

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Onbrez Breezhaler 150 mikrogram inhalationspulver, hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller indakaterolmaleat motsvarande 150 mikrogram indakaterol.

Avgiven dos som lämnar inhalatorns munstycke är indakaterolmaleat motsvarande 120 mikrogram indakaterol.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje kapsel innehåller 24,8 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationspulver, hård kapsel.

Genomskinliga (ofärgade) kapslar, innehållande ett vitt pulver, med ”IDL 150” tryckt i svart ovanför ett svart streck och företagslogotypen (b) tryckt i svart nedanför det svarta strecket.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Onbrez Breezhaler är indicerat som bronkvidgande underhållsbehandling av luftvägsobstruktion hos vuxna patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är inhalation av innehållet i en 150 mikrogram kapsel en gång dagligen med Onbrez Breezhaler inhalator. Dosen bör endast höjas på läkares inrådan.

Inhalation av en 300 mikrogram kapsel en gång dagligen med Onbrez Breezhaler inhalator har visats ge ytterligare klinisk nytta vad gäller andfåddhet, särskilt hos patienter med svår KOL. Högsta dos är 300 mikrogram en gång dagligen.

Onbrez Breezhaler ska administreras vid samma tidpunkt varje dag.

Om en dos glöms bort ska nästa dos tas vid den vanliga tidpunkten nästa dag.

Särskilda populationer

Äldre

Maximal plasmakoncentration och total systemisk exponering ökar med åldern, men ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Data saknas för Onbrez Breezhaler avseende patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Onbrez Breezhaler för en pediatrik population (under 18 år).

Administreringssätt

Endast för inhalation. Onbrez Breezhaler kapslar får inte sväljas.

Kapslarna får endast tas ur blisterkartan omedelbart före användning.

Kapslarna får endast administreras med Onbrez Breezhaler inhalator (se avsnitt 6.6). Den Onbrez Breezhaler inhalator som medföljer varje ny förpackning ska användas.

Patienterna ska informeras om hur produkten administreras korrekt. Patienter som inte upplever att andningen förbättras bör tillfrågas om de sväljer läkemedlet i stället för att inhalera det.

Anvisningar om användning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Astma

Onbrez Breezhaler är en långverkande beta₂-agonist som är indicerat för KOL och ska inte användas vid astma eftersom långtidsdata vid astma saknas.

Långverkande beta₂-agonister kan, i samband med astmabehandling, öka risken för allvarliga astmarelaterade biverkningar inklusive astmarelaterade dödsfall.

Överkänslighetsreaktioner

Akuta överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter administrering av Onbrez Breezhaler. Om tecken som tyder på allergiska reaktioner uppkommer (i synnerhet svårigheter att andas eller svälja, svullnad av tunga, läppar och ansikte, urtikaria, hudutslag) ska behandling med Onbrez Breezhaler avbrytas omedelbart och alternativ behandling sättas in.

Paradoxal bronkospasm

Liksom vid användning av annan inhalationsbehandling, kan administrering av Onbrez Breezhaler leda till paradoxal bronkospasm som kan vara livshotande. Om paradoxal bronkospasm uppträder ska Onbrez Breezhaler omedelbart sättas ut och alternativ behandling sättas in.

Försämring av sjukdomen

Onbrez Breezhaler är inte indicerat för behandling av akuta episoder av bronkospasm, dvs som vid behovsmedicin. Om sjukdomen förvärras under behandling med Onbrez Breezhaler bör patienten bedömas på nytt och KOL-behandlingen ses över. En höjning av den dagliga dosen av Onbrez Breezhaler så att den överstiger den högsta dosen om 300 mikrogram är inte lämplig.

Systemiska effekter

Även om administrering av Onbrez Breezhaler vid rekommenderade doser vanligen inte har någon kliniskt relevant effekt på hjärtkärlsystemet ska indakaterol, i likhet med andra beta₂-agonister, användas med försiktighet hos patienter med hjärtkärlsjukdom (kranskärlssjukdom, akut myokardinfarkt, hjärtarytmier, hypertoni), krampsjukdomar eller tyreotoxikos och hos patienter som svarar ovanligt kraftigt på beta₂-agonister.

Kardiovaskulära effekter

I likhet med andra beta₂-agonister kan indakaterol orsaka kliniskt signifikanta kardiovaskulära effekter hos vissa patienter såsom ökad puls, förhöjt blodtryck och/eller symtom. Om sådana effekter uppträder kan det vara nödvändigt att avbryta behandlingen. Dessutom har beta-agonister rapporterats orsaka förändringar i elektrokardiogram (EKG) såsom avflackning av T-vågen, förlängning av QT-intervallet och sänkning av ST-segmentet. Den kliniska betydelsen av dessa observationer är emellertid okänd. Långverkande beta₂-agonister såsom Onbrez Breezhaler bör därför användas med försiktighet hos patienter med känd eller misstänkt förlängning av QT-intervallet eller hos de som behandlas med läkemedel som påverkar QT-intervallet.

Inga kliniskt relevanta effekter på förlängning av QT_c-intervallet har observerats i kliniska studier av Onbrez Breezhaler vid rekommenderade terapeutiska doser (se avsnitt 5.1).

Hypokalemi

Hos vissa patienter kan beta₂-agonister orsaka signifikant hypokalemi som kan ha ogynnsamma effekter på hjärtkärlsystemet. Sänkningen av serumkalium är vanligen övergående och kräver inte substitution. Hos patienter med svår KOL kan hypokalemi förstärkas av hypoxi och annan samtidig behandling (se avsnitt 4.5), vilket kan leda till ökad benägenhet för hjärtarytmier.

Hyperglykemi

Inhalation av höga doser beta₂-agonister kan höja glukoshalten i plasma. När diabetespatienter påbörjar behandling med Onbrez Breezhaler bör plasmaglukos kontrolleras noggrant.

I kliniska studier var kliniskt betydande förändringar i blodglukos generellt 1-2 % vanligare med rekommenderade doser av Onbrez Breezhaler än med placebo. Onbrez Breezhaler har inte undersökts på patienter med icke välreglerad diabetes mellitus.

Hjälpämnen

Kapslarna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Sympatomimetika

Samtidig administrering av andra sympatomimetika (ensamma eller som del i kombinationsterapi) kan förstärka biverkningarna av Onbrez Breezhaler.

Onbrez Breezhaler ska inte användas i kombination med andra långverkande beta₂-agonister eller med läkemedel som innehåller långverkande beta₂-agonister.

Behandling som kan medföra hypokalemi

Behandling med metylxantinderivat, steroider eller icke-kaliumsparande diuretika kan medföra hypokalemi. Samtidig behandling kan således förstärka beta₂-agonisters möjliga hypokalemiska effekter och försiktighet ska därför iaktas (se avsnitt 4.4).

Beta-adrenerga blockerare

Beta-adrenerga blockerare och beta₂-agonister kan försvaga eller motverka effekten av varandra vid samtidig administrering. Därför bör indakaterol inte ges tillsammans med beta-adrenerga blockerare (inklusive ögondroppar) om inte tvingande skäl föreligger. Om sådan behandling är nödvändig ska hjärtsелеktiva beta-adrenerga blockerare väljas i första hand och administreras med försiktighet.

Metabola och transportörrelaterade interaktioner

Hämning av de mekanismer som framförallt bidrar till clearance av indakaterol, CYP3A4 och P-glykoprotein (P-gp), ökar den systemiska exponeringen för indakaterol med upp till två gånger. Mot bakgrund av den erfarenhet av Onbrez Breezhaler som erhållits i kliniska studier, med den dubbla högsta rekommenderade dosen i upp till ett år, väcker storleken på den interaktionsorsakade exponeringsökningen inte några farhågor vad beträffar säkerheten.

Indakaterol har inte visats orsaka interaktioner med annan samtidig läkemedelsbehandling. Undersökningar *in vitro* tyder på att indakaterol har en försumbar potential att orsaka metabola interaktioner med andra läkemedel vid de systemiska exponeringsnivåer som uppnås vid klinisk användning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med indakaterol saknas. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer (se avsnitt 5.3). I likhet med andra beta₂-agonister kan indakaterol hämma värkarbetet på grund av en relaxerande effekt på glatt muskulatur i livmodern. Onbrez Breezhaler ska endast användas under graviditet om de förväntade fördelarna överväger de möjliga riskerna.

Amning

Det är inte känt om indakaterol eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölks. Tillgängliga farmakokinetiska/toxikologiska djurdata har visat att indakaterol/metaboliter utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Onbrez Breezhaler efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

En minskad dräktighetsfrekvens har observerats hos råttor. Det är emellertid inte sannolikt att indakaterol påverkar reproduktionen eller fertiliteten hos människa vid inhalation av högsta rekommenderade dos (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Onbrez Breezhaler har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna vid rekommenderade doser var nasofaryngit (14,3 %), övre luftvägsinfektion (14,2 %), hosta (8,2 %), huvudvärk (3,7 %) och muskelspasm (3,5 %). Dessa var i de allra flesta fall lindriga eller måttliga och uppträdde med lägre frekvens vid fortsatt behandling.

Vid rekommenderade doser visar biverkningsprofilen för Onbrez Breezhaler kliniskt obetydliga systemiska effekter av beta₂-adrenerg stimulering hos KOL-patienter. Genomsnittliga förändringar av hjärtfrekvensen understeg ett slag per minut. Takykardi var sällsynt och rapporterades med jämförbar frekvens med placebo. Relevanta QT_cF-förlängningar påvisades inte jämfört med placebo. Frekvensen av betydande förlängning av QT_cF-intervall [dvs >450 ms (män) och >470 ms (kvinnor)] och rapporter om hypokalemi var jämförbara med dem för placebo. Genomsnittliga maximala blodglukosförändringar var likartade för Onbrez Breezhaler och placebo.

Biverkningstabell

Det kliniska fas III-programmet för Onbrez Breezhaler omfattade patienter med den kliniska diagnosen medelsvår till svår KOL. Antalet patienter som exponerades för indakaterol i doser upp till den dubbla rekommenderade dosen under upp till ett år var 4 764. Av dessa behandlades 2 611 patienter med 150 mikrogram en gång dagligen och 1 157 patienter med 300 mikrogram en gång dagligen. Cirka 41 % av patienterna hade svår KOL. Genomsnittsåldern var 64 år och 48 % var äldre än 65 år. Majoriteten (80 %) var kaukasier.

Biverkningarna i tabell 1 anges utifrån organsystemklass enligt MedDRA i säkerhetsdatabasen för KOL. Inom varje organsystemklass presenteras biverkningarna i fallande frekvensordning enligt följande frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar

Biverkningar	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer	
Övre luftvägsinfektion	Vanliga
Nasofaryngit	Vanliga
Sinuit	Vanliga
Immunsystemet	
Överkänslighetsreaktioner ¹	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	
Diabetes mellitus och hyperglykemi	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	
Huvudvärk	Vanliga
Yrsel	Vanliga
Parestesi	Mindre vanliga
Hjärtat	
Ischemisk hjärtsjukdom	Mindre vanliga
Förmaksflimmer	Mindre vanliga
Hjärtklappning	Mindre vanliga
Takykardi	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Hosta	Vanliga
Orofaryngeal smärta inklusive halsirritation	Vanliga
Rinorré	Vanliga
Paradoxal bronkospasm	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	
Klåda/hudutslag	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Muskelspasm	Vanliga
Myalgi	Mindre vanliga
Muskuloskeletal smärta	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Bröstsmärta	Vanliga
Perifert ödem	Vanliga

¹ Överkänslighetsreaktioner i samband med användning av Onbrez Breezhaler har rapporterats efter försäljningsgodkännandet. Det är frivilliga rapporter från en population av osäker storlek och därför kan varken biverkningsfrekvensen beräknas tillförlitligt eller ett orsakssamband med läkemedelsexponeringen fastställas. Frekvensen har därför beräknats utifrån data från kliniska prövningar.

Säkerhetsprofilen för Onbrez Breezhaler var i stort sett densamma vid 600 mikrogram en gång dagligen som vid rekommenderade doser. En biverkning som tillkom var tremor (vanliga).

Beskrivning av specifik biverkning

I kliniska fas III-prövningar observerade sjukvårdspersonal vid besök på mottagningen att i genomsnitt 17-20 % av patienterna upplevde sporadisk hosta, som vanligen uppträdde inom 15 sekunder efter inhalation och varade i 5 sekunder (ca 10 sekunder hos rökare). Detta sågs oftare hos kvinnliga än hos manliga patienter samt med högre frekvens hos rökare än hos f.d. rökare. Hostan som uppträdde efter inhalation ledde inte till att någon patient avbröt sin medverkan i studierna vid rekommenderade doser (hosta är ett symptom vid KOL och endast 8,2 % av patienterna rapporterade hosta som en biverkning). Det finns inga belägg för att hosta efter inhalation är förenat med bronkospasm, exacerbationer, försämring av sjukdomen eller minskad effekt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Hos KOL-patienter medförde engångsdoser om 10 gånger den högsta rekommenderade terapeutiska dosen en måttlig ökning av puls, systoliskt blodtryck och QT_c-intervall.

En överdos av indakaterol leder sannolikt till uttalade effekter typiska för beta₂-adrenerga stimulantia, dvs takykardi, tremor, hjärtklappning, huvudvärk, illamående, kräkning, dåsighet, kammararytmier, metabol acidosis, hypokalemi och hyperglykemi.

Understödjande och symtomatisk behandling är indicerad. I allvarliga fall bör patienten läggas in på sjukhus. Användning av hjärtselektiva betablockerare kan övervägas, men endast under överinseende av läkare och med yttersta försiktighet eftersom betablockerare kan utlösa bronkospasm.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, selektiva beta-2-stimulerande medel, ATC-kod: R03AC18

Verkningsmekanism

Beta₂-agonisters farmakologiska effekter kan åtminstone delvis hänföras till stimulering av intracellulärt adenylecyklas, det enzym som katalyserar omvandlingen av adenosintrifosfat (ATP) till cykliskt 3'-5'-adenosinmonofosfat (cykliskt monofosfat). Höjda nivåer av cykliskt AMP leder till relaxation av bronkernas glatta muskulatur. Studier *in vitro* har visat att indakaterol, en långverkande beta₂-agonist, har en agonistisk aktivitet som är 24 gånger högre på beta₂-receptorer än beta₁-receptorer och 20 gånger högre än den på beta₃-receptorer.

Inhalerat indakaterol verkar lokalt i lungan som bronkvidgare. Indakaterol är en partiell agonist med nanomolär potens på humana beta₂-adrenerga receptorer. På isolat av humana bronker har indakaterol en snabbt insättande och långvarig verkan.

Även om beta₂-receptorer är de dominerande adrenerga receptorerna i bronkernas glatta muskulatur och beta₁-receptorer är de dominerande receptorerna i människans hjärta, finns även beta₂-receptorer i hjärtat där de utgör 10-50 % av det samlade antalet adrenerga receptorer. Beta₂-receptorernas exakta funktion i hjärtat är inte känd, men på grund av deras förekomst kan även mycket selektiva beta₂-agonister påverka hjärtat.

Farmakodynamisk effekt

Onbrez Breezhaler, administrerat i doser om 150 och 300 mikrogram en gång dagligen, gav genomgående en kliniskt signifikant förbättrad lungfunktion (mätt som forcerad expiratorisk volym under 1 sekund, FEV₁) under 24 timmar i ett antal kliniska farmakodynamik- och effektstudier. Effekten satte in snabbt, inom 5 minuter efter inhalation, och FEV₁ ökade med 110-160 ml jämfört med utgångsvärdet, vilket var jämförbart med den snabbverkande beta₂-agonisten salbutamol 200 mikrogram och statistiskt signifikant snabbare än salmeterol/flutikason 50/500 mikrogram. Den genomsnittliga peak-effekten avseende FEV₁ jämfört med utgångsvärdet var 250-330 ml vid steady state.

Den bronkvidgande effekten var inte beroende av tidpunkten för dosering, morgon eller kväll.

Onbrez Breezhaler minskade hyperinflation av lungorna, vilket resulterade i ökad inspiratorisk kapacitet under ansträngning och vila, jämfört med placebo.

Effekter på hjärtats elektrofysiologi

En dubbelblind, placebo- och aktivt (moxifloxacin) kontrollerad 2-veckorsstudie på 404 friska försökspersoner visade på en maximal genomsnittlig (90 % konfidensintervall) förlängning av QT_cF-intervallet (i millisekunder) om 2,66 (0,55; 4,77), 2,98 (1,02; 4,93) och 3,34 (0,86; 5,82) vid upprepad dosering om 150 mikrogram, 300 mikrogram respektive 600 mikrogram. Således föreligger inte skäl att befara någon proarytmisk risk relaterad till förlängning av QT-intervallet vid rekommenderade terapeutiska doser eller vid dubbling av den högsta rekommenderade dosen. Det fanns inga tecken på något samband mellan koncentration och ΔQT_c i det utvärderade dosintervallet.

En 26-veckor lång, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie på 605 patienter med KOL visade ingen kliniskt relevant skillnad mellan patienter som fick rekommenderade doser av Onbrez Breezhaler, placebo eller tiotropium vad gäller utveckling av arytmier, vilket följdes med 24-timmarsövervakning vid studiestart och upp till 3 gånger under behandlingsperioden om 26 veckor.

Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska utvecklingsprogrammet omfattade 4 randomiserade kontrollerade studier på patienter med en klinisk KOL-diagnos: en tolvveckors-, två sexmånaders- (varav den ena förlängdes till ett år för att utvärdera säkerhet och tolerabilitet) och en ettårsstudie. Dessa studier inkluderade mätning av lungfunktion och hälsoeffekter såsom dyspné, exacerbationer och hälsorelaterad livskvalitet.

Lungfunktion

Onbrez Breezhaler, administrerat en gång dagligen i doser om 150 eller 300 mikrogram, gav en kliniskt betydelsefull förbättrad lungfunktion. Det primära effektmåttet (24-timmars dal-värde av FEV₁) ökade med 130-180 ml efter 12 veckor med 150 mikrogram, jämfört med placebo (p<0,001), och med 60 ml jämfört med salmeterol 50 mikrogram två gånger dagligen (p<0,001). Dosen 300 mikrogram gav en ökning om 170-180 ml, jämfört med placebo (p<0,001), och en ökning om 100 ml jämfört med formoterol 12 mikrogram två gånger dagligen (p<0,001). Båda doserna resulterade i en ökning om 40-50 ml jämfört med öppet administrerat tiotropium 18 mikrogram en gång dagligen (150 mikrogram, p=0,004; 300 mikrogram, p=0,01). Den 24-timmar långa bronkvidgande effekten av Onbrez Breezhaler upprätthölls från den första dosen och under den ett år långa behandlingsperioden utan tecken på minskad effekt (takyfylaxi).

Symtomatiska effekter

Jämfört med placebo gav båda doserna en statistiskt signifikant förbättrad symtomlindring vad avser dyspné och hälsostatus (utvärderat med Transitional Dyspnoea Index [TDI] respektive St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Svartsresultaten var generellt högre än för aktiva kontroller (tabell 2). Dessutom behövde de patienter som behandlades med Onbrez Breezhaler signifikant mindre vidbehovsmedicin. De hade även fler dagar utan vidbehovsmedicinering jämfört med placebo och en signifikant förbättrad procentandel dagar utan symtom dagtid.

En analys av poolade effektdata avseende 6 månaders behandling visade att frekvensen KOL-exacerbationer var statistiskt signifikant lägre än för placebo. Frekvenskvoten, jämfört med placebo, var 0,68 (95% CI [0,47; 0,98]; p-värde 0,036) och 0,74 (95% CI [0,56; 0,96]; p-värde 0,026) för 150 mikrogram respektive 300 mikrogram.

Det finns begränsad erfarenhet från behandling av personer med afrikanskt ursprung.

Tabell 2 Symtomlindring efter 6 månaders behandling

Behandling Dos (mikrogram)	indakaterol 150 en gång dagligen	indakaterol 300 en gång dagligen	tiotropium 18 en gång dagligen	salmeterol 50 två gånger dagligen	formoterol 12 två gånger dagligen	placebo
Procentandel patienter som uppnådde MCID TDI [†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Procentandel patienter som uppnådde MCID SGRQ [†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Minskning av vidbehovs- medicin, puffar/dag, jmf. med baseline	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Procentandel dagar utan vidbehovs- medicin	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/e	42 ^a 42 ^b

Studiedesign med ^a: indakaterol 150 mikrogram, salmeterol och placebo; ^b: indakaterol 150 och 300 mikrogram, tiotropium och placebo; ^c: indakaterol 300 mikrogram, formoterol och placebo
[†] MCID = minsta kliniskt betydelsefulla skillnad (≥ 1 poängs förändring i TDI, ≥ 4 poängs förändring i SGRQ)

n/e= ej utvärderad vid sex månader

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Onbrez Breezhaler för alla grupper av den pediatrika populationen för kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Indakaterol är en kiral molekyl med R-konfiguration.

Farmakokinetiska data har erhållits från ett antal kliniska studier på friska försökspersoner och KOL-patienter.

Absorption

Mediantiden till maximal serumkoncentration av indakaterol var cirka 15 minuter efter inhalation av en engångsdos eller upprepade doser. Den systemiska exponeringen för indakaterol ökade proportionellt med ökad dos (150 mikrogram till 600 mikrogram). Den absoluta biotillgängligheten var i genomsnitt 43 % till 45 % efter inhalation. Den systemiska exponeringen är resultatet av såväl pulmonell som gastrointestinal absorption, cirka 75 % av systemexponeringen kom från upptaget i lungorna och 25 % från gastrointestinal absorption.

Serumkoncentrationen av indakaterol ökade vid upprepad administrering en gång dagligen. Steady-state uppnåddes inom 12-14 dagar. Genomsnittlig ackumulationskvot för indakaterol, dvs AUC för ett 24-timmars dosintervall vid dag 14 jämfört med dag 1, låg i intervallet 2,9-3,5 vid inhalation av doser mellan 150 mikrogram och 600 mikrogram en gång dagligen.

Distribution

Efter intravenös infusion var distributionsvolymen för indakaterol 2 557 liter under den terminala eliminationsfasen, vilket tyder på omfattande distribution. Proteinbindningsgraden *in vitro* i humant serum och human plasma var 94,1-95,3 % respektive 95,1-96,2 %.

Metabolism

Efter oral administrering av radioaktivt märkt indakaterol i en ADME-studie (absorption, distribution, metabolism, elimination) på människa var oförändrat indakaterol huvudkomponenten i serum och stod för ca en tredjedel av total läkemedelsrelaterad AUC över 24 timmar. Den huvudsakliga metaboliten i serum var ett hydroxylerat derivat. Andra framträdande metaboliter var fenoliska O-glukuronider av indakaterol och hydroxylerat indakaterol. Ytterligare metaboliter som identifierades var en diastereomer av det hydroxylerade derivatet, en N-glukuronid av indakaterol samt C- och N-dealkylerade produkter.

Undersökningar *in vitro* visade att UGT1A1 är den enda UGT-isoformen som metaboliserar indakaterol till den fenoliska O-glukuroniden. De oxidativa metaboliterna återfanns i inkubationer med rekombinant CYP1A1, CYP2D6 och CYP3A4. Slutsatsen drogs att CYP3A4 är det dominerande isoenzym som ansvarar för hydroxylering av indakaterol. Undersökningar *in vitro* tyder vidare på att indakaterol är ett lågaffinitetssubstrat för effluxpumpen P-gp.

Eliminering

I kliniska studier som inbegrep urinprov utsöndrades generellt mindre än 2 % av den administrerade dosen som oförändrat indakaterol via urinen. Renalt clearance av indakaterol var i genomsnitt mellan 0,46 och 1,20 liter/timme. Vid jämförelse med serumclearance av indakaterol, som var 23,3 liter/timme, är det uppenbart att renalt clearance spelar en mindre roll (ca 2-5 % av systemiskt clearance) för eliminationen av systemiskt tillgängligt indakaterol.

I en ADME-studie på människa, där indakaterol gavs oralt, dominerade den fekala eliminationsvägen framför den renala. Indakaterol utsöndrades huvudsakligen som oförändrad moderssubstans (54 % av dosen) och i mindre grad som hydroxylerade indakaterolmetaboliter (23 % av dosen) i human feces. Massbalansen var fullständig och ≥ 90 % av dosen återfanns i exkretet.

Minskningen av serumkoncentrationen av indakaterol skedde multifasiskt med en genomsnittlig terminal halveringstid mellan 45,5 och 126 timmar. Den effektiva halveringstiden, beräknad på basis av ackumuleringen av indakaterol efter upprepad dosering, var mellan 40 och 52 timmar, vilket överensstämmer med den observerade tiden till steady-state på ca 12-14 dagar.

Särskilda populationer

En populationsfarmakokinetisk analys visade att ålder (vuxna upp till 88 år), kön, vikt (32 till 168 kg) och ras inte hade någon kliniskt relevant påverkan på farmakokinetiken av indakaterol. Studien tyder inte på några skillnader mellan etniska subgrupper i denna population.

Patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion visade inga relevanta förändringar i C_{max} eller AUC för indakaterol. Det var inte heller någon skillnad i proteinbindningsgrad mellan försökspersoner med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion och friska kontroller. Studier på försökspersoner med kraftigt nedsatt leverfunktion har inte utförts.

Eftersom den renala utsöndringen stod för en mycket liten andel av den totala eliminationen har inga studier utförts på försökspersoner med nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter på hjärtkärlsystemet som kan tillskrivas indakaterols beta₂-agonistiska egenskaper inkluderade takykardi, arytmier och myokardlesioner hos hund. Mild irritation i näshålan och larynx observerades hos gnagare. Alla dessa fynd uppstod vid exponeringar som var betydligt högre än de som kan förutses hos människa.

Även om indakaterol inte påverkade den allmänna reproduktionsförmågan i en fertilitetsstudie på råtta, observerades en minskning av antalet graviditeter hos avkomman, F₁, i en peri- och postnatal utvecklingsstudie på råtta vid en exponering som var 14 gånger högre än vid behandling med Onbrez Breezhaler hos människa. Indakaterol var inte embryotoxiskt eller teratogent hos vare sig råtta eller kanin.

Gentoxicitetsstudier visade ingen mutagen eller klastogen potential. Karcinogenicitet utvärderades i en tvåårig studie på råtta och en sexmånadersstudie på transgena möss. Den ökade incidensen av benigna leiomyom och fokal hyperplasi i glatt muskulatur i ovarier hos råtta överensstämmer med liknande fynd för andra beta₂-agonister. Inga tecken på karcinogenicitet sågs hos mus. Den systemiska exponeringen (AUC), som i dessa studier på råtta och mus inte orsakade några observerbara biverkningar, var minst 7 respektive 49 gånger högre än den som uppnås hos människa vid behandling med Onbrez Breezhaler om 300 mikrogram dagligen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Laktosmonohydrat

Kapselhölje

Gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i blisterkartan och tas endast ur kartan omedelbart före användning. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Onbrez Breezhaler är en inhalator för engångsdoser. Själva inhalatorn och dess lock är tillverkade av akrylnitrilbutadienstyren, tryckknapparna är tillverkade av metylmetaakrylat akrylnitrilbutadienstyren. Nålar och fjädrar är tillverkade av rostfritt stål.

PA/Alu/PVC - Alu blisterkartor innehållande 10 hårda kapslar

Kartong innehållande 10 kapslar och en Onbrez Breezhaler inhalator.

Kartong innehållande 30 kapslar och en Onbrez Breezhaler inhalator.

Multipelförpackning bestående av 2 förpackningar (som vardera innehåller 30 kapslar och 1 inhalator).

Multipelförpackning bestående av 3 förpackningar (som vardera innehåller 30 kapslar och 1 inhalator).



Multipelförpackning bestående av 30 förpackningar (som vardera innehåller 10 kapslar och 1 inhalator).

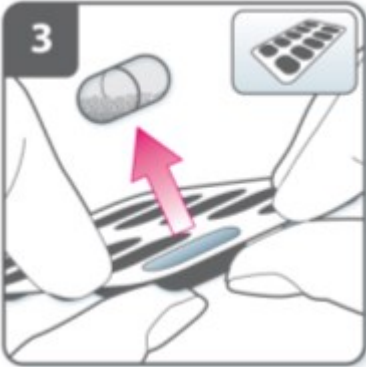
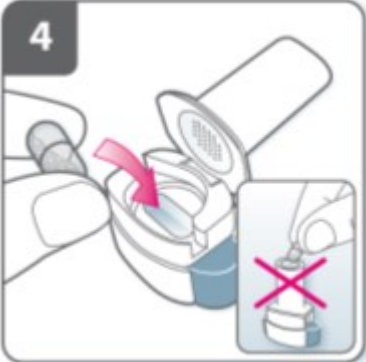

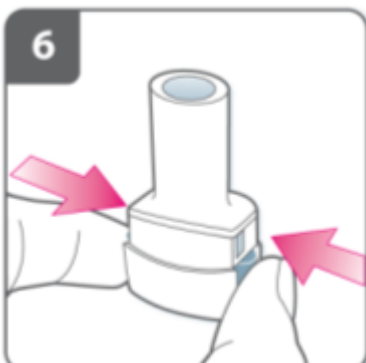

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.


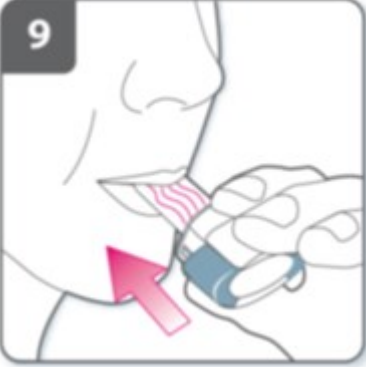
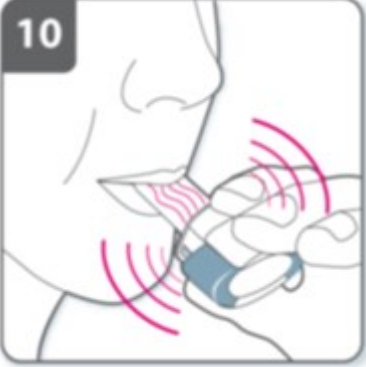
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering


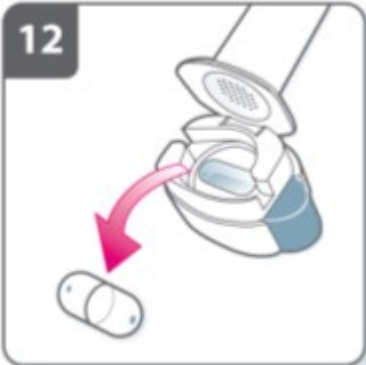

Varje inhalator ska kasseras efter 30 dagars användning.

Anvisningar för användning och hantering

	Ta av locket.
	Öppna inhalatorn: Håll inhalatorns botten i ett stadigt grepp och fäll ned munstycket. Inhalatorn är nu öppen.

	<p>Förbered kapseln: Ta med torra händer ut en kapsel från blisterkartan omedelbart före användning.</p>
	<p>Sätt i kapseln: Lägg kapseln i kapselfacket.</p> <p>Lägg aldrig kapseln direkt i munstycket.</p>
	<p>Stäng inhalatorn: Fäll tillbaka munstycket tills du hör ett klickljud.</p>
	<p>Stick hål på kapseln:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Håll inhalatorn upprätt med munstycket pekande uppåt. • Stick hål på kapseln genom att med en stadig rörelse pressa in de båda knapparna på inhalatorns sidor samtidigt. Gör detta endast en gång. • Du ska höra ett klickljud när det går hål på kapseln.
	<p>Släpp upp sidoknapparna helt.</p>

	<p>Andas ut: Andas ut så mycket du kan innan du placerar munstycket i munnen.</p> <p>Blås inte i munstycket.</p>
	<p>Inhalera läkemedlet: Gör så här för att andas in läkemedlet djupt i luftvägarna.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Håll inhalatorn som visas på bilden. Sidoknapparna ska vara riktade åt höger respektive vänster. Tryck inte på sidoknapparna. • Placera munstycket i munnen och slut läpparna hårt runt det. • Andas in snabbt men ordentligt och så djupt du kan.
	<p>Obs! När du andas in genom inhalatorn snurrar kapseln i facket och du ska höra ett susande ljud. Du kommer att känna en söt smak när läkemedlet kommer ner i lungorna.</p> <p>Mer information Ibland kan mycket små bitar av kapseln tränga igenom filtret och in i munnen. Om detta händer kommer du att kunna känna dessa bitar på tungan. Det är inte skadligt att svälja eller andas in dem. Risken för att kapseln krossas ökar om du av misstag sticker hål på kapseln fler än en gång (steg 6).</p> <p>Om du inte hör ett susande ljud: Kapseln kan ha fastnat i kapselfacket. Om detta händer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Öppna inhalatorn och lossa försiktigt kapseln genom att knacka på botten av inhalatorn. Tryck inte på sidoknapparna. • Inhalera läkemedlet igen genom att upprepa steg 8 och 9.

	<p>Håll andan: När du har inhalerat läkemedlet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Håll andan i minst 5-10 sekunder eller så länge du kan medan du tar ut inhalatorn ur munnen. • Andas sedan ut. • Öppna inhalatorn för att se om något pulver finns kvar i kapseln. <p>Om det finns pulver kvar i kapseln:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stäng inhalatorn. • Upprepa steg 8, 9, 10 och 11. <p>De flesta tömmer kapseln med en eller två inhalationer.</p> <p>Mer information Vissa personer kan ibland få kortvarig hosta strax efter inhalation av läkemedlet. Om detta inträffar behöver du inte vara orolig. Så länge kapseln är tom har du fått i dig tillräckligt med läkemedel.</p>
	<p>När du har inhalerat allt läkemedel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Öppna munstycket igen och ta ut den tomma kapseln genom att tippa ut den ur kapselfacket. Kasta den tomma kapseln i hushållssoporna. • Stäng inhalatorn och sätt på locket. <p>Förvara inte kapslarna i Onbrez Breezhaler inhalator.</p>
	<p>Fyll i doseringskalendern: I förpackningen finns en doseringskalender. Gör ett kryss i dagens ruta om detta hjälper dig att komma ihåg när du ska ta nästa dos.</p>

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/593/001-005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30 november 2009
Datum för den senaste förnyelsen: 18 september 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Onbrez Breezhaler 300 mikrogram inhalationspulver, hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller indakaterolmaleat motsvarande 300 mikrogram indakaterol.

Avgiven dos som lämnar inhalatorns munstycke är indakaterolmaleat motsvarande 240 mikrogram indakaterol.


Hjälpämne med känd effekt:

Varje kapsel innehåller 24,6 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, hård kapsel.

Genomskinliga (ofärgade) kapslar, innehållande ett vitt pulver, med ”IDL 300” tryckt i blått ovanför ett blått streck och företagslogotypen () tryckt i blått nedanför det blåa strecket.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Onbrez Breezhaler är indicerat som bronkvidgande underhållsbehandling av luftvägsobstruktion hos vuxna patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är inhalation av innehållet i en 150 mikrogram kapsel en gång dagligen med Onbrez Breezhaler inhalator. Dosen bör endast höjas på läkares inrådan.

Inhalation av en 300 mikrogram kapsel en gång dagligen med Onbrez Breezhaler inhalator har visats ge ytterligare klinisk nytta vad gäller andfåddhet, särskilt hos patienter med svår KOL. Högsta dos är 300 mikrogram en gång dagligen.

Onbrez Breezhaler ska administreras vid samma tidpunkt varje dag.

Om en dos glöms bort ska nästa dos tas vid den vanliga tidpunkten nästa dag.

Särskilda populationer

Äldre

Maximal plasmakoncentration och total systemisk exponering ökar med åldern, men ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Data saknas för Onbrez Breezhaler avseende patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Onbrez Breezhaler för en pediatrik population (under 18 år).

Administreringssätt

Endast för inhalation. Onbrez Breezhaler kapslar får inte sväljas.

Kapslarna får endast tas ur blisterkartan omedelbart före användning.

Kapslarna får endast administreras med Onbrez Breezhaler inhalator (se avsnitt 6.6). Den Onbrez Breezhaler inhalator som medföljer varje ny förpackning ska användas.

Patienterna ska informeras om hur produkten administreras korrekt. Patienter som inte upplever att andningen förbättras bör tillfrågas om de sväljer läkemedlet i stället för att inhalera det.

Anvisningar om användning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Astma

Onbrez Breezhaler är en långverkande beta₂-agonist som är indicerat för KOL och ska inte användas vid astma eftersom långtidsdata vid astma saknas.

Långverkande beta₂-agonister kan, i samband med astmabehandling, öka risken för allvarliga astmarelaterade biverkningar inklusive astmarelaterade dödsfall.

Överkänslighetsreaktioner

Akuta överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter administrering av Onbrez Breezhaler. Om tecken som tyder på allergiska reaktioner uppkommer (i synnerhet svårigheter att andas eller svälja, svullnad av tunga, läppar och ansikte, urtikaria, hudutslag) ska behandling med Onbrez Breezhaler avbrytas omedelbart och alternativ behandling sättas in.

Paradoxal bronkospasm

Liksom vid användning av annan inhalationsbehandling, kan administrering av Onbrez Breezhaler leda till paradoxal bronkospasm som kan vara livshotande. Om paradoxal bronkospasm uppträder ska Onbrez Breezhaler omedelbart sättas ut och alternativ behandling sättas in.

Försämring av sjukdomen

Onbrez Breezhaler är inte indicerat för behandling av akuta episoder av bronkospasm, dvs som vid behovsmedicin. Om sjukdomen förvärras under behandling med Onbrez Breezhaler bör patienten bedömas på nytt och KOL-behandlingen ses över. En höjning av den dagliga dosen av Onbrez Breezhaler så att den överstiger den högsta dosen om 300 mikrogram är inte lämplig.

Systemiska effekter

Även om administrering av Onbrez Breezhaler vid rekommenderade doser vanligen inte har någon kliniskt relevant effekt på hjärtkärlsystemet ska indakaterol, i likhet med andra beta₂-agonister, användas med försiktighet hos patienter med hjärtkärlsjukdom (kranskärlssjukdom, akut myokardinfarkt, hjärtarytmier, hypertoni), krampsjukdomar eller tyreotoxikos och hos patienter som svarar ovanligt kraftigt på beta₂-agonister.

Kardiovaskulära effekter

I likhet med andra beta₂-agonister kan indakaterol orsaka kliniskt signifikanta kardiovaskulära effekter hos vissa patienter såsom ökad puls, förhöjt blodtryck och/eller symtom. Om sådana effekter uppträder kan det vara nödvändigt att avbryta behandlingen. Dessutom har beta-agonister rapporterats orsaka förändringar i elektrokardiogram (EKG) såsom avflackning av T-vågen, förlängning av QT-intervallet och sänkning av ST-segmentet. Den kliniska betydelsen av dessa observationer är emellertid okänd. Långverkande beta₂-agonister såsom Onbrez Breezhaler bör därför användas med försiktighet hos patienter med känd eller misstänkt förlängning av QT-intervallet eller hos de som behandlas med läkemedel som påverkar QT-intervallet.

Inga kliniskt relevanta effekter på förlängning av QT_c-intervallet har observerats i kliniska studier av Onbrez Breezhaler vid rekommenderade terapeutiska doser (se avsnitt 5.1).

Hypokalemi

Hos vissa patienter kan beta₂-agonister orsaka signifikant hypokalemi som kan ha ogynnsamma effekter på hjärtkärlsystemet. Sänkningen av serumkalium är vanligen övergående och kräver inte substitution. Hos patienter med svår KOL kan hypokalemi förstärkas av hypoxi och annan samtidig behandling (se avsnitt 4.5), vilket kan leda till ökad benägenhet för hjärtarytmier.

Hyperglykemi

Inhalation av höga doser beta₂-agonister kan höja glukoshalten i plasma. När diabetespatienter påbörjar behandling med Onbrez Breezhaler bör plasmaglukos kontrolleras noggrant.

I kliniska studier var kliniskt betydande förändringar i blodglukos generellt 1-2 % vanligare med rekommenderade doser av Onbrez Breezhaler än med placebo. Onbrez Breezhaler har inte undersökts på patienter med icke välreglerad diabetes mellitus.

Hjälpämnen

Kapslarna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Sympatomimetika

Samtidig administrering av andra sympatomimetika (ensamma eller som del i kombinationsterapi) kan förstärka biverkningarna av Onbrez Breezhaler.

Onbrez Breezhaler ska inte användas i kombination med andra långverkande beta₂-agonister eller med läkemedel som innehåller långverkande beta₂-agonister.

Behandling som kan medföra hypokalemi

Behandling med metylxantinderivat, steroider eller icke-kaliumsparande diuretika kan medföra hypokalemi. Samtidig behandling kan således förstärka beta₂-agonisters möjliga hypokalemiska effekter och försiktighet ska därför iaktas (se avsnitt 4.4).

Beta-adrenerga blockerare

Beta-adrenerga blockerare och beta₂-agonister kan försvaga eller motverka effekten av varandra vid samtidig administrering. Därför bör indakaterol inte ges tillsammans med beta-adrenerga blockerare (inklusive ögondroppar) om inte tvingande skäl föreligger. Om sådan behandling är nödvändig ska hjärtsелеktiva beta-adrenerga blockerare väljas i första hand och administreras med försiktighet.

Metabola och transportörrelaterade interaktioner

Hämning av de mekanismer som framförallt bidrar till clearance av indakaterol, CYP3A4 och P-glykoprotein (P-gp), ökar den systemiska exponeringen för indakaterol med upp till två gånger. Mot bakgrund av den erfarenhet av Onbrez Breezhaler som erhållits i kliniska studier, med den dubbla högsta rekommenderade dosen i upp till ett år, väcker storleken på den interaktionsorsakade exponeringsökningen inte några farhågor vad beträffar säkerheten.

Indakaterol har inte visats orsaka interaktioner med annan samtidig läkemedelsbehandling. Undersökningar *in vitro* tyder på att indakaterol har en försumbar potential att orsaka metabola interaktioner med andra läkemedel vid de systemiska exponeringsnivåer som uppnås vid klinisk användning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med indakaterol saknas. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer (se avsnitt 5.3). I likhet med andra beta₂-agonister kan indakaterol hämma värkarbetet på grund av en relaxerande effekt på glatt muskulatur i livmodern. Onbrez Breezhaler ska endast användas under graviditet om de förväntade fördelarna överväger de möjliga riskerna.

Amning

Det är inte känt om indakaterol eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölks. Tillgängliga farmakokinetiska/toxikologiska djurdata har visat att indakaterol/metaboliter utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Onbrez Breezhaler efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

En minskad dräktighetsfrekvens har observerats hos råttor. Det är emellertid inte sannolikt att indakaterol påverkar reproduktionen eller fertiliteten hos människa vid inhalation av högsta rekommenderade dos (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Onbrez Breezhaler har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna vid rekommenderade doser var nasofaryngit (14,3 %), övre luftvägsinfektion (14,2 %), hosta (8,2 %), huvudvärk (3,7 %) och muskelspasm (3,5 %). Dessa var i de allra flesta fall lindriga eller måttliga och uppträdde med lägre frekvens vid fortsatt behandling.

Vid rekommenderade doser visar biverkningsprofilen för Onbrez Breezhaler kliniskt obetydliga systemiska effekter av beta₂-adrenerg stimulering hos KOL-patienter. Genomsnittliga förändringar av hjärtfrekvensen understeg ett slag per minut. Takykardi var sällsynt och rapporterades med jämförbar frekvens med placebobehandling. Relevanta QT_cF-förlängningar påvisades inte jämfört med placebo. Frekvensen av betydande förlängning av QT_cF-intervall [dvs >450 ms (män) och >470 ms (kvinnor)] och rapporter om hypokalemi var jämförbara med dem för placebo. Genomsnittliga maximala blodglukosförändringar var likartade för Onbrez Breezhaler och placebo.

Biverkningstabell

Det kliniska fas III-programmet för Onbrez Breezhaler omfattade patienter med den kliniska diagnosen medelsvår till svår KOL. Antalet patienter som exponerades för indakaterol i doser upp till den dubbla rekommenderade dosen under upp till ett år var 4 764. Av dessa behandlades 2 611 patienter med 150 mikrogram en gång dagligen och 1 157 patienter med 300 mikrogram en gång dagligen. Cirka 41 % av patienterna hade svår KOL. Genomsnittsåldern var 64 år och 48 % var äldre än 65 år. Majoriteten (80 %) var kaukasier.

Biverkningarna i tabell 1 anges utifrån organsystemklass enligt MedDRA i säkerhetsdatabasen för KOL. Inom varje organsystemklass presenteras biverkningarna i fallande frekvensordning enligt följande frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar

Biverkningar	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer	
Nasofaryngit	Mycket vanliga
Övre luftvägsinfektion	Mycket vanliga
Sinuit	Vanliga
Immunsystemet	
Överkänslighetsreaktioner ¹	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	
Diabetes mellitus och hyperglykemi	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	
Huvudvärk	Vanliga
Yrsel	Vanliga
Parestesi	Mindre vanliga
Hjärtat	
Ischemisk hjärtsjukdom	Vanliga
Hjärtklappning	Vanliga
Förmaksflimmer	Mindre vanliga
Takykardi	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Hosta	Vanliga
Orofaryngeal smärta inklusive halsirritation	Vanliga
Rinorré	Vanliga
Paradoxal bronkospasm	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	
Klåda/hudutslag	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Muskelspasm	Vanliga
Muskuloskeletal smärta	Vanliga
Myalgi	Mindre vanliga
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Bröstsmärta	Vanliga
Perifert ödem	Vanliga

¹ Överkänslighetsreaktioner i samband med användning av Onbrez Breezhaler har rapporterats efter försäljningsgodkännandet. Det är frivilliga rapporter från en population av osäker storlek och därför kan varken biverkningsfrekvensen beräknas tillförlitligt eller ett orsakssamband med läkemedelsexponeringen fastställas. Frekvensen har därför beräknats utifrån data från kliniska prövningar.

Säkerhetsprofilen för Onbrez Breezhaler var i stort sett densamma vid 600 mikrogram en gång dagligen som vid rekommenderade doser. En biverkning som tillkom var tremor (vanliga).

Beskrivning av specifik biverkning

I kliniska fas III-prövningar observerade sjukvårdspersonal vid besök på mottagningen att i genomsnitt 17-20 % av patienterna upplevde sporadisk hosta, som vanligen uppträdde inom 15 sekunder efter inhalation och varade i 5 sekunder (ca 10 sekunder hos rökare). Detta sågs oftare hos kvinnliga än hos manliga patienter samt med högre frekvens hos rökare än hos f.d. rökare. Hostan som uppträdde efter inhalation ledde inte till att någon patient avbröt sin medverkan i studierna vid rekommenderade doser (hosta är ett symptom vid KOL och endast 8,2 % av patienterna rapporterade hosta som en biverkning). Det finns inga belägg för att hosta efter inhalation är förenat med bronkospasm, exacerbationer, försämring av sjukdomen eller minskad effekt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Hos KOL-patienter medförde engångsdoser om 10 gånger den högsta rekommenderade terapeutiska dosen en måttlig ökning av puls, systoliskt blodtryck och QT_c-intervall.

En överdos av indakaterol leder sannolikt till uttalade effekter typiska för beta₂-adrenerga stimulantia, dvs takykardi, tremor, hjärtklappning, huvudvärk, illamående, kräkning, dåsigheit, kammararytmier, metabol acidosis, hypokalemi och hyperglykemi.

Understödjande och symtomatisk behandling är indicerad. I allvarliga fall bör patienten läggas in på sjukhus. Användning av hjärtselektiva betablockerare kan övervägas, men endast under överinseende av läkare och med yttersta försiktighet eftersom betablockerare kan utlösa bronkospasm.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, selektiva beta-2-stimulerande medel, ATC-kod: R03AC18

Verkningsmekanism

Beta₂-agonisters farmakologiska effekter kan åtminstone delvis hänföras till stimulering av intracellulärt adenylecyklas, det enzym som katalyserar omvandlingen av adenosintrifosfat (ATP) till cykliskt 3'-5'-adenosinmonofosfat (cykliskt monofosfat). Höjda nivåer av cykliskt AMP leder till relaxation av bronkernas glatta muskulatur. Studier *in vitro* har visat att indakaterol, en långverkande beta₂-agonist, har en agonistisk aktivitet som är 24 gånger högre på beta₂-receptorer än beta₁-receptorer och 20 gånger högre än den på beta₃-receptorer.

Inhalerat indakaterol verkar lokalt i lungan som bronkvidgare. Indakaterol är en partiell agonist med nanomolär potens på humana beta₂-adrenerga receptorer. På isolat av humana bronker har indakaterol en snabbt insättande och långvarig verkan.

Även om beta₂-receptorer är de dominerande adrenerga receptorerna i bronkernas glatta muskulatur och beta₁-receptorer är de dominerande receptorerna i människans hjärta, finns även beta₂-receptorer i hjärtat där de utgör 10-50 % av det samlade antalet adrenerga receptorer. Beta₂-receptorernas exakta funktion i hjärtat är inte känd, men på grund av deras förekomst kan även mycket selektiva beta₂-agonister påverka hjärtat.

Farmakodynamisk effekt

Onbrez Breezhaler, administrerat i doser om 150 och 300 mikrogram en gång dagligen, gav genomgående en kliniskt signifikant förbättrad lungfunktion (mätt som forcerad expiratorisk volym under 1 sekund, FEV₁) under 24 timmar i ett antal kliniska farmakodynamik- och effektstudier. Effekten satte in snabbt, inom 5 minuter efter inhalation, och FEV₁ ökade med 110-160 ml jämfört med utgångsvärdet, vilket var jämförbart med den snabbverkande beta₂-agonisten salbutamol 200 mikrogram och statistiskt signifikant snabbare än salmeterol/flutikason 50/500 mikrogram. Den genomsnittliga peak-effekten avseende FEV₁ jämfört med utgångsvärdet var 250-330 ml vid steady state.

Den bronkvidgande effekten var inte beroende av tidpunkten för dosering, morgon eller kväll.

Onbrez Breezhaler minskade hyperinflation av lungorna, vilket resulterade i ökad inspiratorisk kapacitet under ansträngning och vila, jämfört med placebo.

Effekter på hjärtats elektrofysiologi

En dubbelblind, placebo- och aktivt (moxifloxacin) kontrollerad 2-veckorsstudie på 404 friska försökspersoner visade på en maximal genomsnittlig (90 % konfidensintervall) förlängning av QT_cF-intervallet (i millisekunder) om 2,66 (0,55; 4,77), 2,98 (1,02; 4,93) och 3,34 (0,86; 5,82) vid upprepad dosering om 150 mikrogram, 300 mikrogram respektive 600 mikrogram. Således föreligger inte skäl att befara någon proarytmisk risk relaterad till förlängning av QT-intervallet vid rekommenderade terapeutiska doser eller vid dubbling av den högsta rekommenderade dosen. Det fanns inga tecken på något samband mellan koncentration och ΔQT_c i det utvärderade dosintervallet.

En 26-veckor lång, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie på 605 patienter med KOL visade ingen kliniskt relevant skillnad mellan patienter som fick rekommenderade doser av Onbrez Breezhaler, placebo eller tiotropium vad gäller utveckling av arytmier, vilket följdes med 24-timmarsövervakning vid studiestart och upp till 3 gånger under behandlingsperioden om 26 veckor.

Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska utvecklingsprogrammet omfattade 4 randomiserade kontrollerade studier på patienter med en klinisk KOL-diagnos: en tolvveckors-, två sexmånaders- (varav den ena förlängdes till ett år för att utvärdera säkerhet och tolerabilitet) och en ettårsstudie. Dessa studier inkluderade mätning av lungfunktion och hälsoeffekter såsom dyspné, exacerbationer och hälsorelaterad livskvalitet.

Lungfunktion

Onbrez Breezhaler, administrerat en gång dagligen i doser om 150 eller 300 mikrogram, gav en kliniskt betydelsefull förbättrad lungfunktion. Det primära effektmåttet (24-timmars dal-värde av FEV₁) ökade med 130-180 ml efter 12 veckor med 150 mikrogram, jämfört med placebo (p<0,001), och med 60 ml jämfört med salmeterol 50 mikrogram två gånger dagligen (p<0,001). Dosen 300 mikrogram gav en ökning om 170-180 ml, jämfört med placebo (p<0,001), och en ökning om 100 ml jämfört med formoterol 12 mikrogram två gånger dagligen (p<0,001). Båda doserna resulterade i en ökning om 40-50 ml jämfört med öppet administrerat tiotropium 18 mikrogram en gång dagligen (150 mikrogram, p=0,004; 300 mikrogram, p=0,01). Den 24-timmar långa bronkvidgande effekten av Onbrez Breezhaler upprätthölls från den första dosen och under den ett år långa behandlingsperioden utan tecken på minskad effekt (takyfylaxi).

Symtomatiska effekter

Jämfört med placebo gav båda doserna en statistiskt signifikant förbättrad symtomlindring vad avser dyspné och hälsostatus (utvärderat med Transitional Dyspnoea Index [TDI] respektive St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Svartsresultaten var generellt högre än för aktiva kontroller (tabell 2). Dessutom behövde de patienter som behandlades med Onbrez Breezhaler signifikant mindre vidbehovsmedicin. De hade även fler dagar utan vidbehovsmedicinering jämfört med placebo och en signifikant förbättrad procentandel dagar utan symtom dagtid.

En analys av poolade effektdata avseende 6 månaders behandling visade att frekvensen KOL-exacerbationer var statistiskt signifikant lägre än för placebo. Frekvenskvoten, jämfört med placebo, var 0,68 (95% CI [0,47; 0,98]; p-värde 0,036) och 0,74 (95% CI [0,56; 0,96]; p-värde 0,026) för 150 mikrogram respektive 300 mikrogram.

Det finns begränsad erfarenhet från behandling av personer med afrikanskt ursprung.

Tabell 2 Symtomlindring efter 6 månaders behandling

Behandling Dos (mikrogram)	indakaterol 150 en gång dagligen	indakaterol 300 en gång dagligen	tiotropium 18 en gång dagligen	salmeterol 50 två gånger dagligen	formoterol 12 två gånger dagligen	placebo
Procentandel patienter som uppnådde MCID TDI [†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Procentandel patienter som uppnådde MCID SGRQ [†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Minskning av vidbehovs- medicin, puffar/dag, jmf. med baseline	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Procentandel dagar utan vidbehovs- medicin	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/e	42 ^a 42 ^b

Studiedesign med ^a: indakaterol 150 mikrogram, salmeterol och placebo; ^b: indakaterol 150 och 300 mikrogram, tiotropium och placebo; ^c: indakaterol 300 mikrogram, formoterol och placebo
[†] MCID = minsta kliniskt betydelsefulla skillnad (≥ 1 poängs förändring i TDI, ≥ 4 poängs förändring i SGRQ)

n/e= ej utvärderad vid sex månader

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Onbrez Breezhaler för alla grupper av den pediatrika populationen för kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Indakaterol är en kiral molekyl med R-konfiguration.

Farmakokinetiska data har erhållits från ett antal kliniska studier på friska försökspersoner och KOL-patienter.

Absorption

Mediantiden till maximal serumkoncentration av indakaterol var cirka 15 minuter efter inhalation av en engångsdos eller upprepade doser. Den systemiska exponeringen för indakaterol ökade proportionellt med ökad dos (150 mikrogram till 600 mikrogram). Den absoluta biotillgängligheten var i genomsnitt 43 % till 45 % efter inhalation. Den systemiska exponeringen är resultatet av såväl pulmonell som gastrointestinal absorption, cirka 75 % av systemexponeringen kom från upptaget i lungorna och 25 % från gastrointestinal absorption.

Serumkoncentrationen av indakaterol ökade vid upprepad administrering en gång dagligen. Steady-state uppnåddes inom 12-14 dagar. Genomsnittlig ackumulationskvot för indakaterol, dvs AUC för ett 24-timmars dosintervall vid dag 14 jämfört med dag 1, låg i intervallet 2,9-3,5 vid inhalation av doser mellan 150 mikrogram och 600 mikrogram en gång dagligen.

Distribution

Efter intravenös infusion var distributionsvolymen för indakaterol 2 557 liter under den terminala eliminationsfasen, vilket tyder på omfattande distribution. Proteinbindningsgraden *in vitro* i humant serum och human plasma var 94,1-95,3 % respektive 95,1-96,2 %.

Metabolism

Efter oral administrering av radioaktivt märkt indakaterol i en ADME-studie (absorption, distribution, metabolism, elimination) på människa var oförändrat indakaterol huvudkomponenten i serum och stod för ca en tredjedel av total läkemedelsrelaterad AUC över 24 timmar. Den huvudsakliga metaboliten i serum var ett hydroxylerat derivat. Andra framträdande metaboliter var fenoliska O-glukuronider av indakaterol och hydroxylerat indakaterol. Ytterligare metaboliter som identifierades var en diastereomer av det hydroxylerade derivatet, en N-glukuronid av indakaterol samt C- och N-dealkylerade produkter.

Undersökningar *in vitro* visade att UGT1A1 är den enda UGT-isoformen som metaboliserar indakaterol till den fenoliska O-glukuroniden. De oxidativa metaboliterna återfanns i inkubationer med rekombinant CYP1A1, CYP2D6 och CYP3A4. Slutsatsen drogs att CYP3A4 är det dominerande isoenzym som ansvarar för hydroxylering av indakaterol. Undersökningar *in vitro* tyder vidare på att indakaterol är ett lågaffinitetssubstrat för effluxpumpen P-gp.

Eliminering

I kliniska studier som inbegrep urinprov utsöndrades generellt mindre än 2 % av den administrerade dosen som oförändrat indakaterol via urinen. Renalt clearance av indakaterol var i genomsnitt mellan 0,46 och 1,20 liter/timme. Vid jämförelse med serumclearance av indakaterol, som var 23,3 liter/timme, är det uppenbart att renalt clearance spelar en mindre roll (ca 2-5 % av systemiskt clearance) för eliminationen av systemiskt tillgängligt indakaterol.

I en ADME-studie på människa, där indakaterol gavs oralt, dominerade den fekala eliminationsvägen framför den renala. Indakaterol utsöndrades huvudsakligen som oförändrad moderssubstans (54 % av dosen) och i mindre grad som hydroxylerade indakaterolmetaboliter (23 % av dosen) i human feces. Massbalansen var fullständig och ≥ 90 % av dosen återfanns i exkretet.

Minskningen av serumkoncentrationen av indakaterol skedde multifasiskt med en genomsnittlig terminal halveringstid mellan 45,5 och 126 timmar. Den effektiva halveringstiden, beräknad på basis av ackumuleringen av indakaterol efter upprepad dosering, var mellan 40 och 52 timmar, vilket överensstämmer med den observerade tiden till steady-state på ca 12-14 dagar.

Särskilda populationer

En populationsfarmakokinetisk analys visade att ålder (vuxna upp till 88 år), kön, vikt (32 till 168 kg) och ras inte hade någon kliniskt relevant påverkan på farmakokinetiken av indakaterol. Studien tyder inte på några skillnader mellan etniska subgrupper i denna population.

Patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion visade inga relevanta förändringar i C_{max} eller AUC för indakaterol. Det var inte heller någon skillnad i proteinbindningsgrad mellan försökspersoner med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion och friska kontroller. Studier på försökspersoner med kraftigt nedsatt leverfunktion har inte utförts.

Eftersom den renala utsöndringen stod för en mycket liten andel av den totala eliminationen har inga studier utförts på försökspersoner med nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter på hjärtkärlsystemet som kan tillskrivas indakaterols beta₂-agonistiska egenskaper inkluderade takykardi, arytmier och myokardlesioner hos hund. Mild irritation i näshålan och larynx observerades hos gnagare. Alla dessa fynd uppstod vid exponeringar som var betydligt högre än de som kan förutses hos människa.

Även om indakaterol inte påverkade den allmänna reproduktionsförmågan i en fertilitetsstudie på råttor, observerades en minskning av antalet graviditeter hos avkomman, F₁, i en peri- och postnatal utvecklingsstudie på råttor vid en exponering som var 14 gånger högre än vid behandling med Onbrez Breezhaler hos människa. Indakaterol var inte embryotoxiskt eller teratogent hos vare sig råttor eller kanin.

Gentoxicitetsstudier visade ingen mutagen eller klastogen potential. Karcinogenicitet utvärderades i en tvåårig studie på råttor och en sexmånadersstudie på transgena möss. Den ökade incidensen av benigna leiomyom och fokal hyperplasi i glatt muskulatur i ovarier hos råttor överensstämmer med liknande fynd för andra beta₂-agonister. Inga tecken på karcinogenicitet sågs hos mus. Den systemiska exponeringen (AUC), som i dessa studier på råttor och mus inte orsakade några observerbara biverkningar, var minst 7 respektive 49 gånger högre än den som uppnås hos människa vid behandling med Onbrez Breezhaler om 300 mikrogram dagligen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Laktosmonohydrat

Kapselhölje

Gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i blisterkartan och tas endast ur kartan omedelbart före användning. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Onbrez Breezhaler är en inhalator för engångsdoser. Själva inhalatorn och dess lock är tillverkade av akrylnitrilbutadienstyren, tryckknapparna är tillverkade av metylmetaakrylat akrylnitrilbutadienstyren. Nålar och fjädrar är tillverkade av rostfritt stål.

PA/Alu/PVC - Alu blisterkartor innehållande 10 hårda kapslar

Kartong innehållande 10 kapslar och en Onbrez Breezhaler inhalator.

Kartong innehållande 30 kapslar och en Onbrez Breezhaler inhalator.

Multipelförpackning bestående av 2 förpackningar (som vardera innehåller 30 kapslar och 1 inhalator).

Multipelförpackning bestående av 3 förpackningar (som vardera innehåller 30 kapslar och 1 inhalator).



Multipelförpackning bestående av 30 förpackningar (som vardera innehåller 10 kapslar och 1 inhalator).

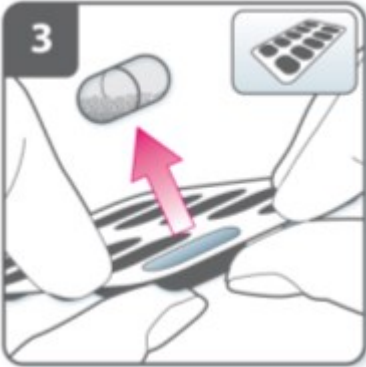
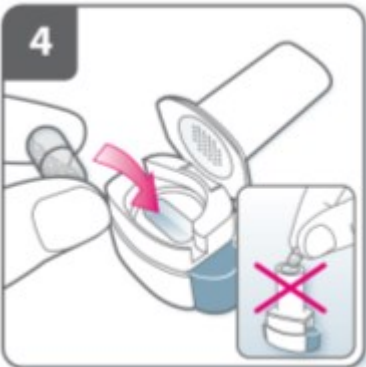

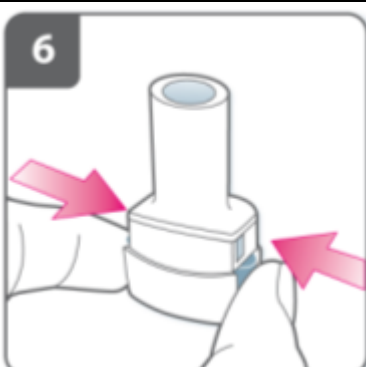

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.


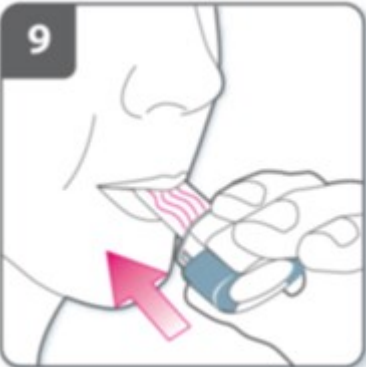
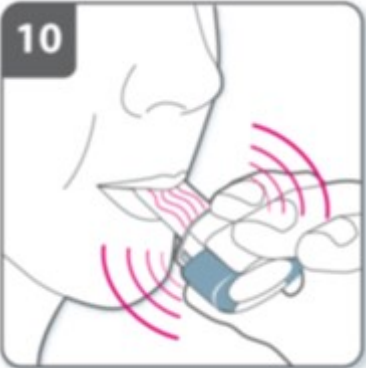
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering


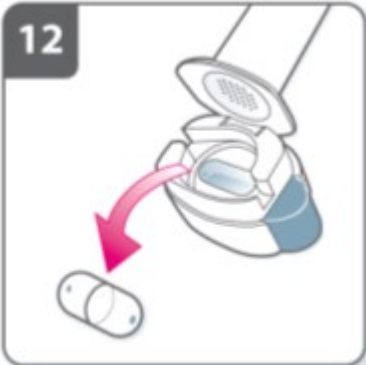

Varje inhalator ska kasseras efter 30 dagars användning.

Anvisningar för användning och hantering

	Ta av locket.
	Öppna inhalatorn: Håll inhalatorns botten i ett stadigt grepp och fäll ned munstycket. Inhalatorn är nu öppen.

	<p>Förbered kapseln: Ta med torra händer ut en kapsel från blisterkartan omedelbart före användning.</p>
	<p>Sätt i kapseln: Lägg kapseln i kapselfacket.</p> <p>Lägg aldrig kapseln direkt i munstycket.</p>
	<p>Stäng inhalatorn: Fäll tillbaka munstycket tills du hör ett klickljud.</p>
	<p>Stick hål på kapseln:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Håll inhalatorn upprätt med munstycket pekande uppåt. • Stick hål på kapseln genom att med en stadig rörelse pressa in de båda knapparna på inhalatorns sidor samtidigt. Gör detta endast en gång. • Du ska höra ett klickljud när det går hål på kapseln.
	<p>Släpp upp sidoknapparna helt.</p>

	<p>Andas ut: Andas ut så mycket du kan innan du placerar munstycket i munnen.</p> <p>Blås inte i munstycket.</p>
	<p>Inhalera läkemedlet: Gör så här för att andas in läkemedlet djupt i luftvägarna.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Håll inhalatorn som visas på bilden. Sidoknapparna ska vara riktade åt höger respektive vänster. Tryck inte på sidoknapparna. • Placera munstycket i munnen och slut läpparna hårt runt det. • Andas in snabbt men ordentligt och så djupt du kan.
	<p>Obs! När du andas in genom inhalatorn snurrar kapseln i facket och du ska höra ett susande ljud. Du kommer att känna en söt smak när läkemedlet kommer ner i lungorna.</p> <p>Mer information Ibland kan mycket små bitar av kapseln tränga igenom filtret och in i munnen. Om detta händer kommer du att kunna känna dessa bitar på tungan. Det är inte skadligt att svälja eller andas in dem. Risken för att kapseln krossas ökar om du av misstag sticker hål på kapseln fler än en gång (steg 6).</p> <p>Om du inte hör ett susande ljud: Kapseln kan ha fastnat i kapselfacket. Om detta händer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Öppna inhalatorn och lossa försiktigt kapseln genom att knacka på botten av inhalatorn. Tryck inte på sidoknapparna. • Inhalera läkemedlet igen genom att upprepa steg 8 och 9.

	<p>Håll andan: När du har inhalerat läkemedlet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Håll andan i minst 5-10 sekunder eller så länge du kan medan du tar ut inhalatorn ur munnen. • Andas sedan ut. • Öppna inhalatorn för att se om något pulver finns kvar i kapseln. <p>Om det finns pulver kvar i kapseln:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stäng inhalatorn. • Upprepa steg 8, 9, 10 och 11. <p>De flesta tömmer kapseln med en eller två inhalationer.</p> <p>Mer information Vissa personer kan ibland få kortvarig hosta strax efter inhalation av läkemedlet. Om detta inträffar behöver du inte vara orolig. Så länge kapseln är tom har du fått i dig tillräckligt med läkemedel.</p>
	<p>När du har inhalerat allt läkemedel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Öppna munstycket igen och ta ut den tomma kapseln genom att tippa ut den ur kapselfacket. Kasta den tomma kapseln i hushållssoporna. • Stäng inhalatorn och sätt på locket. <p>Förvara inte kapslarna i Onbrez Breezhaler inhalator.</p>
	<p>Fyll i doseringskalendern: I förpackningen finns en doseringskalender. Gör ett kryss i dagens ruta om detta hjälper dig att komma ihåg när du ska ta nästa dos.</p>

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/593/006-010

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30 november 2009
Datum för den senaste förnyelsen: 18 september 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Onbrez Breezhaler 150 mikrogram inhalationspulver, hårda kapslar
indakaterol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller indakaterolmaleat motsvarande 150 mikrogram indakaterol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos (se bipacksedeln för mer information) och gelatin.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, hård kapsel

10 kapslar + 1 inhalator

30 kapslar + 1 inhalator

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Användning för inhalation

Svälj inte kapslarna.

Endast för användning med den inhalator som medföljer förpackningen.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tas ur förpackningen omedelbart före användning.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/593/001

10 kapslar + 1 inhalator

EU/1/09/593/002

30 kapslar + 1 inhalator

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Onbrez Breezhaler 150

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL MULTIFÖRPACKNING (MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Onbrez Breezhaler 150 mikrogram inhalationspulver, hårda kapslar
indakaterol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller indakaterolmaleat motsvarande 150 mikrogram indakaterol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos (se bipacksedeln för mer information) och gelatin.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, hård kapsel

Multipelförpackning: 60 (2 förpackningar med 30 kapslar och 1 inhalator).

Multipelförpackning: 90 (3 förpackningar med 30 kapslar och 1 inhalator).

Multipelförpackning: 300 (30 förpackningar med 10 kapslar och 1 inhalator).

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Användning för inhalation

Svälj inte kapslarna.

Endast för användning med den inhalator som medföljer förpackningen.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tas ur förpackningen omedelbart före användning.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/593/003	60 kapslar + 2 inhalatorer
EU/1/09/593/004	90 kapslar + 3 inhalatorer
EU/1/09/593/005	300 kapslar + 30 inhalatorer

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Onbrez Breezhaler 150

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MELLANKARTONG TILL MULTIPELFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Onbrez Breezhaler 150 mikrogram inhalationspulver, hårda kapslar
indakaterol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller indakaterolmaleat motsvarande 150 mikrogram indakaterol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos (se bipacksedeln för mer information) och gelatin.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, hård kapsel

10 kapslar och 1 inhalator. Del av multipelförpackning. Får inte säljas separat.
30 kapslar och 1 inhalator. Del av multipelförpackning. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Användning för inhalation
Svälj inte kapslarna.
Endast för användning med den inhalator som medföljer förpackningen.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tas ur förpackningen omedelbart före användning.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/593/003	60 kapslar + 2 inhalatorer
EU/1/09/593/004	90 kapslar + 3 inhalatorer
EU/1/09/593/005	300 kapslar + 30 inhalatorer

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Onbrez Breezhaler 150

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**INSIDA AV LOCKET PÅ YTTERKARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING OCH PÅ
MELLANKARTONG TILL MULTIPLEFÖRCKNING**

1. ÖVRIGT

Se bipacksedeln för hur du använder detta läkemedel.

Startdatum

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Onbrez Breezhaler 150 mikrogram inhalationspulver, hårda kapslar
indakaterol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Endast för inhalation. Får inte sväljas.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Onbrez Breezhaler 300 mikrogram inhalationspulver, hårda kapslar
indakaterol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller indakaterolmaleat motsvarande 300 mikrogram indakaterol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos (se bipacksedeln för mer information) och gelatin.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, hård kapsel

10 kapslar + 1 inhalator

30 kapslar + 1 inhalator

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Användning för inhalation

Svälj inte kapslarna.

Endast för användning med den inhalator som medföljer förpackningen. Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tas ur förpackningen omedelbart före användning.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/593/006

10 kapslar + 1 inhalator

EU/1/09/593/007

30 kapslar + 1 inhalator

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Onbrez Breezhaler 300

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL MULTIFÖRPACKNING (MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Onbrez Breezhaler 300 mikrogram inhalationspulver, hårda kapslar
indakaterol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller indakaterolmaleat motsvarande 300 mikrogram indakaterol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos (se bipacksedeln för mer information) och gelatin.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, hård kapsel

Multipelförpackning 60 (2 förpackningar med 30 kapslar och 1 inhalator).

Multipelförpackning 90 (3 förpackningar med 30 kapslar och 1 inhalator).

Multipelförpackning 300 (30 förpackningar med 10 kapslar och 1 inhalator).

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Användning för inhalation

Svälj inte kapslarna.

Endast för användning med den inhalator som medföljer förpackningen.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tas ur förpackningen omedelbart före användning.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/593/008	60 kapslar + 2 inhalatorer
EU/1/09/593/009	90 kapslar + 3 inhalatorer
EU/1/09/593/010	300 kapslar + 30 inhalatorer

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Onbrez Breezhaler 300

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MELLANKARTONG TILL MULTIPELFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Onbrez Breezhaler 300 mikrogram inhalationspulver, hårda kapslar
indakaterol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller indakaterolmaleat motsvarande 300 mikrogram indakaterol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos (se bipacksedeln för mer information) och gelatin.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, hård kapsel

10 kapslar och 1 inhalator. Del av multipelförpackning. Får inte säljas separat.
30 kapslar och 1 inhalator. Del av multipelförpackning. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Användning för inhalation
Svälj inte kapslarna.
Endast för användning med den inhalator som medföljer förpackningen.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tas ur förpackningen omedelbart före användning.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/593/008	60 kapslar + 2 inhalatorer
EU/1/09/593/009	90 kapslar + 3 inhalatorer
EU/1/09/593/010	300 kapslar + 30 inhalatorer

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Onbrez Breezhaler 300

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**INSIDA AV LOCKET PÅ YTTERKARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING OCH PÅ
MELLANKARTONG TILL MULTIFÖRCKNING**

1. ÖVRIGT

Se bipacksedeln för hur du använder detta läkemedel.

Startdatum

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Onbrez Breezhaler 300 mikrogram inhalationspulver, hårda kapslar
indakaterol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Endast för inhalation. Får inte sväljas.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Onbrez Breezhaler 150 mikrogram inhalationspulver, hårda kapslar Onbrez Breezhaler 300 mikrogram inhalationspulver, hårda kapslar indakaterol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Onbrez Breezhaler är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Onbrez Breezhaler
3. Hur du använder Onbrez Breezhaler
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Onbrez Breezhaler ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Onbrez Breezhaler är och vad det används för

Vad Onbrez Breezhaler är

Onbrez Breezhaler innehåller den aktiva substansen indakaterol, som tillhör en grupp läkemedel som kallas bronkvidgare. När du inhalerar läkemedlet får det musklerna i lungornas små luftvägar att slappna av. Detta bidrar till att öppna luftvägarna så att det blir lättare att andas in och ut.

Vad Onbrez Breezhaler används för

Onbrez Breezhaler används för att göra andningen lättare hos vuxna patienter som har andningssvårigheter på grund av lungsjukdomen kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Vid KOL dras musklerna runt luftvägarna ihop, vilket gör det svårt att andas. Detta läkemedel gör så att musklerna i lungorna slappnar av och gör det lättare för luften att passera in och ut ur lungorna.

2. Vad du behöver veta innan du använder Onbrez Breezhaler

Använd inte Onbrez Breezhaler

- om du är allergisk mot indakaterol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Onbrez Breezhaler

- om du har astma (i så fall ska du inte använda Onbrez Breezhaler)
- om du har hjärtbesvär
- om du har epilepsi
- om du har sköldkörtelbesvär (tyreotoxikos)
- om du har diabetes.

Under behandling med Onbrez Breezhaler

- **Sluta använda läkemedlet och informera omedelbart läkare** om du blir trång i bröstet, hostar, får väsande andning eller andnöd omedelbart efter det att du har använt läkemedlet. Detta kan vara tecken på ett tillstånd som kallas bronkospasm.
- **Informera omedelbart läkare** om dina KOL-symtom (andfåddhet, väsande andning, hosta) inte förbättras eller om de förvärras.

Barn och ungdomar

Onbrez Breezhaler **ska inte** ges till **barn eller ungdomar under 18 år**.

Andra läkemedel och Onbrez Breezhaler

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du berättar för din läkare om du tar:

- läkemedel för andningsbesvär som är av samma typ som Onbrez Breezhaler (t ex salmeterol och formoterol) eftersom risken för biverkningar kan öka.
- så kallade beta-blockerare, vilka används mot högt blodtryck eller hjärtbesvär (såsom propranolol) eller för ögonsjukdomen glaukom (såsom timolol).
- läkemedel som sänker kaliumhalten i blodet. Till dessa hör:
 - steroider (t ex prednisolon)
 - diuretika (vätskedrivande tabletter) som används mot högt blodtryck, t ex hydroklortiazid
 - läkemedel mot andningsbesvär, såsom teofyllin.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du ska inte använda Onbrez Breezhaler såvida inte läkaren sagt till dig att göra det.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Onbrez Breezhaler kommer sannolikt inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Onbrez Breezhaler innehåller laktos

Detta läkemedel innehåller laktos (mjölksocker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du använder Onbrez Breezhaler

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket Onbrez Breezhaler du ska använda

- Vanlig dos är inhalation av innehållet i en kapsel om dagen. Läkaren kan ordinera en kapsel med 150 mikrogram eller en kapsel med 300 mikrogram beroende på ditt tillstånd och hur du svarar på läkemedlet. Använd inte mer än läkaren ordinerar.
- Använd inhalatorn vid samma tidpunkt varje dag. Effekten varar i 24 timmar. Detta säkerställer att det alltid är tillräckligt med läkemedel i kroppen så att du andas lättare under hela dagen och natten. Det gör det också lättare att komma ihåg att ta läkemedlet.

Hur du använder Onbrez Breezhaler

- Förpackningen innehåller en inhalator och kapslar (i blisterkartor), med läkemedlet i form av inhalationspulver. Onbrez Breezhaler inhalator möjliggör inhalation av läkemedlet i kapseln.
- Använd endast kapslarna med den inhalator som medföljer förpackningen (Onbrez Breezhaler inhalator). Kapslarna ska vara kvar i blisterkartan tills du ska använda dem.
- När du påbörjar en ny förpackning ska du använda den nya Onbrez Breezhaler inhalator som medföljer förpackningen.
- Kasta inhalatorn efter 30 dagars användning.
- Svälj inte kapslarna.
- **Läs anvisningarna i slutet av den här bipacksedeln för mer information om hur du använder inhalatorn.**

Om du har tagit för stor mängd Onbrez Breezhaler

Om du har inhaled för mycket Onbrez Breezhaler eller om någon annan har använt kapslarna, tala omedelbart om det för läkare eller uppsök närmaste akutmottagning. Visa förpackningen med Onbrez Breezhaler. Läkarevård kan behövas. Du kan känna att ditt hjärta slår snabbare än vanligt eller att du har huvudvärk, känner dig dåsig, mår illa eller kräks.

Om du har glömt att använda Onbrez Breezhaler

Om du glömmet inhalation av en dos, inhalera en dos vid den vanliga tiden nästa dag. Inhalera inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Hur länge du ska fortsätta behandlingen med Onbrez Breezhaler

- Fortsätt att använda Onbrez Breezhaler så länge läkaren ordinerar det.
- KOL är en kronisk sjukdom och du ska använda Onbrez Breezhaler **varje dag** och inte när du tillfälligtvis har andningsbesvär eller andra symtom på KOL.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du undrar hur länge du ska fortsätta behandlingen med Onbrez Breezhaler.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga. Informera omedelbart läkare

- Om du får mycket svår bröstsmärta (vanlig).
- Om du får hög sockerhalt i blodet (diabetes). I så fall känner du dig trött, mycket törstig och hungrig (utan att gå upp i vikt) och kissar mer än vanligt (vanlig).
- Om du får oregelbundet hjärtrytm (mindre vanlig).
- Om du får symtom på en allergiskreaktion såsom hudutslag, klåda, nässelutslag, svårighet att andas eller svälja, yrsel (mindre vanlig).
- Om du har svårt att andas med väsende andning eller hosta (mindre vanlig).

Andra biverkningar kan vara:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10)

- förkylningsliknande symtom - du kan få alla eller de flesta av följande: halsont, rinnande näsa, nästäppa, nysningar, hosta och huvudvärk.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10)

- tryckande känsla eller smärta under ögonen eller i pannan (bihåleinflammation)
- rinnande näsa
- hosta
- halsont
- huvudvärk
- yrsel
- hjärtklappning
- muskelspasm
- svullna händer, anklar och fötter (ödem)
- klåda/hudutslag
- bröstsmärta
- muskel-, skelett- eller ledsmärta.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100)

- snabb hjärtrytm
- stickningar eller domningar
- muskelsmärta.

Vissa personer kan ibland få kortvarig hosta strax efter inhalation av läkemedlet. Hosta är ett vanligt symptom vid KOL. Om du hostar kortvarigt efter inhalation av läkemedlet behöver du inte vara orolig. Kontrollera inhalatorn för att se om kapseln är tom. Detta innebär att du har fått i dig hela dosen och inte behöver göra något ytterligare. Om kapseln inte är tom, inhalera igen enligt anvisningarna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Onbrez Breezhaler ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter ”Utg. dat.” respektive ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tas ur förpackningen omedelbart före användning.

Använd inte detta läkemedel om du märker att förpackningen är skadad eller visar tecken på manipulation.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Varje Onbrez Breezhaler 150 mikrogram kapsel innehåller 150 mikrogram indakaterol som indakaterolmaleat. Övrigt innehållsämne är laktos och kapseln är gjord av gelatin.
- Varje Onbrez Breezhaler 300 mikrogram kapsel innehåller 300 mikrogram indakaterol som indakaterolmaleat. Övrigt innehållsämne är laktos och kapseln är gjord av gelatin.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Den här förpackningen innehåller en inhalator tillsammans med kapslar i blisterkartor. Kapslarna är genomskinliga (ofärgade) och innehåller ett vitt pulver.

- Onbrez Breezhaler 150 mikrogram kapslar har en **svart** produktkod ”**IDL 150**” tryckt ovanför ett **svart** streck och en **svart** företagslogotyp (ℒ) tryckt nedanför det **svarta** strecket.
- Onbrez Breezhaler 300 mikrogram kapslar har en **blå** produktkod ”**IDL 300**” tryckt ovanför ett **blått** streck och en **blå** företagslogotyp (ℒ) tryckt nedanför det **blåa** strecket.

Följande förpackningsstorlekar tillhandahålls:

Kartong innehållande 10 kapslar och en inhalator.

Kartong innehållande 30 kapslar och en inhalator.

Multipelförpackning bestående av 2 förpackningar (som vardera innehåller 30 kapslar och 1 inhalator).

Multipelförpackning bestående av 3 förpackningar (som vardera innehåller 30 kapslar och 1 inhalator).

Multipelförpackning bestående av 30 förpackningar (som vardera innehåller 10 kapslar och 1 inhalator).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar eller styrkor finnas tillgängliga i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

Tillverkare

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BRUKSANVISNING TILL ONBREZ BREEZHALER INHALATOR

Läs följande anvisningar noga så att du vet hur du ska använda och sköta din Onbrez Breezhaler inhalator.

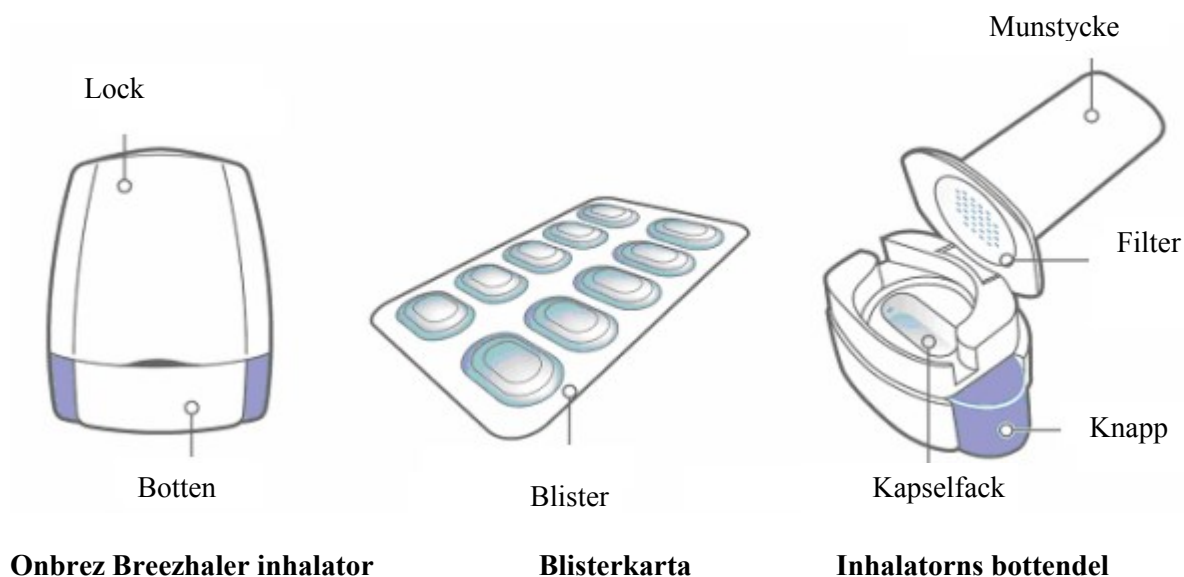
- **Använd endast den Onbrez Breezhaler inhalator som medföljer förpackningen.** Använd inte Onbrez Breezhaler kapslarna med någon annan inhalator och använd inte Onbrez Breezhaler inhalator med något annat läkemedel i form av kapsel.
- När du påbörjar en ny förpackning ska du använda den nya Onbrez Breezhaler inhalator som medföljer förpackningen.
- Kasta inhalatorn efter 30 dagars användning.
- Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner och inhalatorer som inte längre används.
- **Svälj inte kapslarna.** Pulvret i kapslarna är avsett att inhaleras.

Förpackningen med Onbrez Breezhaler:

Varje förpackning med Onbrez Breezhaler innehåller:

- en Onbrez Breezhaler inhalator
- en eller flera blisterkartor med Onbrez Breezhaler kapslar som ska användas med inhalatorn.

Onbrez Breezhaler inhalator möjliggör inhalation av läkemedlet som finns i en Onbrez Breezhaler kapsel.



Hur du använder inhalatorn

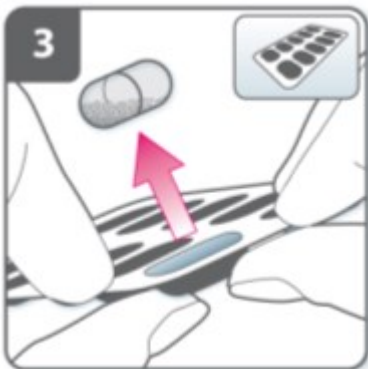


Ta av locket.



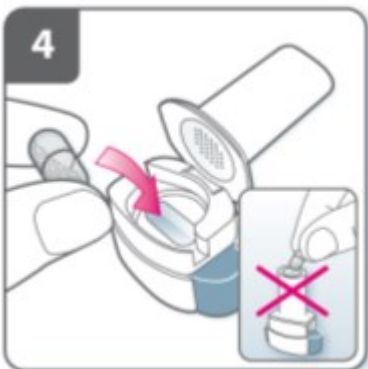
Öppna inhalatorn:

Håll inhalatorns botten i ett stadigt grepp och fäll ned munstycket. Inhalatorn är nu öppen.



Förbered kapseln:

Ta med torra händer ut en kapsel från blisterkartan omedelbart före användning.



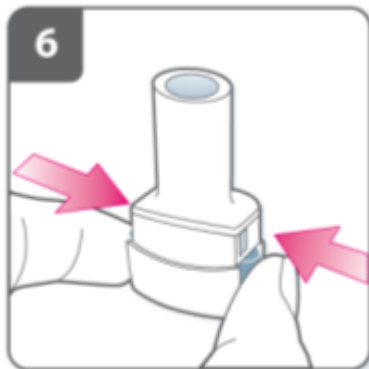
Sätt i kapseln:

Lägg kapseln i kapselfacket.

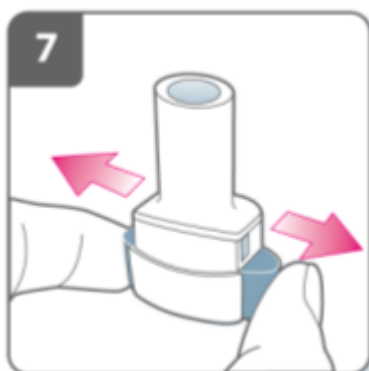
Lägg aldrig kapseln direkt i munstycket.

**Stäng inhalatorn:**

Fäll tillbaka munstycket tills du hör ett klickljud.

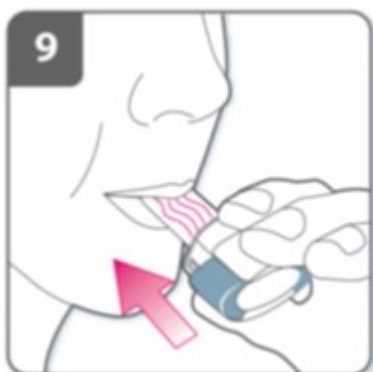
**Stick hål på kapseln:**

- Håll inhalatorn upprätt med munstycket pekande uppåt.
- Stick hål på kapseln genom att med en stadig rörelse pressa in de båda knapparna på inhalatorns sidor samtidigt. **Gör detta endast en gång.**
- Du ska höra ett klickljud när det går hål på kapseln.

**Släpp upp sidoknapparna helt.****Andas ut:**

Andas ut så mycket du kan innan du placerar munstycket i munnen.

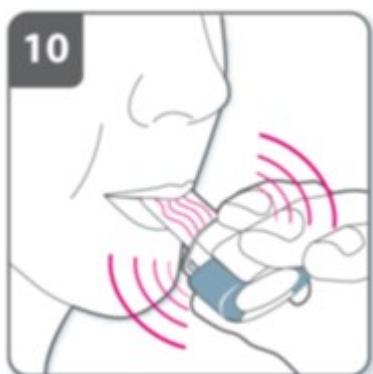
Blås inte i munstycket.



Inhalera läkemedlet:

Gör så här för att andas in läkemedlet djupt i luftvägarna.

- Håll inhalatorn som visas på bilden. Sidoknapparna ska vara riktade åt höger respektive vänster. Tryck inte på sidoknapparna.
- Placera munstycket i munnen och slut läpparna hårt runt munstycket.
- Andas in snabbt men ordentligt och så djupt du kan.



Obs!

När du andas in genom inhalatorn, snurrar kapseln i facket och du ska höra ett susande ljud. Du kommer att känna en söt smak när läkemedlet kommer ner i lungorna.

Mer information

Ibland kan mycket små bitar av kapseln tränga igenom filtret och in i munnen. Om detta händer kommer du att kunna känna dessa bitar på tungan. Det är inte skadligt att svälja eller andas in dem. Risken för att kapseln krossas ökar om du av misstag sticker hål på kapseln fler än en gång (steg 6).

Om du inte hör ett susande ljud:

Kapseln kan ha fastnat i kapselfacket. Om detta händer:

- Öppna inhalatorn och lossa försiktigt kapseln genom att knacka på botten av inhalatorn. Tryck inte på sidoknapparna.
- Inhalera läkemedlet igen genom att upprepa steg 8 och 9.



Håll andan:

När du har inhalerat läkemedlet:

- Håll andan i minst 5-10 sekunder eller så länge du kan medan du tar ut inhalatorn ur munnen.
- Andas sedan ut.
- Öppna inhalatorn för att se om något pulver finns kvar i kapseln.

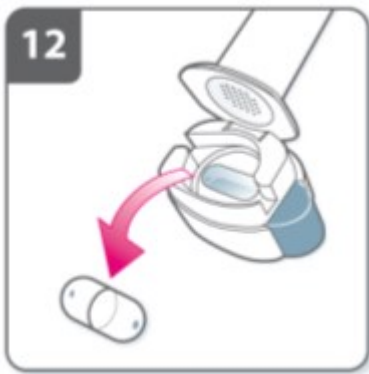
Om det finns pulver kvar i kapseln:

- Stäng inhalatorn.
- Upprepa steg 8, 9, 10 och 11.

De flesta tömmer kapseln med en eller två inhalationer.

Mer information

Vissa personer kan ibland få kortvarig hosta strax efter inhalation av läkemedlet. Om detta inträffar behöver du inte vara orolig. Så länge kapseln är tom har du fått i dig tillräckligt med läkemedel.



När du har inhaledat allt läkemedel:

- Öppna munstycket igen och ta ut den tomma kapseln genom att tippa ut den ur kapselfacket. Kasta den tomma kapseln i hushållssoporna.
- Stäng inhalatorn och sätt på locket.

Förvara inte kapslarna i Onbrez Breezhaler inhalator.



Fyll i doseringskalendern:

I förpackningen finns en doseringskalender. Gör ett kryss i dagens ruta om detta hjälper dig att komma ihåg när du ska ta nästa dos.

KOM IHÅG:

- Svälj inte Onbrez Breezhaler kapslar.
- Använd endast den Onbrez Breezhaler inhalator som medföljer förpackningen.
- Onbrez Breezhaler kapslar ska alltid förvaras i blisterkartan och endast tas ur kartan precis före användning.
- Lägg aldrig en Onbrez Breezhaler kapsel direkt i munstycket på Onbrez Breezhaler inhalator.
- Tryck inte på sidoknapparna mer än en gång.
- Blås aldrig i munstycket på Onbrez Breezhaler inhalator.
- Släpp alltid upp sidoknapparna före inhalation.
- Tvätta aldrig Onbrez Breezhaler inhalator med vatten. Håll den torr. Se ”Hur du rengör inhalatorn”.
- Ta aldrig isär Onbrez Breezhaler inhalator.
- Använd alltid den nya Onbrez Breezhaler inhalator som följer med en ny förpackning. Kasta inhalatorn efter 30 dagars användning.
- Förvara inte kapslarna i Onbrez Breezhaler inhalator.
- Förvara alltid Onbrez Breezhaler inhalator och kapslar torrt.

Hur du rengör inhalatorn

Rengör inhalatorn en gång i veckan.

- Torka munstyckets insida och utsida med en ren, luddfri duk så att eventuellt pulver avlägsnas.
 - Tvätta inte inhalatorn med vatten. Håll den torr.
- Ta inte isär inhalatorn.