# RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

ENERZAIR®
breezhaler®

# RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

**1. NOME DO MEDICAMENTO** Enerzair Breezhaler 114 microgramas/46 microgramas/136 microgramas pó para inalação, cápsulas **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cada cápsula contém 150 *µg* de indacaterol (na forma de acetato), 63 *µg* de brometo de glicopirrónio equivalente a 50 *µg* de glicopirrónio e 160 *µg* de furoato de mometasona. Cada dose libertada (a dose libertada através do aplicador bocal do inalador) contém 114 *µg* de indacaterol (na forma de acetato), 58 *µg* de brometo de glicopirrónio equivalente a 46 *µg* de glicopirrónio e 136 *µg* de furoato de mometasona. Excipiente(s) com efeito conhecido Cada cápsula contém 25 mg de lactose mono-hidratada. Lista completa de excipientes, ver secção 6.1. **3. FORMA FARMACÊUTICA** Pó para inalação, cápsula (pó para inalação). Cápsulas com cabeça verde transparente e corpo incolor transparente contendo um pó branco, com o código do produto "IGM15050160" impresso a preto sobre duas barras pretas no corpo e com o logotipo do produto impresso a preto e rodeado por uma barra preta na cabeça. **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS 4.1 Indicações terapêuticas** Enerzair Breezhaler está indicado como terapêutica de manutenção da asma em doentes adultos não controlados adequadamente com uma associação de um agonista beta$_2$ de ação prolongada e uma dose alta de corticosteroide inalado em regime de manutenção que experimentaram uma ou mais exacerbações da asma no ano anterior. **4.2 Posologia e modo de administração** Posologia A dose recomendada é uma cápsula inalada uma vez por dia. A dose máxima recomendada é de 114 µg/46 µg/136 *µg* uma vez por dia. O tratamento deve ser administrado à mesma hora do dia todos os dias. Pode ser administrado independentemente da hora do dia. Se for omitida uma dose, esta deve ser tomada assim que possível. Os doentes devem ser instruídos a não tomarem mais do que uma dose por dia. *Populações especiais* *População idosa* Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos (65 anos de idade ou mais) (ver secção 5.2). *Compromisso renal* Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Deve ter-se precaução em doentes com compromisso renal grave ou doença renal terminal que necessitem de diálise (ver secções 4.4 e 5.2). *Compromisso hepático* Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Não existem dados disponíveis sobre a utilização deste medicamento em doentes com compromisso hepático grave, como tal deve ser utilizado nestes doentes apenas se o benefício esperado superar o risco potencial (ver secção 5.2). *População pediátrica* A segurança e eficácia de Enerzair Breezhaler em doentes pediátricos com menos de 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Modo de administração Apenas para utilização por via inalatória. As cápsulas não podem ser engolidas. As cápsulas têm de ser administradas usando apenas o inalador fornecido (ver seção 6.6) em cada nova prescrição. Os doentes devem ser instruídos sobre como administrar o medicamento corretamente. Os doentes que não sintam melhorias na sua respiração devem ser questionados se estão a engolir o medicamento em vez de o inalar. As cápsulas só podem ser removidas do blister imediatamente antes da utilização. Após a inalação, os doentes devem lavar a boca com água sem engolir (ver

ENERZAIR® breezhaler®

seções 4.4 e 6.6). Para instruções acerca do uso do medicamento antes da administração, ver secção 6.6. *Informação para doentes a utilizar um sensor para Enerzair Breezhaler* A embalagem pode conter um sensor eletrónico para ser ligado à base do inalador. O sensor e a App não são necessários para a administração do medicamento ao doente. O sensor e a App não controlam nem interferem com a libertação do medicamento ao utilizar o inalador. O médico prescritor poderá avaliar com o doente se a utilização do sensor e da App é apropriada. Para instruções detalhadas sobre como utilizar o sensor e a App, ver as Instruções de Utilização fornecidas na embalagem do sensor e da App. **4.3 Contraindicações** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização** Agravamento da doença Este medicamento não deve ser utilizado para tratar sintomas agudos de asma, incluindo episódios agudos de broncospasmo, para os quais é necessário um broncodilatador de curta ação. O aumento da utilização de broncodilatadores de curta ação para aliviar os sintomas indica deterioração do controle e os doentes devem ser reavaliados por um médico. Os doentes não devem interromper o tratamento sem supervisão do médico dado que os sintomas podem reaparecer após a descontinuação. Recomenda-se que o tratamento com este medicamento não seja interrompido abruptamente. Caso os doentes considerem que o tratamento não é efetivo, eles devem continuar o tratamento, mas têm de procurar aconselhamento médico. A utilização crescente de broncodilatores de alívio, indica um agravamento da condição subjacente e justifica uma reavaliação da terapêutica. A deterioração súbita e progressiva dos sintomas da asma coloca, potencialmente, a vida em risco e o doente deve ser submetido a uma avaliação clínica com urgência. Hipersensibilidade Foram observadas reações de hipersensibilidade imediata após a administração deste medicamento. Se ocorrerem sinais sugestivos de reações alérgicas, em particular, angioedema, (incluindo dificuldades em respirar ou engolir, inchaço da língua, lábios e face), urticária ou erupção cutânea, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente e deverá ser instituída terapêutica alternativa. Broncospasmo paradoxal Tal como com outra terapêutica inalatória, a administração deste medicamento pode resultar em broncospasmo paradoxal, o qual pode colocar a vida em risco. Se tal ocorrer, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e deverá ser instituída terapêutica alternativa. Efeitos cardiovasculares Tal como outros medicamentos contendo agonistas adrenérgicos $beta_2$, este medicamento pode produzir um efeito cardiovascular clinicamente significativo em alguns doentes conforme avaliado através de aumentos na frequência cardíaca, pressão arterial e/ou sintomas. Se estes efeitos ocorrerem pode ser necessário descontinuar o tratamento. Este medicamento deve ser usado com precaução em doentes com patalogias cardiovasculares (doença arterial coronária, enfarte agudo do miocárdio, arritmias cardíacas, hipertensão), distúrbios convulsivos ou tirotoxicose e em doentes com resposta aumentada aos agonistas adrenérgicos $beta_2$. Doentes com cardiopatia isquémica instável, antecedente de enfarte do miocárdio nos últimos 12 meses, insuficiência cardíaca classes III/IV da *New York Heart Association* (NYHA), arritmia, hipertensão não controlada, doença cerebrovascular, antecedentes de síndrome de prolongamento de QT e doentes a serem tratados com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QTc foram excluídos dos estudos do programa de desenvolvimento clínico de indacaterol/glicopirrónio/furoato de mometasona. Assim, os resultados de segurança nestas populações são considerados desconhecidos. Têm sido notificadas alterações do eletrocardiograma (ECG) tais como achatamento da onda T, prolongamento do intervalo QT e depressão do segmento ST provocados por agonistas adrenérgicos $beta_2$ contudo o significado clínico destes achados é desconhecido. Deste modo, agonistas adrenérgicos $beta_2$ de acção prolongada (LABA) ou medicamentos contendo associações com LABA tal como Enerzair Breezhaler devem ser usados com precaução em doentes com prolongamento do intervalo QT, conhecido ou suspeito, ou que estão a ser tratados com medicamentos que afetam o intervalo QT. Hipocaliemia com agonistas beta Os agonistas adrenérgicos $beta_2$ podem causar uma hipocaliemia significativa em alguns doentes, o que potencialmente pode levar a reações adversas cardiovasculares. A diminuição do potássio sérico é usualmente transitória, não requerendo a utilização de suplementos. Em doentes com asma grave, a hipocaliemia pode ser potenciada pela hipoxia e pela terapêutica concomitante, o que pode aumentar a suscetibilidade a arritmias cardíacas (ver secção 4.5). Não foram observadas hipocaliemias clinicamente relevantes nos estudos clínicos de indacaterol/glicopirrónio/furoato de mometasona na dose terapêutica recomendada. Hiperglicemia A inalação de doses elevadas de agonistas adrenérgicos $beta_2$ e corticosteroides pode produzir um aumento da glucose plasmática. Nos doentes diabéticos, ao iniciar o tratamento, a glucose plasmática deve ser monitorizada mais cuidadosamente. Este medicamento não foi estudado em doentes com diabetes *mellitus* Tipo I ou diabetes *mellitus* Tipo II não controlada. Efeitos anticolinérgicos relacionados com o glicopirrónio Tal como com outros medicamentos anticolinérgicos, este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes com glaucoma de ângulo fechado ou retenção urinária. Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de glaucoma de ângulo fechado e devem ser instruídos a interromper o tratamento e contactar o seu médico imediatamente caso desenvolvam alguns desses sinais ou sintomas. Doentes com compromisso renal grave Deve ter-se precaução nos doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 $m^2$), incluindo aqueles com doença renal terminal que necessitam de diálise, deve ter-se precaução (ver secção 4.2 e 5.2). Prevenção de infeções orofaríngeas De modo a se reduzir o risco de infecção orofaríngea por cândida, os doentes devem ser aconselhados a lavar a boca ou a gargarejar com água, sem a engolir, ou a lavar os dentes após inalarem a dose prescrita. Efeitos sistémicos dos corticosteroides Podem ocorrer efeitos sistémicos dos corticosteroides inalados, principalmente no caso de doses elevadas prescritas por períodos prolongados. Face aos corticosteroides orais, a ocorrência destes efeitos é muito menos provável e pode variar individualmente entre doentes e entre diferentes preparações de corticosteroides. Os efeitos sistémicos possíveis podem incluir: síndrome de Cushing, manifestações Cushingóides, supressão adrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas, glaucoma e, mais raramente, uma série de efeitos psicológicos ou comportamentais incluindo hiperactividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressão

ENERZAIR® breezhaler®

(especialmente em crianças). Como tal, é importante que a dose de corticosteroide inalado seja titulada para a dose mais baixa na qual o controlo efetivo da asma é mantido. Podem ser notificados distúrbios visuais com o uso de corticosteroides sistémicos ou tópicos (incluindo intranasais, inalados ou intraoculares). Doentes que apresentem sintomas como visão turva ou outros distúrbios visuais, devem ser considerados para encaminhamento a um oftalmologista para avaliação de possíveis causas dessas perturbações visuais, as quais podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras como a corioretinopatia central serosa (CRCS), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistémicos ou tópicos. Este medicamento deve ser administrado com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ou em doentes com infeções crónicas ou não tratadas. Excipientes Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento. **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação** Não foram realizados estudos de interação específicos com indacaterol/glicopirrónio/furoato de mometasona. A informação sobre potenciais interações é baseada no potencial para cada um dos componentes em monoterapia. Medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QTc Tal como outros medicamentos contendo agonistas adrenérgicos $beta_2$, este medicamento deve ser administrado com precaução a doentes que estejam a ser tratados com inibidores da monoamina oxidase, antidepressivos tricíclicos ou medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, dado que qualquer efeito destes sobre o intervalo QT pode ser potenciado. Medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT podem aumentar o risco de arritmia ventricular (ver secções 4.4 e 5.1). Tratamento hipocaliemico O tratamento hipocaliemico concomitante com derivados da metilxantina, esteróides ou diuréticos não poupadores de potássio pode potenciar o possível efeito hipocaliémico dos agonistas adrenérgicos $beta_2$ (ver secção 4.4). Bloqueadores adrenérgicos beta Os bloqueadores adrenérgicos beta podem enfraquecer ou antagonizar o efeito dos agonistas adrenérgicos $beta_2$. Assim, este medicamento não deve ser administrado com bloqueadores adrenérgicos beta a menos que existam razões importantes para a sua utilização. Quando necessário devem ser preferidos bloqueadores adrenérgicos beta cardioseletivos, embora devam ser administrados com precaução. Interação com inibidores do CYP3A4 e da glicoproteína P A inibição do CYP3A4 e da glicoproteína P (gp-P) não tem impacto na segurança de doses terapêuticas de Enerzair Breezhaler. A inibição dos principais responsáveis pela depuração do indacaterol (CYP3A4 e gp-P) ou do furoato de mometasona (CYP3A4) aumenta a exposição sistémica ao indacaterol ou ao furoato de mometasona até duas vezes. As interações clinicamente significativas com o furoato de mometasona são improváveis, uma vez que a concentração plasmática alcançada após a administração por inalação é muito baixa. Contudo, pode haver um potencial para o aumento da exposição sistémica ao furoato de mometasona quando coadministrado com inibidores potentes do CYP3A4 (p.ex., cetoconazol, itraconazol, nelfinavir, ritonavir, ritonavir, cobicistat). Cimetidina ou outros inibidores do transporte de catiões orgânicos Num estudo clínico em voluntários saudáveis, a cimetidina, um inibidor do transporte de catiões orgânicos, que se pensa contribuir para a excreção renal de glicopirrónio, aumentou a exposição total (AUC) ao glicopirrónio em 22% e reduziu a depuração renal em 23%. Com base na magnitude destas alterações, não se espera qualquer interação medicamentosa clinicamente relevante quando o glicopirrónio é coadministrado com cimetidina ou outros inibidores do transporte de catiões orgânicos. Outros antimuscarínicos de ação prolongada e agonistas adrenérgicos $beta_2$ de ação prolongada A coadministração deste medicamento com outros medicamentos contendo antagonistas muscarínicos de ação prolongada ou agonistas adrenérgicos $beta_2$ de ação prolongada não foi estudada e não é recomendada dado que pode potenciar reações adversas (ver secções 4.8 e 4.9). **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento** Gravidez Os dados sobre a utilização de Enerzair Breezhaler ou dos seus componentes individuais (indacaterol, glicopirrónio e furoato de mometasona) em mulheres grávidas são insuficientes para determinar se existe um risco. Indacaterol e glicopirrónio não foram teratogénicos em ratos e coelhos após administração subcutânea ou por inalação, respetivamente (ver secção 5.3). Em estudos de reprodução animal com murganhos, ratos e coelhos gestantes, o furoato de mometasona provocou aumento das malformações fetais e diminuição da sobrevivência e do crescimento fetal. Como outros medicamentos contendo agonistas adrenérgicos $beta_2$, o indacaterol pode inibir o trabalho de parto devido a um efeito relaxante no músculo liso uterino. Este medicamento deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício esperado para os doentes justificar o potencial risco para o feto. Amamentação Não existe informação disponível sobre a presença de indacaterol, glicopirrónio ou de furoato de mometasona no leite humano, sobre os efeitos sobre o lactente ou sobre os efeitos na produção de leite. Outros corticosteroides inalados semelhantes ao furoato de mometasona são transferidos para o leite humano. Foram detetados indacaterol, glicopirrónio e furoato de mometasona no leite de ratos lactantes. O glicopirrónio alcançou concentrações até 10 vezes mais altas no leite de ratos lactantes do que no sangue das fêmeas após administração intravenosa. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher. Fertilidade Estudos de reprodução e outros dados em animais não indicaram preocupação com a fertilidade em machos ou fêmeas. **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas** Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. **4.8 Efeitos indesejáveis** Resumo do perfil de segurança As reaç**ões** adversas mais frequentes durante as 52 semanas foram a asma (exacerbação) (41,8%), a nasofaringite (10,9%), a infeção do trato respiratório superior (5,6%) e a cefaleia (4,2%). Lista tabelada das reações adversas As reações adversas medicamentosas (RAM) estão listadas por classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA (Tabela 1). A frequência das RAM é baseada no estudo IRIDIUM. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar. Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte con-

ENERZAIR®
breezhaler®

venção (CIOMS III): muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100); raros (≥1/10.000, <1/1.000); muito raros (<1/10.000). **Tabela 1 Reações adversas**

| **Classe de sistema de órgãos** | **Reações adversas** | **Categoria de frequência** |
|---|---|---|
| Infeções e infestações | Nasofaringite | Muito frequentes |
| | Infeção do trato respiratório superior | Frequentes |
| | Candidíase*[1] | Frequentes |
| | Infeção do trato urinário*[2] | Frequentes |
| Doenças do sistema imunitário | Hipersensibilidade*[3] | Frequentes |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Hiperglicemia*[4] | Pouco frequentes |
| Doenças do sistema nervoso | Cefaleia*[5] | Frequentes |
| Afeções oculares | Cataratas | Pouco frequentes |
| Cardiopatias | Taquicardia*[6] | Frequentes |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Asma (exacerbação) | Muito frequentes |
| | Dor orofaríngea*[7] | Frequentes |
| | Tosse | Frequentes |
| | Disfonia | Frequentes |
| Doenças gastrointestinais | Gastroenterite *[8] | Frequentes |
| | Boca seca*[9] | Pouco frequentes |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Erupção cutânea*[10] | Pouco frequentes |
| | Prurido*[11] | Pouco frequentes |
| Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Dor musculosquelética*[12] | Frequentes |
| | Espasmos musculares | Frequentes |
| Doenças renais e urinárias | Disúria | Pouco frequentes |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Pirexia | Frequentes |

* Indica agrupamento de termos preferenciais (TP):
1 Candidíase oral, candidíase orofaríngea.
2 Bacteriúria assintomática, bacteriúria, cistite, uretrite, infeção do trato urinário, infeção viral do trato urinário.
3 Erupção medicamentosa, hipersensibilidade a medicamentos, hipersensibilidade, erupção cutânea, erupção cutânea prurítica, urticária.
4 Aumento do nível de glucose sanguínea, hiperglicemia.
5 Cefaleia, cefaleia de tensão.
6 Taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia.
7 Odinofagia, desconforto orofaríngeo, dor orofaríngea, irritação na garganta.
8 Gastrite crónica, enterite, gastrite, gastroenterite, inflamação gastrointestinal
9 Boca seca, garganta seca.
10 Erupção medicamentosa, erupção cutânea, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica.
11 Prurido ocular, prurido, prurido genital.
12 Dor nas costas, dor musculosquelética no peito, dor musculosquelética, mialgia, dor no pescoço.

Notificação de suspeitas de reações adversas A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas atravésdo sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

**4.9 Sobredosagem** Em caso de suspeita de sobredosagem devem ser iniciadas medidas gerais de suporte e tratamento sintomático. Uma sobredosagem provavelmente produzirá sintomas ou efeitos adversos associados às ações farmacológicas dos componentes individuais (por exemplo, taquicardia, tremor, palpitações, cefaleias, náusea, vómitos, sonolência, arritmias ventriculares, acidose metabólica, hipocaliemia, hiperglicemia, pressão intraocular aumentada [provocando dor, distúrbios de visão ou vermelhidão ocular], obstipação ou dificuldade em evacuar, supressão da função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal). A utilização de bloqueadores beta cardio seletivos pode ser considerada para o tratamento dos efeitos adrenérgicos $beta_2$, mas apenas sob supervisão de um médico e

ENERZAIR® breezhaler®

com extrema precaução, dado que a utilização de bloqueadores adrenérgicos $beta_2$ pode provocar broncospasmo. Em casos graves, os doentes devem ser hospitalizados. **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1 Propriedades farmacodinâmicas** Grupo farmacoterapêutico: Fármacos para doenças respiratórias obstrutivas, adrenérgicos em combinação com anticolinérgicos incluindo combinações triplas com corticosteroides. Código ATC: R03AL12 Mecanismo de ação Este medicamento é uma associação de indacaterol, um agonista adrenérgico $beta_2$ de ação prolongada (LABA), glicopirrónio, um antagonista do recetor muscarínico de ação prolongada (LAMA) e furoato de mometasona, um corticosteroide inalado sintético (CI). *Indacaterol* Os efeitos farmacológicos dos agonistas dos adrenorecetores $beta_2$, incluindo o indacaterol, são pelo menos em parte atribuíveis aos níveis aumentados de adenosina monofosfato (AMP **cíclica**) 3',5' **cíclico**, que causam relaxamento do músculo liso brônquico. Quando inalado, o indacaterol atua localmente no pulmão como um broncodilatador. Indacaterol é um agonista parcial dos recetores adrenérgicos $beta_2$ humanos com potência nanomolar. Em isolado de tecido brônquico humano, indacaterol tem um rápido início de ação e uma ação prolongada. Ainda que os recetores adrenérgicos $beta_2$ sejam os recetores adrenérgicos predominantes no músculo liso brônquico e os recetores adrenérgicos $beta_1$ sejam os recetores predominantes no coração humano, existem também recetores adrenérgicos $beta_2$ no coração humano, representando 10 a 50% dos recetores adrenérgicos totais. *Glicopirrónio* O glicopirrónio atua bloqueando a ação broncoconstritora da acetilcolina nas células do músculo liso das vias aéreas, dilatando, deste modo, as vias aéreas. O brometo de glicopirrónio é um antagonista dos recetores muscarínicos de elevada afinidade. Demonstrou uma seletividade 4 a 5 vezes superior para os recetores M3 e M1 humanos relativamente aos recetores M2 humanos, em estudos de ligação competitiva. Tem um rápido início de ação, conforme evidenciado pelos parâmetros cinéticos de associação/dissociação aos recetores observados e pelo início de ação após a inalação em estudos clínicos. A longa duração da ação pode ser parcialmente atribuída às concentrações sustentadas de fármaco nos pulmões, refletidas na semivida de eliminação terminal prolongada do glicopirrónio após inalação pelo inalador, em contraste com a semivida após a intravenosa (ver secção 5.2). *Furoato de mometasona* O furoato de mometasona é um corticosteroide sintético com alta afinidade para os recetores glucocorticoides e com propriedades anti-inflamatórias locais. *In vitro*, o furoato de mometasona inibe a libertação de leucotrienos a partir dos leucócitos em doentes alérgicos. Em cultura celular, o furoato de mometasona demonstrou elevada potência na inibição da síntese e libertação de IL-1, IL-5, IL-6 e TNF alfa. É também um inibidor potente da produção de leucotrieno e da produção das citocinas Th2 IL4 e IL5 a partir de células T CD4+ humanas. Efeitos farmacodinâmicos O perfil de resposta farmacodinâmica deste medicamento caracteriza-se por um rápido início de ação, em 5 minutos após administração e efeito sustentado durante todo o intervalo posológico de 24 horas. O perfil da resposta farmacodinâmica é ainda caracterizado pelo aumento da média do volume expiratório forçado **máximo no primeiro segundo** ($FEV_1$) de 172 ml após indacaterol/glicopirrónio/furoato de mometasona 114 **µg**/46 **µg**/136 **µg** uma vez por dia comparativamente com salmeterol/fluticasona 50 **µg**/500 **µg** duas vezes ao dia. Não se observou taquiflaxia relativa aos benefícios na função pulmonar de Enerzair Breezhaler ao longo do tempo. *Intervalo QTc* O efeito deste medicamento no intervalo QTc não foi avaliado num estudo completo de QT (TQT). Em relação ao furoato de mometasona, não se conhecem propriedades de prolongamento do QTc. Eficácia e segurança clínicas A segurança e eficácia de Enerzair Breezhaler em doentes adultos com asma persistente foram avaliadas no estudo de fase III aleatorizado, em dupla ocultação (IRIDIUM). O IRIDIUM foi um estudo de 52 semanas para avaliar Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/68 µg uma vez por dia (N=620) e 114 µg/46 µg/136 µg uma vez por dia (N=619) comparativamente com indacaterol/furoato de mometasona 125 µg/127,5 µg uma vez por dia (N=617) e125 µg/260 µg uma vez por dia (N=618), respetivamente. Um terceiro braço de controlo ativo incluiu indivíduos tratados com salmeterol/propionato de fluticasona 50 µg/500 µg duas vezes por dia (N=618). Todos os indivíduos tinham como requisito ter asma sintomática (pontuação ACQ-7 ≥1,5) e estar sob terapêutica de manutenção com uma dose média ou alta de corticosteroide sintético inalado (CI) e terapêutica de associação LABA durante pelo menos 3 meses antes da entrada no estudo. A média de idade foi de 52,2 anos. Na avaliação, 99,9% dos doentes notificou um antecedente de exacerbação no ano anterior. No início do estudo, os medicamentos para a asma mais frequentemente notificados foram CI de dose média em associação com um LABA (62,6%) e CI de dose alta em associação com um LABA (36,7%). O objetivo primário do estudo foi demonstrar a superioridade de Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/68 µg uma vez por dia comparativamente a indacaterol/furoato de mometasona 125 µg/127,5 µg uma vez por dia, e de Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg uma vez por dia comparativamente a indacaterol/furoato de mometasona 125 µg/260 µg uma vez por dia, no que diz respeito ao $FEV_1$ vale à semana 26. Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg uma vez por dia demonstrou melhorias estatisticamente significativas no $FEV_1$ vale à semana 26 comparativamente com indacaterol/furoato de mometasona na dose correspondente. Observaram-se também melhorias clinicamente significativas na função pulmonar (alterações face ao valor inicial de $FEV_1$ vale à semana 26, pico expiratório da manhã e da noite) comparativamente com salmeterol/propionato de fluticasona 50 µg/500 µg duas vezes por dia. Os resultados à semana 52 foram consistentes com os da semana 26 (ver Tabela 2). Todos os grupos de tratamento revelaram melhorias clinicamente relevantes em relação à avaliação inicial no ACQ7 à semana 26, contudo não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. A variação média face ao valor inicial no ACQ7 à semana 26 (parâmetro de avaliação secundário) e à semana 52 foi de cerca de 1 para todos os grupos de tratamento. As taxas de respondedores ACQ7 (definidas como uma descida no valor de ≥0,5) nos diferentes pontos temporais são descritas na Tabela 2. As exacerbações foram um parâmetro de avaliação secundário (não fazem parte da estratégia de análise confirmatória). Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg uma vez por dia demonstraram uma redução na taxa anual de exacerbações comparativamente com salmeterol/propionato de fluticasona 50 µg/500 µg duas vezes por dia e indacaterol/furoato de mometasona 125 µg/260 µg uma vez por dia (ver Tabela 2). Os resultados dos parâmetros de avaliação clinicamente mais relevantes encontram-se descritos na Tabela 2. **Tabela 2 Resultados dos parâmetros de avaliação primários e secundários do estudo IRIDIUM à semana 26 e 52**

ENERZAIR® breezhaler®

| Parâmetro de avaliação | Ponto no tempo/ Duração | Enerzair Breezhaler[1] *vs* IND/FM[2] | Enerzair Breezhaler[1] *vs* SAL/PF[3] |
|---|---|---|---|
| **Função pulmonar** | | | |
| *$FEV_1$ vale*[4] | | | |
| Diferença entre tratamentos<br>Valor p<br>(IC 95%) | Semana 26<br>(parâmetro de avaliação primário) | 65 ml<br><0,001<br>(31; 99) | 119 ml<br><0,001<br>(85; 154) |
| | Semana 52 | 86 ml<br><0,001<br>(51; 120) | 145 ml<br><0,001<br>(111; 180) |
| *Pico de fluxo expiratório* médio *da manhã (PEF)* | | | |
| Diferença entre tratamentos<br>(IC 95%) | Semana 52* | 18,7 l/min<br>(13,4; 24,1) | 34,8 l/min<br>(29,5; 40,1) |
| *Pico de fluxo expiratório médio da noite (PEF)* | | | |
| Diferença entre tratamentos<br>(IC 95%) | Semana 52* | 17,5 l/min<br>(12,3; 22,8) | 29,5 l/min<br>(24,2; 34,7) |
| **Sintomas** | | | |
| *Respondedores ACQ (percentagem de doentes que alcançaram diferença clínica mínima importante (DCMI) desde o valor basal com ACQ ≥0,5)* | | | |
| Percentagem | Semana 4 | 66% *vs* 63% | 66% *vs* 53% |
| Taxa de probabilidade<br>(IC 95%) | | 1,21<br>(0,94; 1,54) | 1,72<br>(1,35; 2,20) |
| Percentagem | Semana 12 | 68% *vs* 67% | 68% *vs* 61% |
| Taxa de probabilidade<br>(IC 95%) | | 1,11<br>(0,86; 1,42) | 1,35<br>(1,05; 1,73) |
| Percentagem | Semana 26 | 71% *vs* 74% | 71% *vs* 67% |
| Taxa de probabilidade<br>(IC 95%) | | 0,92<br>(0,70; 1,20) | 1,21<br>(0,93; 1,57) |
| Percentagem | Semana 52 | 79% *vs* 78% | 79% *vs* 73% |
| Taxa de probabilidade<br>(IC 95%) | | 1,10<br>(0,83; 1,47) | 1,41<br>(1,06; 1,86) |
| **Taxa anualizada de excerbações da asma** | | | |
| *Exacerbações moderadas ou graves* | | | |
| TA | Semana 52 | 0,46 *vs* 0,54 | 0,46 *vs* 0,72 |
| RT<br>(IC 95%) | Semana 52 | 0,85<br>(0,68; 1,04) | 0,64<br>(0,52; 0,78) |
| *Exacerbações graves* | | | |
| TA | Semana 52 | 0,26 *vs* 0,33 | 0,26 *vs* 0,45 |
| RTA<br>(IC 95%) | Semana 52 | 0,78<br>(0,61; 1,00) | 0,58<br>(0,45; 0,73) |

* Valor médio para a duração do tratamento.

** RTA <1,00 favorece o indacaterol/glicopirrónio/furoato de mometasona.

1 Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg uma vez por dia.

2 IND/MF: indacaterol/furoato de mometasona dose alta: 125 µg/260 µg uma vez por dia.
136 µg de furoato de mometasona em Enerzair Breezhaler é comparável a 260 µg de furoato de mometasona em indacaterol/furoato de mometasona.

3 SAL/FP: salmeterol/propionato de fluticasona dose alta: 50 µg/500 µg duas vezes por dia (conteúdo da dose).

4 $FEV_1$ vale: a média dos dois valores $FEV_1$ medidos às 23 horas 15 min e 23 horas 45 min após a dose da noite.

O parâmetro de avaliação primário ($FEV_1$ vale à semana 26) e o principal parâmetro de avaliação secundário (pontuação ACQ-7 à semana 26) faziam parte da estratégia de análise confirmatória e, como tal, ajustados para a multiplicidade. Todos os outros parâmetros não faziam parte da estratégia de análise confirmatória.

RTA = rácio das taxas anualizadas, TA = taxa anualizada

ENERZAIR®
breezhaler®

População pediátrica A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com indacaterol/glicopirrónio/furoato de mometasona em um ou mais subgrupos da população pediátrica na asma (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica). **5.2 Propriedades farmacocinéticas** Absorção Após a inalação de Enerzair Breezhaler, a mediana de tempo até atingir o pico de concentrações plasmáticas de indacaterol, glicopirrónio e de furoato de mometasona foi aproximadamente 15 minutos, 5 minutos e 1 hora, respetivamente. Com base nos dados de desempenho *in vitro*, é expectável que a dose de cada componente da monoterapia entregue no pulmão seja semelhante para indacaterol/glicopirrónio/furoato de mometasona e para os produtos em monoterapia. A exposição plasmática a indacaterol, glicopirrónio e furoato de mometasona no estado estacionário após inalação da associação foi semelhante à exposição sistémica após inalação de maleato de indacaterol, glicopirrónio ou furoato de mometasona em monoterapia. Após inalação da associação, a biodisponibilidade absoluta foi estimada em cerca de 45% para o indacaterol, 40% para glicopirrónio e menos de 10% para o furoato de mometasona. *Indacaterol* As concentrações de indacaterol aumentaram com a repetição da administração diária. O estado estacionário foi atingido em 12 a 14 dias. A taxa de acumulação média de indacaterol, ou seja, AUC durante o intervalo posológico de 24 horas no dia 14 comparativamente com o dia 1, variou entre 2,9 a 3,8 para doses diárias únicas entre 60 e 480 µg (dose entregue). A exposição sistémica resulta de uma absorção pulmonar e gastrointestinal composta; cerca de 75% da exposição sistémica foi por absorção pulmonar e cerca de 25% foi por absorção gastrointestinal. *Glicopirrónio* Cerca de 90% da exposição sistémica após inalação deve-se a absorção pulmonar e 10% deve-se à absorção gastrointestinal. A biodisponibilidade absoluta de glicopirrónio administrado por via oral foi estimada em cerca de 5%. *Furoato de mometasona* As concentrações de furoato de mometasona aumentaram com a repetição da administração diária através do inalador Breezhaler. O estado estacionário foi atingido após 12 dias. A taxa de acumulação média de furoato de mometasona, ou seja, AUC durante o intervalo posológico de 24 horas no dia 14 comparativamente com o dia 1, variou entre 1,28 a 1,40 para doses diárias únicas inaladas entre 68 e 136 µg como componentes da associação de indacaterol/glicopirrónio/furoato de mometasona. Após administração oral de de furoato de mometasona, a biodisponibilidade sistémica oral absoluta furoato de mometasona estimada foi muito baixa (<2%). Distribuição *Indacaterol* Após perfusão intravenosa, o volume de distribuição ($V_z$) de indacaterol foi de 2.361 a 2.557 litros, indicando uma distribuição extensa. A ligação *in vitro* às proteínas séricas e plasmáticas humanas foi de 94,1 a 95,3% e 95,1 a 96,2%, respetivamente. *Glicopirrónio* Após administração intravenosa, o volume de distribuição do glicopirrónio no estado estacionário ($V_{ss}$) foi de 83 litros e o volume de distribuição na fase terminal ($V_z$) foi de 376 litros. O volume de distribuição aparente na fase terminal após inalação ($V_{z/F}$) foi de 7.310 litros, o que reflete uma eliminação muito mais lenta após inalação. A ligação *in vitro* às proteínas plasmáticas humanas de glicopirrónio foi de 38% a 41% em concentrações de 1 a 10 ng/ml. Estas concentrações foram pelo menos 6 vezes superiores às dos níveis médios de pico do estado estacionário atingidos no plasma para um regime de dose diária de 44 µg. *Furoato de mometasona* Após a administração intravenosa por bólus, o $V_d$ é 332 litros. A ligação às proteínas *in vitro* para o furoato de mometasona é elevada, 98% a 99% num intervalo de concentração de 5 a 500 ng/ml. Biotransformação *Indacaterol* Após administração oral de indacaterol marcado radioativamente num estudo de ADME (absorção, distribuição, metabolismo, excreção) em seres humanos, o indacaterol inalterado foi o principal componente sérico, contribuindo para cerca de um terço da AUC total relacionada com o fármaco, durante 24 horas. O metabolito mais elevado no soro foi um derivado hidroxilado. Os O-glucorónidos fenólicos do indacaterol e indacaterol hidroxilado foram os outros metabolitos com presença proeminente. Outros metabolitos identificados incluíram um diastereoisómero do derivado hidroxilado, um N-glucurónido do indacaterol e produtos de desalquilação C e N. Estudos *in vitro* indicaram que UGT1A1 foi a única isoforma UGT que metabolizou indacaterol em O glucorónido fenólico. Foram encontrados metabolitos oxidativos em incubações com CYP1A1, CYP2D6 e CYP3A4 recombinantes. Concluiu-se que a CYP3A4 é a isoenzima predominante responsável pela hidroxilação do indacaterol. Investigações *in vitro* indicaram ainda que o indacaterol é um substrato com baixa afinidade para a bomba de efluxo gp-P. *In vitro,* a isoforma UGT1A1 é a principal contribuidora para a depuração metabólica de indacaterol. Contudo, a exposição sistémica a indacaterol não é significativamente afetada pelo genótipo UGT1A1, conforme demonstrado num estudo clínico em populações com diferentes genótipos UGT1A1. *Glicopirrónio* Estudos de metabolismo *in vitro* demonstraram vias metabólicas consistentes para o brometo de glicopirrónio entre animais e humanos. Não foram encontrados metabolitos humanos específicos. Foi observada hidroxilação, resultando numa variedade de metabolitos mono e dihidroxilados, e hidrólise direta, resultando na formação de um derivado do ácido carboxílico (M9). Estudos *in vitro* mostraram que múltiplas isoenzimas CYP contribuem para a biotransformação oxidativa de glicopirrónio. É provável que a hidrólise para M9 seja catalisada por membros da família da colinesterase. Após a inalação, a exposição sistémica ao M9 foi, em média, na mesma ordem de magnitude que a exposição ao medicamento parental. Como os estudos *in vitro* não demonstraram metabolismo pulmonar e o M9 foi de menor importância na circulação (cerca de 4% de do medicamento original $C_{max}$ e AUC) após administração intravenosa, presume-se que o M9 seja formado a partir da fração da dose ingerida do brometo de glicopirrónio por hidrólise pré-sistémica e/ou via metabolismo de primeira passagem. Após a inalação, bem como após a administração intravenosa, apenas foram encontradas na urina quantidades mínimas de M9 (ou seja ≤0,5% de dose). Glucuronídeos e/ou sulfatos conjugados de glicopirrónio foram encontrados na urina de humanos após inalação repetida, representando cerca de 3% da dose. Estudos de inibição *in vitro* demonstraram que o brometo de glicopirrónio não tem capacidade relevante para inibir CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5, os transportadores de efluxo MDR1, MRP2 ou MXR, e os transportadores de captação OCT1 ou OCT2. Estudos de indução enzimática *in vitro* não indicaram uma indução clinicamente relevante pelo brometo de glicopirrónio para as isoenzimas do citocromo P450 testadas, ou para UGT1A1 e os transportadores MDR1 e MRP2. *Furoato de mometasona* A porção de uma dose inalada de furoato de mometasona que é engolida e absorvida no trato gastrointestinal sofre extenso metabolismo com formação de múltiplos metabolitos. Não existem metabolitos relevantes detetáveis no plasma. Nos microssomas hepáticos humanos, o furoato de

ENERZAIR®
breezhaler®

mometasona é metabolizado por CYP3A4. Eliminação *Indacaterol* Em estudos clínicos que incluíram colheita de urina, a quantidade de indacaterol inalterado excretado na forma inalterada na urina foi geralmente menor que 2% da dose. A depuração renal do indacaterol foi, em média, entre 0,46 e 1,20 litros/hora. Quando comparada com a depuração plasmática do indacaterol de de 18,8 a 23,3 litros/hora, é claro que a depuração renal tem um papel menos importante (cerca de 2 a 6% da depuração sistémica) na eliminação do indacaterol disponível sistemicamente. Num estudo de ADME em humanos em que indacaterol foi administrado oralmente, a via de excreção fecal foi dominante sobre a via urinária. Indacaterol administrado oralmente foi excretado nas fezes humanas primariamente como substância parental inalterada (54% da dose) e, em menor extensão, como metabolitos hidroxilados de indacaterol (23% da dose). O balanço de massa foi completo com ≥90% da dose recuperada nas fezes. As concentrações séricas de indacaterol diminuíram de forma multifásica com uma semivida terminal média variando entre 45,5 e 126 horas. A semivida efetiva, calculada a partir da acumulação de indacaterol após administração repetida variou entre 40 e 52 horas, o que é consistente com o tempo até ao estado estacionário observado de aproximadamente 12 a 14 dias. *Glicopirrónio* Após administração intravenosa de brometo de glicopirrónio marcado com [$^{3}$H] em humanos, a excreção urinária média da radioatividade em 48 horas foi cerca de 85% da dose. Outros 5% da dose foram detetados na bílis. Assim, balanço de massa foi quase completo. A eliminação renal do composto parental representa cerca de 60 a 70% da depuração total do glicopirrónio disponível sistemicamente enquanto os processos de depuração não renais representam cerca de 30 a 40%. A depuração biliar contribui para a depuração não renal, mas pensa-se que a maioria da depuração não renal seja devida ao metabolismo. A depuração renal média do glicopirrónio situou-se no intervalo entre 17,4 e 24,4 litros/hora. A secreção tubular ativa contribui para a eliminação renal do glicopirrónio. Até 20% da dose foi detetada na urina na forma de composto parental. As concentrações plasmáticas do glicopirrónio diminuíram de forma multifásica. A semivida de eliminação terminal média foi muito mais longa após inalação (33 a 57 horas) do que após administração intravenosa (6,2 horas) e oral (2,8 horas). O padrão de eliminação sugere uma absorção pulmonar sustentada e/ou transferência do glicopirrónio para a circulação sistémica às e para além das 24 horas após inalação. *Furoato de mometasona* Após administração intravenosa por bólus, o furoato de mometasona tem uma eliminação terminal $T_{½}$ de aproximadamente 4,5 horas. Uma dose radiomarcada, inalada por via oral é excretada maioritariamente nas fezes (74%) e em menor extensão na urina (8%). Interacções A administração concomitante do indacaterol, glicopirrónio e furoato de mometasona inalados em condições de estado estacionário, não afetou a farmacocinética de nenhuma das susbtâncias ativas. Populações especiais Uma análise dos dados farmacocinéticos na população de doentes com asma após inalação de Enerzair Breezhaler indicou não existir efeito significativo de idade, género, peso corporal, tabagismo, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e $FEV_1$ iniciais sobre a exposição sistémica de indacaterol, glicopirrónio ou furoato de mometasona. *Doentes com compromisso renal* O efeito do compromisso renal na farmacocinética do indacaterol, glicopirrónio e furoato de mometasona *não foi avaliado em estudos dedicados com* Enerzair Breezhaler. Numa análise farmacocinética da população, a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) não foi uma covariável estatisticamente significativa para a exposição sistémica de indacaterol, glicopirrónio e furoato de mometasona após administração de Enerzair Breezhaler em doentes com asma. Uma vez que a via urinária contribui pouco para a eliminação total do organismo do indacaterol e do furoato de mometasona, os efeitos do compromisso renal sobre a exposição sistémica não foram avaliados. (ver secções 4.2 e 4.4). O compromisso renal tem um impacto na exposição sistémica de glicopirrónio administrado em monoterapia. Foi observado um aumento médio moderado na exposição sistémica total ($AUC_{last}$) de até 1,4 vezes em indivíduos com compromisso renal ligeiro e moderado **e até 2,2 vezes em indivíduos com** compromisso renal grave ou doença renal terminal. Com base numa análise farmacocinética populacional de glicopirrónio em doentes asmáticos após administração de Enerzair Breezhaler, a $AUC_{024h}$ aumentou em 27% ou diminuiu em 19% para doentes com TFG absoluta de 58 ou 143 ml/min, respetivamente, comparativamente com um doente com uma TFG absoluta de 93 ml/min. Com base numa análise farmacocinética populacional de glicopirrónio em doentes com doença obstrutiva pulmonar crónica com compromisso renal ligeiro a moderado (TFGe ≥30 ml/min/1,73 m$^2$), o glicopirrónio pode ser utilizado na dose recomendada. *Doentes com compromisso hepático* O efeito do compromisso hepático na farmacocinética do indacaterol, glicopirrónio e furoato de mometasona não foi avaliado em indivíduos com compromisso hepático após a administração de Enerzair Breezhaler. Contudo, foram realizados estudos com os componentes indacaterol e furoato de mometasona em monoterapia (ver secção 4.2). *Indacaterol* Doentes com compromisso ligeiro e moderado da função hepática não apresentaram alterações relevantes na $C_{máx}$ ou AUC do indacaterol, nem a ligação às proteínas diferiu entre indivíduos com compromisso ligeiro e moderado da função hepática e os controlos saudáveis. Não foram realizados estudos em indivíduos com compromisso grave da função hepática. *Glicopirrónio* Não foram efetuados estudos clínicos em doentes com compromisso hepático. O glicopirrónio é predominantemente depurado da circulação sistémica por excreção renal. Pensa-se que o compromisso do metabolismo hepático do glicopirrónio não resultará num aumento clinicamente relevante da exposição sistémica. *Furoato de mometasona* Um estudo que avaliou a administração de uma dose única inalada de 400 µg de furoato de mometasona por inalador de pó seco a indivíduos com compromisso hepático ligeiro (n=4), moderado (n=4), e grave (n=4) resultou em apenas 1 ou 2 indivíduos em cada grupo com concentrações plasmáticas máximas detetáveis de de furoato de mometasona (variando entre 50 a 105 pcg/ml). As concentrações plasmáticas máximas observadas parecem aumentar com a gravidade do compromisso hepático; contudo, os números de níveis detetáveis (limite inferior de quantificação do teste foi de 50 pcg/ml) foram poucos. *Outras populações especiais* Não houve diferenças importantes na exposição sistémica total (AUC) para indacaterol, glicopirrónio ou furoato de mometasona entre indivíduos Japoneses e Caucasianos. Os dados farmacocinéticos disponíveis para outras etnias ou raças são insuficientes. A exposição sistémica total (AUC) relativa ao glicopirrónio pode ser 1,8 vezes superior em doentes com asma que têm baixo peso corporal (35 kg) e até 2,5 vezes superior em doentes com asma que têm baixo peso corporal (35 kg) e um valor absoluto baixo de

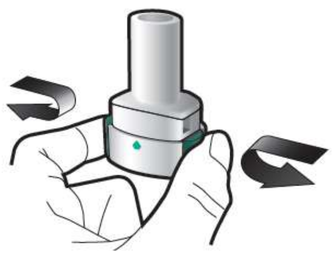
ENERZAIR® breezhaler®

TFG (45 ml/min). **5.3 Dados de segurança pré-clínica** Não foram realizados estudos em animais com a associação de indacaterol, glicopirrónio e furoato de mometasona. As avaliações não clínicas de cada monoterapia e da associação de indacaterol/mometasona e indacaterol/glicopirrónio encontram-se descritas abaixo: Indacaterol Os efeitos sobre o sistema cardiovascular atribuíveis às propriedades agonistas $beta_2$ do indacaterol incluíram taquicardia, arritmias e lesões no miocárdio em cães. Foi observada ligeira irritação da cavidade nasal e da laringe em roedores. Estudos de genotoxicidade não revelaram qualquer potencial mutagénico ou clastogénico. A carcinogenicidade foi avaliada num estudo de dois anos em ratos e num estudo de seis meses em murganhos transgénicos. Os aumentos da incidência de leiomioma ovárico e hiperplasia focal do músculo liso do ovário em ratos foram consistentes com achados semelhantes notificados para outros agonistas adrenérgicos $beta_2$. Não se observou evidência de carcinogenicidade em ratinhos. Todas estas observações ocorreram em exposições suficientemente superiores às antecipadas em seres humanos. Após administração subcutânea num estudo em coelhos, os efeitos adversos do indacaterol em relação à gravidez e o desenvolvimento embrionário/fetal apenas puderam ser demonstrados em dose 500 vezes superiores às alcançadas após inalação diária de 150 µg em humanos (com base na $AUC_{024\ h}$). Apesar de indacaterol não ter afetado o desempenho reprodutivo num estudo de fertilidade em ratos, observou-se uma diminuição da gestação em descendentes F1 no estudo de desenvolvimento peri e pós-natal em ratos sob uma exposição a indacaterol 14 vezes superior à dos seres humanos. O indacaterol não foi embriotóxico ou teratogénico em ratos ou coelhos. Glicopirrónio Os efeitos atribuíveis às propriedades antagonistas dos recetores muscarínicos do glicopirrónio incluíram aumentos ligeiros a moderados da frequência cardíaca em cães, opacidade do cristalino em ratos e alterações reversíveis associadas à diminuição das secreções glandulares em ratos e cães. Em ratos, foi observada irritação ligeira ou alterações adaptativas no trato respiratório. Todas estas observações ocorreram em exposições suficientemente superiores às antecipadas em seres humanos Os estudos de genotoxicidade não revelaram qualquer potencial mutagénico ou clastogénico para o glicopirrónio. Os estudos de carcinogenicidade em murganhos transgénicos usando administração oral e em ratos usando administração por inalação, não revelaram incidência de carcinogenicidade. O glicopirrónio não foi teratogénico em ratos ou coelhos após administração por inalação. O glicopirrónio e os seus metabolitos não atravessaram significativamente a barreira placentária de murganhos fêmeas, coelhas e cadelas gestantes. Os dados publicados sobre glicopirrónio em animais não indicam quaisquer problemas de toxicidade reprodutiva. A fertilidade e o desenvolvimento pré e pósnatal não foram afetados em ratos. Furoato de mometasona Todos os efeitos observados são típicos da classe dos glucocorticoides e estão relacionados com efeitos farmacológicos aumentados dos glucocorticoides. O furoato de mometasona não demonstrou atividade genotóxica numa bateria de testes padrão *in vitro* e *in vivo*. Em estudos de carcinogenicidade em murganhos e ratos, o furoato de mometasona inalado não demonstrou um aumento estatisticamente significativo na incidência de tumores. Como outros glucocorticoides, o furoato de mometasona é teratogénico em roedores e coelhos. Os efeitos observados foram hérnia umbilical em ratos, fenda palatina em murganhos e agenesia da vesícula biliar, hérnia umbilical e patas dianteiras fletidas em coelhos. Também houve redução no ganho de peso corporal materno, efeitos no crescimento fetal (menor peso corporal e/ou ossificação tardia) em ratos, coelhos e murganhos e redução da sobrevivência das crias em murganhos. Em estudos da função reprodutora, 15 µg/kg de furoato de furoato de mometasona por via subcutânea, prolongou a gestação e levou a uma parição difícil, com redução na sobrevivência das crias e do peso corporal. Associação de indacaterol e glicopirrónio As observações efetuadas durante os estudos não clínicos de segurança de indacaterol/glicopirrónio foram consistentes com os efeitos farmacológicos conhecidos dos componentes em monoterapia. O efeito sobre a frequência cardíaca do indacaterol/glicopirrónio aumentou em magnitude e duração quando comparado com as alterações observadas para cada um dos componentes individuais em monoterapia. Também se observou redução dos intervalos eletrocardiográficos e diminuição da pressão arterail sistólica e diastólica. Indacaterol administrado a cães em monoterapia ou em associação indacaterol/glicopirrónio foi associado a uma incidência semelhante de lesões do miocárdio. Associação de indacaterol e furoato de mometasona As observações efetuadas durante os estudos de toxicidade por inalação de 13 semanas foram predominantemente atribuíveis ao componente furoato de mometasona e foram efeitos farmacológicos típicos de glucocorticoides. O aumento da frequência cardíaca, associada ao indacaterol, foi observada em cães após administração de indacaterol/furoato de mometasona ou indacaterol em monoterapia. **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS 6.1 Lista dos excipientes** Conteúdo das cápsulas Lactose mono-hidratada, Estearato de magnésio. Invólucro da cápsula Hipromelose, Tinta de impressão. **6.2 Incompatibilidades** Não aplicável. **6.3 Prazo de validade** 30 meses. **6.4 Precauções especiais de conservação** Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente** O corpo e a tampa do inalador são feitos de crilonitrila-butadieno-estireno, os botões são feitos de metilmetacrilato-acrilonitrila-butadieno-estireno. Agulhas e espigões são feitas de aço inoxidável. Blister de dose unitária perfurado PA/Alu/PVC – Alu. Cada blister contém 10 cápsulas. Embalagem unitária contendo 10 x 1, 30 x 1 ou 90 x 1 cápsulas, juntamente com 1 inalador. Embalagem contendo 30 x 1 cápsulas, juntamente com 1 inalador e 1 sensor. Embalagens múltiplas contendo 150 (15 embalagens de 10 x 1) cápsulas e 15 inaladores. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações. **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento** Deve ser utilizado o inalador fornecido em cada nova embalagem prescrita. O inalador de cada embalagem deve ser eliminado depois de todas as cápsulas dessa embalagem terem sido utilizadas. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Instruções para manuseamento e utilização Por favor ler na íntegra as **Instruções para utilização** antes de utilizar o Enerzair Breezhaler.

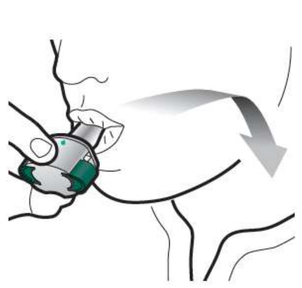
ENERZAIR®
breezhaler®



**Insira**



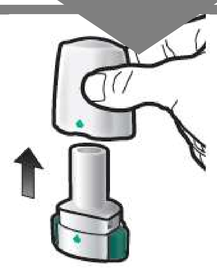
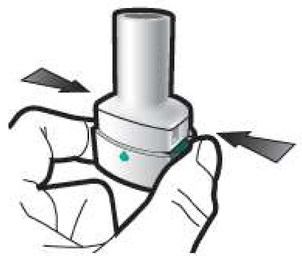
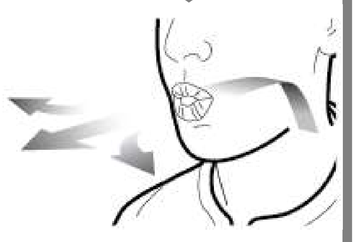
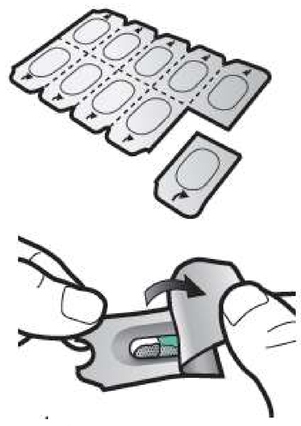
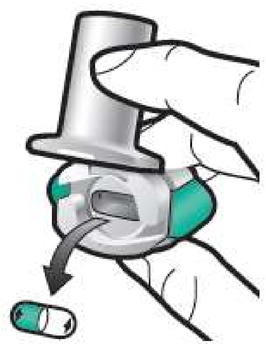
**Perfure e solte**



**Inale profundamente**



**Verifique se a cápsula está vazia**

| 1 | 2 | 3 | Verificar |
|---|---|---|---|
|  |  |  |  |
| Passo 1a:<br>**Retire a tampa** | Passo 2a:<br>**Perfure a cápsula uma vez**<br>Segure o inalador verticalmente.<br>Perfure a cápsula pressionando firmemente ambos os botões laterais ao mesmo tempo.<br>Deve ouvir um barulho quando a cápsula for perfurada.<br><u>Perfure a cápsula apenas uma vez.</u> | Passo 3a:<br>**Expire totalmente**<br><u>Não sopre para o inalador.</u> | **Verifique se a cápsula está vazia**<br>Abra o inalador para verificar se ainda existe algum pó na cápsula. |
|  |  |  |  |
| Passo 1b:<br>**Abra o inalador** | Passo 2b:<br>**Solte os botões laterais** | Passo 3b:<br>**Inale profundamente o medicamento**<br>Segure o inalador conforme a figura.<br>Coloque o aplicador bocal na boca e feche os lábios firmemente à volta do aplicador bocal.<br><u>Não pressione os botões laterais</u>.<br>Inspire rapidamente e o mais profundamente que conseguir.<br>Durante a inalação vai ouvir um zumbido.<br>Poderá sentir o sabor do medicamento enquanto inspira. | Se ainda existir pó na cápsula:<br>• Feche o inalador.<br>• Repita os passos 3a a 3d |
|  | | |  **Pó remanescente**  **Vazia** |
| Passo 1c:<br>**Remova a cápsula**<br>Separe um dos blisters da tira.<br>Retire a película protetora do blister e retire a cápsula.<br><u>Não pressione a cápsula através da película de alumínio.</u><br><u>Não engula a cápsula.</u> | | Passo 3c:<br>**Sustenha a respiração**<br>Sustenha a respiração durante pelo menos 5 segundos.<br><br>Passo 3d :<br>**Lavar a boca**<br>Bocheche com água após cada administração. | <br>**Retire a cápsula vazia**<br>Coloque a cápsula vazia no seu lixo doméstico.<br><br>Feche o inalador e reponha a tampa. |

ENERZAIR® breezhaler®



Passo 1d:
**Insira a cápsula**
Nunca coloque a cápsula diretamente no aplicador bocal.



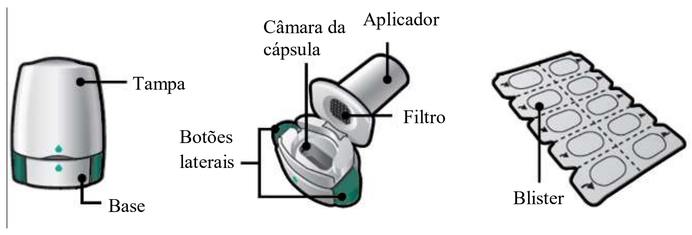
Passo 1e:
**Feche o inalador**

**Informação Importante**

- As cápsulas de Enerzair Breezhaler devem ser sempre conservadas no blister e apenas devem ser retiradas imediatamente antes da utilização.
- Não pressione a cápsula através da película de alumínio para a retirar do blister.
- Não engula a cápsula.
- Não utilize Enerzair Breezhaler cápsulas com qualquer outro inalador.
- Não utilize Inalador Enerzair Breezhaler para tomar qualquer outro medicamento em cápsula.
- Nunca coloque a cápsula na sua boca ou no aplicador bocal do inalador.
- Não pressione os botões laterais mais do que uma vez.
- Não sopre para o inalador do bocal.
- Não pressione os botões laterais enquanto inala através do aplicador bocal.
- Não manuseie as cápsulas com as mãos molhadas.
- Nunca limpe o seu inalador com água.

A sua embalagem de Inalador Enerzair Breezhaler contém:

- Um inalador de Inalador Enerzair Breezhaler
- Um ou mais blisters, cada um contendo 10 cápsulas de Enerzair Breezhaler para serem usadas com o inalador




**Inalador** **Base do Inalador** **Blister**

**Perguntas Frequentes**

**Porque é que o inalador não fez um barulho quando inalei?**
A cápsula pode estar presa na câmara da cápsula. Se tal acontecer, solte cuidadosamente a cápsula batendo na base do inalador. Inale novamente o medicamento, repetindo os passos 3a a 3d.

**O que devo fazer se existir pó remanescente dentro da cápsula?**
Não tomou a quantidade suficiente do seu medicamento. Feche o inalador e repita os passos 3a a 3d.

**Eu tossi após a inalação – isso importa?**
Tal pode acontecer. Desde que a cápsula esteja vazia, você recebeu quantidade suficiente do seu medicamento.

**Senti bocados pequenos da cápsula na minha língua – isso importa?**
Tal pode acontecer. Não é prejudicial. A probabilidade da cápsula se partir em pequenos bocados aumenta se a cápsula for perfurada mais do que uma vez.

**Limpar o inalador**
Limpe o aplicador bocal por dentro e por fora com um pano limpo, seco e sem pelos para remover qualquer resíduo de pó. Mantenha o inalador seco. Nunca limpe o seu inalador com água.

**Eliminação do inalador após uso**
Cada inalador deve ser eliminado após todas as cápsulas terem sido utilizadas. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os inaladores que já não necessita.

ENERZAIR® breezhaler®

Para instruções detalhadas sobre a utilização do sensor e da App, ver as Instruções de Utilização fornecidas na embalagem do sensor e da App. **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** Novartis Europharm Limited. Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlanda. **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** EU/1/20/1438/001005 **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** 03 de julho de 2020 **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO** 03/07/2020 Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

ENERZAIR®
breezhaler®

NOVARTIS | Reimagining Medicine