de UGT1A1-isovorm een belangrijke bijdrage aan de metabole klaring van indacaterol. In een klinische studie bij populaties met verschillende UGT1A1-genotypen is echter aangetoond dat systemische blootstelling aan indacaterol niet significant wordt beïnvloed door het UGT1A1-genotype.

Glycopyrronium

In *in-vitro*-studies van het metabolisme waren de metabole routes van glycopyrroniumbromide vergelijkbaar bij dieren en mensen. Er werden geen voor de mens specifieke metabolieten gevonden. Er werd hydroxylering gezien die leidde tot diverse mono- en dihydroxylmetabolieten en directe hydrolyse die leidde tot de vorming van een carboxylzuurderivaat (M9).

Uit *in-vitro*-studies bleek dat meerdere CYP-iso-enzymen bijdragen aan de oxidatieve biotransformatie van glycopyrronium. De hydrolyse tot M9 wordt waarschijnlijk gekatalyseerd door leden van de cholinesterase-familie.

Na inhalatie was de systemische blootstelling aan M9 gemiddeld in dezelfde orde van grootte als de blootstelling aan het oorspronkelijke geneesmiddel. Aangezien *in-vitro*-studies geen metabolisme in de longen aantoonde en M9 van ondergeschikt belang was in de circulatie (ongeveer 4% van de C_{max} en AUC van het oorspronkelijke geneesmiddel) na intraveneuze toediening, wordt aangenomen dat M9 ontstaat uit de ingeslikte dosisfractie van oraal geïnhaleerd glycopyrroniumbromide door pre-systemische hydrolyse en/of via first-pass-metabolisme. Na inhalatie alsook na intraveneuze toediening werden slechts minimale hoeveelheden M9 gevonden in de urine (d.w.z. $\leq 0,5\%$ van de dosis). Na herhaalde inhalatie werden bij de mens glucuronide- en/of sulfaatconjugaten van glycopyrronium in de urine gevonden, goed voor ongeveer 3% van de dosis.

In-vitro-studies naar remming toonden aan dat glycopyrroniumbromide geen relevante remming veroorzaakt van CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4/5, de effluxtransportereiwitten MDR1, MRP2 en MXR en de opnametransportereiwitten

OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 of OCT2. *In-vitro*-enzyminductiestudies lieten geen klinisch relevant inducerend effect van glycopyrroniumbromide zien op de geteste cytochroom P450-iso-enzymen, noch op UGT1A1 en de transportereiwitten MDR1 en MRP2.

Mometasonfuroaat

Het gedeelte van een geïnhalerde mometasonfuroaatdosis dat wordt ingeslikt en geabsorbeerd in het maag-darmkanaal, ondergaat een uitgebreid metabolisme tot meerdere metabolieten. In plasma zijn geen belangrijke metabolieten detecteerbaar. In humane levermicrosomen wordt mometasonfuroaat gemetaboliseerd door CYP3A4.

Eliminatie

Indacaterol

In klinische studies waarbij ook urine werd verzameld, was de hoeveelheid indacaterol die onveranderd via de urine werd uitgescheiden in het algemeen minder dan 2% van de dosis. De renale klaring van indacaterol was gemiddeld tussen 0,46 en 1,20 liter/uur. Het is duidelijk dat de renale klaring een geringe rol speelt (ongeveer 2 tot 6% van de systemische klaring) in de eliminatie van systemisch beschikbare indacaterol, in vergelijking met de serumklaring van indacaterol van 18,8 tot 23,3 liter/uur.

In een ADME-studie bij de mens waarin indacaterol oraal werd toegediend, was excretie via de fecale route dominant ten opzichte van de urinaire route. Indacaterol werd in humane feces voornamelijk uitgescheiden als onveranderde oorspronkelijke stof (54% van de dosis) en in mindere mate als gehydroxyeerde indacaterolmetabolieten (23% van de dosis). De massabalans was volledig, waarbij $\geq 90\%$ van de dosis werd teruggevonden in de excreta.

De serumconcentraties van indacaterol namen af op multifasische wijze met een gemiddelde terminale halfwaardetijd variërend van 45,5 tot 126 uur. De effectieve halfwaardetijd, berekend uit de accumulatie van indacaterol na herhaalde toediening, varieerde van 40 tot 52 uur, hetgeen consistent is met de waargenomen tijd tot "steady state" van ongeveer 12-14 dagen.

Glycopyrronium

Na intraveneuze toediening van [³H]-gelabeld glycopyrroniumbromide aan mensen was de gemiddelde urinaire excretie van de radioactiviteit in 48 uur 85% van de dosis. In de gal werd nog eens 5% van de dosis gevonden. Derhalve was de massabalans bijna volledig.

Renale eliminatie van het oorspronkelijk geneesmiddel is goed voor ongeveer 60 tot 70% van de totale klaring van systemisch beschikbaar glycopyrronium, terwijl niet-renale klaringen goed zijn voor ongeveer 30 tot 40%. De biliaire klaring draagt bij aan de niet-renale klaring, maar de niet-renale klaring zou grotendeels toe te schrijven zijn aan metabolisme.

De gemiddelde renale klaring van glycopyrronium lag tussen de 17,4 en 24,4 liter/uur. Actieve tubulaire secretie draagt bij aan de renale eliminatie van glycopyrronium. Tot 20% van de dosis werd in de urine teruggevonden als oorspronkelijk geneesmiddel.

De plasmaconcentraties van glycopyrronium daalden op multifasische wijze. De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd was veel langer na inhalatie (33 tot 57 uur) dan na intraveneuze (6,2 uur) en orale (2,8 uur) toediening. Het eliminatiepatroon wijst op een aanhoudende absorptie in de longen en/of opname van glycopyrronium in de systemische circulatie na 24 uur en langer na inhalatie.

Mometasonfuroaat

Na intraveneuze bolustoediening heeft mometasonfuroaat een terminale eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$) van ongeveer 4,5 uur. Een radioactief gelabeld, oraal geïnhalerde dosis wordt voornamelijk uitgescheiden in de feces (74%) en, in mindere mate, in de urine (8%).

Interacties

Gelijktijdige toediening van oraal geïnhalerd indacaterol, glycopyrronium en mometasonfuroaat onder "steady state" omstandigheden had geen invloed op de farmacokinetiek van een van de werkzame stoffen.

Speciale populaties

Een farmacokinetische populatieanalyse van gegevens van astmapatiënten na inhalatie van Enerzair Breezhaler gaf aan dat leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht, rookgedrag, geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) bij baseline en baseline-FEV₁ geen significant effect hadden op de systemische blootstelling aan indacaterol, glycopyrronium of mometasonfuroaat.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Het effect van nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van indacaterol, glycopyrronium en mometasonfuroaat is niet onderzocht in specifieke studies met Enerzair Breezhaler. In een farmacokinetische populatieanalyse was de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) geen statistisch significante covariaat voor de systemische blootstelling aan indacaterol, glycopyrronium en mometasonfuroaat na toediening van Enerzair Breezhaler bij patiënten met astma.

Vanwege de zeer lage bijdrage van de urinaire route aan de totale eliminatie van indacaterol en mometasonfuroaat uit het lichaam zijn de effecten van een nierfunctiestoornis op de systemische blootstelling niet onderzocht (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Een nierfunctiestoornis heeft invloed op de systemische blootstelling aan glycopyrronium toegediend als monotherapie. Een matige gemiddelde stijging van de totale systemische blootstelling (AUC_{last}) met een factor tot 1,4 werd gezien bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis en met een factor tot 2,2 bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en nierziekte in het eindstadium. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse van glycopyrronium bij astmapatiënten na toediening van Enerzair Breezhaler steeg de $AUC_{0-24 \text{ uur}}$ met 27% of daalde met 19% voor patiënten met een absolute GFR van respectievelijk 58 of 143 ml/min vergeleken met een patiënt met een absolute GFR van 93 ml/min. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse van glycopyrronium bij patiënten met chronisch obstructieve longziekte die een lichte of matige nierfunctiestoornis hebben (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²), kan glycopyrronium worden gebruikt in de aanbevolen dosering.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Het effect van een leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van indacaterol, glycopyrronium en mometasonfuroaat is niet onderzocht bij proefpersonen met een leverfunctiestoornis na toediening van Enerzair Breezhaler. Wel zijn er studies uitgevoerd met de monotherapiebestanddelen indacaterol en mometasonfuroaat (zie rubriek 4.2).

Indacaterol

Patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis hadden geen relevante veranderingen in C_{max} of AUC van indacaterol, noch verschilde de eiwitbinding tussen personen met een lichte of matige leverfunctiestoornis en hun gezonde controles. Er zijn geen studies uitgevoerd bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis.

Glycopyrronium

Er zijn geen klinische studies bij patiënten met een leverfunctiestoornis uitgevoerd. Glycopyrronium wordt voornamelijk door renale excretie uit de systemische bloedsomloop geklaard. Een stoornis van het levermetabolisme van glycopyrronium zal naar verwachting niet resulteren in een klinisch relevante toename van de systemische blootstelling.

Mometasonfuroaat

Een studie naar de toediening van een enkelvoudige geïnhaleerde dosis van 400 microgram mometasonfuroaat via een droogpoederinhalator aan proefpersonen met een lichte (n=4), matige (n=4) en ernstige (n=4) leverfunctiestoornis gaf als resultaat dat maar 1 of 2 proefpersonen in elke groep detecteerbare piekplasmaconcentraties mometasonfuroaat hadden (variërend van 50 tot 105 pcg/ml). De waargenomen piekplasmaconcentraties lijken toe te nemen met de ernst van de leverfunctiestoornis; er waren echter maar weinig detecteerbare concentraties (de onderste bepalingsgrens van de test bedroeg 50 pcg/ml).

Andere speciale populaties

Er waren geen grote verschillen in de totale systemische blootstelling (AUC) voor indacaterol, glycopyrronium of mometasonfuroaat tussen Japanse en blanke proefpersonen. Er zijn onvoldoende farmacokinetische gegevens beschikbaar van andere etnische groepen of rassen. De totale systemische blootstelling (AUC) voor glycopyrronium kan tot 1,8 maal hoger zijn bij astmapatiënten met een laag lichaamsgewicht (35 kg) en tot 2,5 maal hoger bij astmapatiënten met een laag lichaamsgewicht (35 kg) en een lage absolute GFR (45 ml/min).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen dierstudie uitgevoerd met de combinatie van indacaterol, glycopyrronium en mometasonfuroaat. De niet-klinische beoordelingen van elke monotherapie en van de combinatieproducten indacaterol/mometason en indacaterol/glycopyrronium zijn hieronder uiteengezet:

Indacaterol

Effecten op het cardiovasculaire systeem die toe te schrijven zijn aan de bèta₂-agonistische eigenschappen van indacaterol omvatten tachycardie, aritmieën en myocardiale laesies bij honden. Lichte irritatie van de neusholte en larynx werd gezien bij knaagdieren.

Genotoxiciteitsstudies lieten geen mutageen of clastogeen potentieel zien.

Carcinogeniteit werd beoordeeld in een twee jaar durende studie bij de rat en een zes maanden durende studie bij transgene muizen. Verhoogde incidenties van benigne ovariumleiomyomen en focale hyperplasie van glad spierweefsel in het ovarium bij de rat kwamen overeen met vergelijkbare bevindingen die gemeld zijn voor andere bèta₂-adrenerge agonisten. Er zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniteit gezien bij de muis.

Al deze bevindingen traden op bij blootstellingen die beduidend hoger waren dan de verwachte blootstelling bij de mens.

Na subcutane toediening in een studie bij konijnen konden bijwerkingen van indacaterol met betrekking tot dracht en embryonale/foetale ontwikkeling slechts worden aangetoond bij doses die 500 maal hoger waren dan die bereikt worden na dagelijkse inhalatie van 150 microgram bij de mens (op basis van AUC_{0-24 uur}).

Hoewel indacaterol geen invloed had op de reproductie in het algemeen in een fertiliteitsstudie bij de rat, werd een afname in het aantal drachtige F1-nakomelingen waargenomen in de studie naar peri- en postnatale ontwikkeling bij de rat, bij een blootstelling die 14 maal hoger was dan bij mensen behandeld met indacaterol. Indacaterol was niet embryotoxisch of teratogeen bij ratten of konijnen.

Glycopyrronium

Effecten die konden worden toegeschreven aan de muscarinereceptorantagonistische eigenschappen van glycopyrronium waren een lichte tot matige stijging van de hartslag bij honden, lensopaciteiten bij ratten en reversibele veranderingen geassocieerd met verminderde kliersecreties bij ratten en honden. Bij ratten werden lichte irritatie of adaptieve veranderingen van de luchtwegen gezien. Al deze bevindingen traden op bij blootstellingen die beduidend hoger waren dan de verwachte blootstelling bij de mens.

Bij genotoxiciteitsstudies waren er geen aanwijzingen voor een mutageen of clastogeen potentieel van glycopyrronium. Bij carcinogeniteitsstudies bij transgene muizen met orale toediening en bij ratten met toediening via inhalatie waren er geen aanwijzingen voor carcinogeniteit.

Na inhalatie was glycopyrronium niet teratogeen bij ratten of konijnen. Glycopyrronium en de metabolieten ervan passeerden de placentabarrière bij drachtige muizen, konijnen en honden niet significant. Gepubliceerde gegevens over glycopyrronium bij dieren wijzen niet op problemen ten aanzien van reproductietoxiciteit. De vruchtbaarheid en de pre- en postnatale ontwikkeling werden niet beïnvloed bij ratten.

Mometasonfuroaat

Alle waargenomen effecten zijn kenmerkend voor de klasse van de glucocorticoïden en zijn gerelateerd aan overmatige farmacologische effecten van glucocorticoïden.

Mometasonfuroaat liet geen genotoxische activiteit in een standaardreeks van *in-vitro*- en *in-vivo*-testen zien.

In carcinogeniteitsstudies bij muizen en ratten vertoonde geïnhaleerd mometasonfuroaat geen statistisch significante toename van de incidentie van tumoren.

Net als andere glucocorticoïden is mometasonfuroaat teratogeen bij knaagdieren en konijnen. Waargenomen effecten waren navelbreuk bij ratten, gespleten verhemelte bij muizen en agenesie van de galblaas, navelbreuk en gebogen voorpootjes bij konijnen. Er was tevens sprake van een minder sterke toename van het maternale lichaamsgewicht, effecten op de foetale groei (lager foetaal lichaamsgewicht en/of vertraagde ossificatie) bij ratten, konijnen en muizen, en verminderde overleving van de jongen bij muizen. In studies naar de voortplantingsfunctie zorgde subcutaan mometasonfuroaat bij 15 microgram/kg voor een langere dracht en waren er complicaties bij het werpen, met een vermindering in overleving en lichaamsgewicht van de jongen.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Environmental risk assessment studies hebben aangetoond dat mometason een risico voor het oppervlaktewater kan vormen (zie rubriek 6.6).

Combinatie van indacaterol en glycopyrronium

De bevindingen tijdens de niet-klinische veiligheidsstudies van indacaterol/glycopyrronium kwamen overeen met de bekende farmacologische effecten van indacaterol of glycopyrronium als monotherapiebestanddeel.

Het effect op de hartfrequentie voor indacaterol/glycopyrronium was verhoogd in omvang en duur vergeleken met de veranderingen waargenomen voor elk monotherapiebestanddeel alleen.

Verkorte elektrocardiografische intervallen en verminderde systolische en diastolische bloeddruk waren ook duidelijk. Indacaterol alleen of in de combinatie indacaterol/glycopyrronium toegediend aan honden ging gepaard met een vergelijkbare incidentie van myocardlaesies.

Combinatie van indacaterol en mometasonfuroaat

De bevindingen tijdens de 13 weken durende inhalatietoxiciteitsstudies waren voornamelijk toe te schrijven aan het bestanddeel mometasonfuroaat en waren typische farmacologische effecten van glucocorticoiden. Een verhoogde hartfrequentie geassocieerd aan indacaterol was duidelijk bij honden na toediening van indacaterol/mometasonfuroaat of indacaterol alleen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

Omhuysel van de capsule

Hypromellose
Carrageen
Kaliumchloride
Geel ijzeroxide (E172)
Indigokarmijn (E132)
Gezuiverd water

Drukinkt

Gezuiverd water
Zwart ijzeroxide (E172)
Isopropylalcohol
Propyleenglycol (E1520)
Hypromellose (E464)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De behuizing en het beschermkapje van de inhalator zijn gemaakt van acrylonitril-butadien-styreen, de drukknoppen zijn gemaakt van methylmethacrylaat-acrylonitril-butadien-styreen. Naalden en springveren zijn gemaakt van roestvrij staal.

PA/Alu/PVC//Alu geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis. Elke blisterverpakking bevat 10 harde capsules.

Enkelvoudige verpakking met 10 x 1, 30 x 1 of 90 x 1 harde capsules, samen met 1 inhalator.
Multiverpakking met 150 (15 verpakkingen met 10 x 1) harde capsules en 15 inhalatoren.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

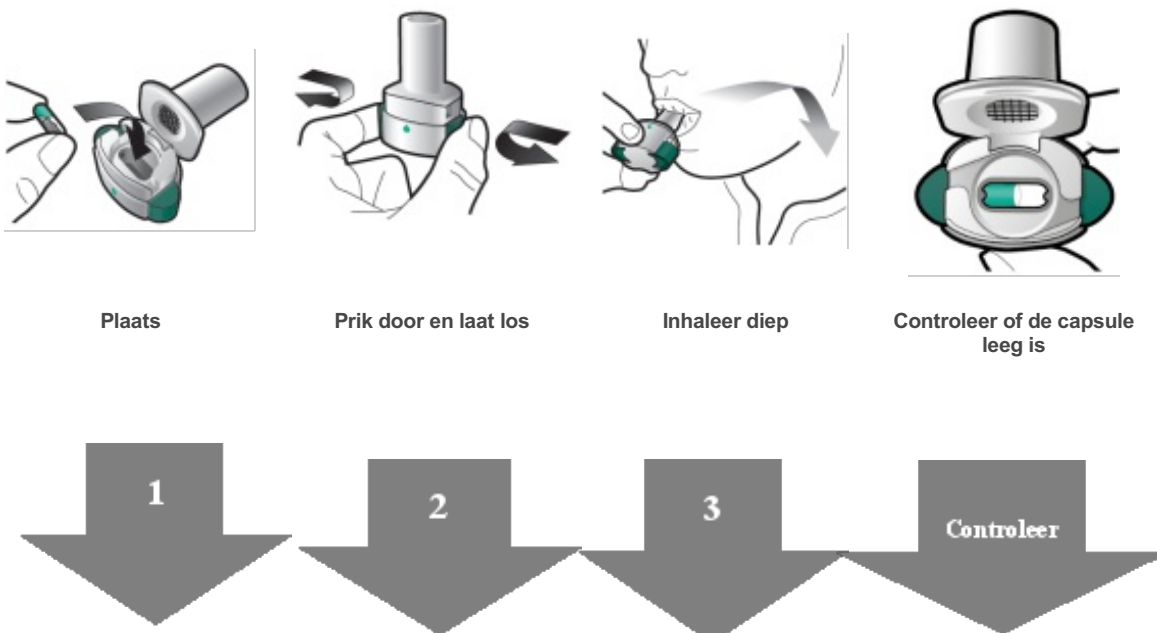
De inhalator die wordt geleverd bij elk nieuw medisch voorschrift dient te worden gebruikt. De inhalator in elke verpakking dient te worden weggegooid nadat alle capsules in die verpakking zijn gebruikt.

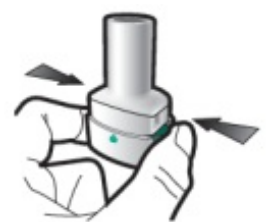
Dit geneesmiddel kan een risico voor het milieu vormen (zie rubriek 5.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Instructies voor gebruik

Lees de volledige **Instructies voor gebruik** voordat u de Enerzair Breezhaler gebruikt.





Stap 1a:
Verwijder het beschermkapje

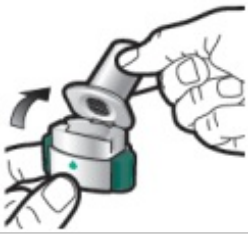
Stap 2a:
Prik de capsule één keer door
Houd de inhalator rechtop.
Prik de capsule door, door beide knoppen aan de zijkanten gelijktijdig stevig in te drukken.

Stap 3a:
Adem volledig uit
Blaas niet in de inhalator.

Controleer of de capsule leeg is
Open de inhalator om te zien of er poeder is achtergebleven in de capsule.

Als er poeder is achtergebleven in de capsule:

- Sluit de inhalator.
- Herhaal de stappen 3a tot 3d.



U moet een geluid horen wanneer de capsule wordt doorgeprikt.
Prik de capsule slechts één keer door.



Achtergebleven poeder Leeg

Stap 1b:
Open de inhalator



Stap 2b:
Laat de knoppen aan de zijkanten los

Stap 3b:
Inhaleer het geneesmiddel diep
Houd de inhalator vast zoals op het plaatje.
Stop het mondstuk in uw mond en sluit uw lippen er stevig omheen.
Druk niet op de knoppen aan de zijkant.



Adem snel in en zo diep als u kunt.
Tijdens het inhaleren zult u een zoemend geluid horen.
U kunt het geneesmiddel proeven als u inhaleert.



Stap 1c:

Verwijder de capsule

Scheur een van de blisters van de blisterverpakking af.

Trek de blister open en haal de capsule eruit.

Druk de capsule niet door de folie van de blister heen.

Slik de capsule niet in.



Stap 3c:

Houd uw adem in

Houd uw adem in gedurende maximaal 5 seconden.

Stap 3d:

Spoel uw mond

Spoel na elke dosis uw mond met water en spuug het uit.

Verwijder de lege capsule

Gooi de lege capsule weg met uw huisvuil.

Sluit de inhalator en zet het beschermkapje er weer op.



Stap 1d:

Stop een capsule in de inhalator

Stop een capsule nooit direct in het mondstuk.

Belangrijke informatie

- Enerzair Breezhaler capsules moeten altijd in de blisterverpakking worden bewaard en mogen uitsluitend direct voor gebruik uit de blisterverpakking worden gehaald.
- Druk de capsule niet door de folie van de blister heen om deze uit de blister te halen.
- Slik de capsule niet in.
- Gebruik de Enerzair Breezhaler capsules niet met een andere inhalator.
- Gebruik de Enerzair Breezhaler inhalator niet om een ander geneesmiddel in capsules in te nemen.
- Plaats de capsule nooit in uw mond of in het mondstuk van de inhalator.
- Druk de knoppen aan de zijkant niet meer dan één keer in.
- Blaas niet in het mondstuk.
- Druk niet op de knoppen aan de zijkant tijdens het inhaleren door het mondstuk.
- Raak de capsules niet aan met natte handen.

- Was uw inhalator nooit met water.



Stap 1e:
Sluit de inhalator

Uw Enerzair Breezhaler Inhalator-verpakking bevat:

- Eén Enerzair Breezhaler-inhalator
- Eén of meer blisterverpakkingen, elk met 10 Enerzair Breezhaler capsules voor gebruik in de inhalator



Mondstuk

Veel gestelde vragen

Waarom maakte de inhalator geen geluid toen ik inhaleerde?

De capsule kan vastzitten in de uitsparing voor de capsule. Als dit gebeurt, maak de capsule voorzichtig los door op de onderkant van de inhalator te tikken. Inhaleer het geneesmiddel opnieuw door de stappen 3a tot 3d te herhalen.

Wat moet ik doen als er poeder is achtergebleven in de capsule?

U heeft niet voldoende van het geneesmiddel binnengekregen. Sluit de inhalator en herhaal de stappen 3a tot 3d.

Ik hoestte na inhalatie – maakt dit uit?

Dit kan gebeuren. Als de capsule leeg is, heeft u voldoende van het geneesmiddel binnengekregen.

Ik voelde kleine stukjes van de capsule op mijn tong – maakt dit uit?

Dit kan gebeuren. Het is niet schadelijk. De kans op het verbrossen van de capsule neemt toe als de capsule meer dan één keer wordt doorgeprikt.

Schoonmaken van de inhalator

Veeg het mondstuk aan de binnen- en buitenkant af met een schoon, droog, pluisvrij doekje om poederresten te verwijderen. Houd de inhalator droog. Was uw inhalator nooit met water.

Weggoien van de inhalator na gebruik

Elke inhalator dient te worden weggegooid zodra alle capsules zijn gebruikt. Vraag uw apotheker hoe u geneesmiddelen en inhalatoren moet weggoien die niet meer nodig zijn.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1438/001
EU/1/20/1438/002
EU/1/20/1438/004
EU/1/20/1438/005

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 juli 2020
Datum van laatste verlenging: 14 februari 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

20.11.2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau
<https://www.ema.europa.eu>.