

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 150 mikrogram inhalationspulver i kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder indacaterolmaleat svarende til 150 mikrogram indacaterol.

Den leverede dosis, der afgives fra mundstykket på inhalatoren, er indacaterolmaleat svarende til 120 mikrogram indacaterol.


Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 24,8 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationspulver i kapsel

Gennemsigtige (farveløse) kapsler med et hvidt pulver påtrykt "IDL 150" i sort over en sort bjælke og virksomhedens logo () påtrykt i sort under den sorte bjælke.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Onbrez Breezhaler er indiceret til bronkodilaterende vedligeholdelsesbehandling af luftvejsobstruktion hos voksne patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er inhalation af indholdet i én kapsel på 150 mikrogram en gang dagligt ved hjælp af Onbrez Breezhaler-inhalatoren. Dosis bør kun øges efter medicinsk vurdering.

Det er påvist, at inhalation af indholdet i én 300 mikrogram kapsel en gang daglig ved hjælp af Onbrez Breezhaler-inhalatoren giver en yderligere klinisk virkning, hvad angår åndenød, særligt hos patienter med svær KOL. Den maksimale dosis er 300 mikrogram en gang dagligt.

Onbrez Breezhaler bør tages på samme tidspunkt hver dag.

Hvis en dosis glemmes, skal næste dosis tages til sædvanlig tid næste dag.

Særlige populationer

Ældre patienter

Maksimal plasmakoncentration og samlet systemisk eksponering øges med alderen, men der kræves ikke dosisjustering hos ældre patienter.

Nedsat leverfunktion

Der kræves ikke dosisjustering hos patienter med mildt og moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen tilgængelige data for brug af Onbrez Breezhaler til patienter med stærkt nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ikke dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Onbrez Breezhaler hos den pædiatriske population (under 18 år).

Administration

Kun til inhalation. Onbrez Breezhaler-kapsler må ikke synkes.

Kapslerne må først tages ud af blisteren umiddelbart inden anvendelse.

Kapslerne må kun tages ved hjælp af Onbrez Breezhaler-inhalatoren (se pkt. 6.6). Onbrez Breezhaler-inhalatoren, der er i hver ny ordination, skal anvendes.

Patienter skal informeres om korrekt administration af præparatet. Patienter, der ikke oplever en forbedring i vejrtrækningen, skal spørges, om de synker medicinen i stedet for at inhalere den.

For instruktioner om brug af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Astma

Onbrez Breezhaler er en langtidsvirkende beta₂-adrenerg agonist, som kun er beregnet til KOL. Må ikke anvendes til behandling af astma pga. manglende langtidsdata.

Langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister kan, når de anvendes til behandling af astma, forøge risikoen for alvorlige, astmarelaterede bivirkninger inklusive astmarelateret død.

Overfølsomhed

Der er rapporteret øjeblikkelige overfølsomhedsreaktioner efter administration af Onbrez Breezhaler. Hvis der opstår symptomer, som antyder allergiske reaktioner (specielt vejrtrækning- eller synkebesvær, hævet tunge, læber og ansigt, urticaria, hududslæt), skal Onbrez Breezhaler seponeres med det samme og alternativ terapi startes.

Paradoks bronkospasme

Som ved anden inhalationsbehandling kan anvendelse af Onbrez Breezhaler medføre paradoks bronkospasme, hvilket kan være livstruende. Ved paradoks bronkospasme skal behandlingen straks seponeres og erstattes med alternativ behandling.

Forværring af sygdom

Onbrez Breezhaler er ikke indiceret til behandling af akutte tilfælde af bronkospasmer, dvs. som anfaldsbehandling. Ved forværring af KOL under behandling med Onbrez Breezhaler skal der foretages en reevaluering af patienten og behandlingsregimet for KOL. En forøgelse af den daglige dosis af Onbrez Breezhaler over den maksimale dosis på 300 mikrogram er ikke hensigtsmæssig.

Systemiske virkninger

Selvom der sædvanligvis ikke observeres klinisk relevante virkninger på det kardiovaskulære system efter anvendelse af Onbrez Breezhaler ved de anbefalede doser, skal indacaterol, som ved andre beta₂-adrenerge agonister, anvendes med forsigtighed hos patienter med kardiovaskulære sygdomme (koronar hjertesygdom, akut myokardieinfarkt, hjertearytmier, hypertension), hos patienter med konvulsive sygdomme eller tyrotoksikose og hos patienter, som er usædvanlig responsive over for beta₂-adrenerge agonister.

Kardiovaskulære virkninger

Ligesom andre beta₂-adrenerge agonister kan indacaterol medføre klinisk signifikante kardiovaskulære virkninger hos nogle patienter, hvilket ses ved øget pulsfrekvens, blodtryk og/eller andre symptomer. Hvis sådanne virkninger forekommer, kan det muligvis være nødvendigt at seponere behandlingen. Desuden er der rapporteret ekg-ændringer ved brug af beta-adrenerge agonister, såsom udfladning af T-bølgen, forlængelse af QT-intervallet og ST-segmentdepression, selvom den kliniske signifikans af disse observationer ikke kendes. Langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister (LABA) eller produkter indeholdende LABA, så som Onbrez Breezhaler, skal derfor bruges med forsigtighed hos patienter med kendt, eller hvor der er mistanke om forlænget QT-interval, eller som er i behandling med lægemidler, der påvirker QT-intervallet.

Hypokaliæmi

Beta₂-adrenerge agonister kan medføre signifikant hypokaliæmi hos visse patienter, hvilket potentielt kan medføre kardiovaskulære bivirkninger. Reduktionen af serumkalium er typisk midlertidig og kræver ikke supplerings. Hos patienter med svær KOL kan hypokaliæmi potenseres af hypoksi og samtidig behandling (se pkt. 4.5), hvilket kan øge tilbøjeligheden til hjertearytmier.

Hyperglykæmi

Inhalation af høje doser beta₂-adrenerge agonister kan medføre forhøjet plasmaglukose. Ved påbegyndelse af behandling med Onbrez Breezhaler skal plasmaglukose monitoreres tættere hos diabetespatienter.

Kliniske studier har vist, at klinisk betydningsfulde ændringer i blodglukose generelt var 1-2 % hyppigere med Onbrez Breezhaler end med placebo ved de anbefalede doser. Onbrez Breezhaler er ikke undersøgt hos patienter med ukontrolleret diabetes mellitus.

Hjælpestoffer

Kapslerne indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Sympatomimetiske lægemidler

Samtidig anvendelse af andre sympatomimetiske lægemidler (alene eller som del af kombinationsbehandling) kan potentielt forstærke bivirkninger ved Onbrez Breezhaler.

Onbrez Breezhaler må ikke anvendes sammen med andre langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister eller lægemidler, der indeholder langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister.

Hypokaliæmisk behandling

Samtidig hypokaliæmisk behandling med methylxanthin-derivater, steroider eller ikke-kaliumbesparende diuretika kan potentiere muligheden for hypokaliæmisk virkning af beta₂-adrenerge agonister, og derfor er forsigtighed påkrævet (se pkt. 4.4).

Beta-adrenerge blokkere

Beta-adrenerge blokkere og beta₂-adrenerge agonister kan svække eller modvirke virkningen af hinanden, når de administreres samtidig. Indacaterol bør derfor ikke gives sammen med beta-adrenerge blokkere (herunder øjendråber), medmindre der er tvingende årsager hertil. Hvor det er påkrævet, skal kardioselektive beta-adrenerge blokkere foretrækkes, selvom de skal anvendes med forsigtighed.

Metaboliske og transporterbaserede interaktioner

CYP3A4 og P-glycoprotein (P-gp) er centrale komponenter i udskillelsen af indacaterol. Hæmning af disse systemer øger den systemiske påvirkning af indacaterol med op til det dobbelte. Størrelsesordenen på eksponeringsforhøjelserne, som skyldes interaktioner, giver ikke grund til bekymringer vedrørende sikkerheden, taget i betragtning, at der er erfaringer med sikkerhed fra kliniske forsøg på op til ét år med Onbrez Breezhaler i doser på op til det dobbelte af den maksimale anbefalede terapeutiske dosis.

Det er ikke påvist, at indacaterol interagerer med lægemidler, som gives samtidig. *In vitro*-undersøgelser har indikeret, at indacaterol har en ubetydeligt mulighed til at forårsage metaboliske interaktioner med lægemidler ved de systemiske eksponeringsniveauer opnået i klinisk praksis.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af indacaterol til gravide kvinder. Ved klinisk relevante eksponeringer indikerer dyrestudier hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Indacaterol kan, som andre beta₂-agonister, hæmme veer ved fødslen pga. en afslappende virkning på den glatte muskulatur i uterus. Onbrez Breezhaler må kun anvendes under graviditet, hvis de forventede fordele opvejer de mulige risici.

Amning

Det vides ikke, om indacaterol/metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyrestudier viser, at indacaterol/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Onbrez Breezhaler skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er observeret en nedsat graviditetsrate i rotter. Det anses alligevel for usandsynligt, at indacaterol kan påvirke reproduktion eller fertilitet hos mennesker ved inhalation af den maksimale anbefalede dosis (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Onbrez Breezhaler påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger ved de anbefalede doser var nasopharyngitis (14,3 %), infektion i øvre luftveje (14,2 %), hoste (8,2 %), hovedpine (3,7 %) og muskelspasmer (3,5 %). Disse var overvejende lette eller moderate og blev mindre hyppige ved fortsat behandling.

Ved de anbefalede doser viser bivirkningsprofilen for Onbrez Breezhaler hos patienter med KOL klinisk ubetydelige systemiske virkninger af beta₂-adrenerg stimulation. Middeltal for ændringer i hjertefrekvens var mindre end et slag pr. minut, og takykardi var sjælden og rapporteret til en lignende frekvens under behandling med placebo. Relevante forlængelser af QT_cF var ikke målbare i forhold til placebo. Hyppigheden for betydningsfulde QT_cF-intervaller [dvs. >450 ms (mænd) og >470 ms (kvinder)] og rapporteret hypokaliæmi var tilsvarende placebo. Middeltallet for maksimale ændringer i blodglukose var tilsvarende mellem Onbrez Breezhaler og placebo.

Resumé af bivirkninger i tabel

Det kliniske fase III-udviklingsprogram for Onbrez Breezhaler omfattede patienter med klinisk diagnose af moderat til svær KOL. 4.764 patienter blev eksponeret for indacaterol i op til et år ved doser på op til det dobbelte af maksimal anbefalet dosis. Ud af disse patienter blev 2.611 behandlet med 150 mikrogram pr. dag, og 1.157 blev behandlet med 300 mikrogram pr. dag. Ca. 41 % af patienterne havde svær KOL. Patienternes gennemsnitsalder var 64 år, hvoraf 48 % af patienterne var 65 år eller ældre, og størstedelen (80 %) var af kaukasisk oprindelse.

Bivirkningerne i tabel 1 står anført efter systemorganklasser i henhold til MedDRA-sikkerhedsdatabasen for KOL. Bivirkningerne for hver systemorganklasse er ordnet efter hyppighed i faldende orden i henhold til følgende definitioner: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Bivirkninger

Bivirkninger	Frekvens
Infektioner og parasitære sygdomme	
Infektion i øvre luftveje	Almindelig
Nasopharyngitis	Almindelig
Sinuitis	Almindelig
Immunsystemet	
Overfølsomhed ¹	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring	
Diabetes mellitus og hyperglykæmi	Ikke almindelig
Nervesystemet	
Hovedpine	Almindelig
Svimmelhed	Almindelig
Paræstesi	Ikke almindelig
Hjerte	
Iskæmisk hjertesygdom	Ikke almindelig
Atrieflimren	Ikke almindelig
Palpitationer	Ikke almindelig
Takykardi	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	
Hoste	Almindelig
Orofaryngeale smerter, inklusive halsirritation	Almindelig
Rinoré	Almindelig
Paradoks bronkospasme	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	
Kløe/udslæt	Ikke almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Muskelspasme	Almindelig
Myalgi	Ikke almindelig
Muskuloskeletale smerter	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Brystsmerter	Almindelig
Perifert ødem	Almindelig

¹ Efter markedsføring er der modtaget rapporter om overfølsomhed i forbindelse med brug af Onbrez Breezhaler. De blev indberettet frivilligt fra en population af ukendt størrelse, og det er derfor ikke altid muligt på pålidelig vis at estimere frekvensen eller fastslå en årsagssammenhæng til eksponering for lægemidlet. Derfor blev hyppigheden beregnet ud fra erfaringer fra kliniske studier.

Ved 600 mikrogram en gang daglig var sikkerhedsprofilen for Onbrez Breezhaler samlet set svarende til den for den anbefalede dosis. En yderligere bivirkning var tremor (almindelig).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I fase III kliniske forsøg observerede sundhedspersonalet ved de kliniske besøg, at gennemsnitlig 17-20 % af patienterne oplevede sporadisk hoste, som almindeligvis forekom inden for 15 sekunder efter inhalation og typisk med en varighed på 5 sekunder (ca. 10 sekunder hos aktive rygere). Hosten blev observeret med en større hyppighed hos kvinder end hos mænd og hyppigere hos aktive rygere end hos tidligere rygere. Hosten opstået efter en inhalation medførte ikke, at nogen af patienterne afbrød deres deltagelse i forsøgene ved de anbefalede doser (hoste er et symptom ved KOL, og blot 8,2 % af patienterne rapporterede hoste som en bivirkning). Der er ingen tegn på, at hoste efter inhalation er forbundet med bronkospasmer, eksacerbationer, sygdomsforværring eller tab af effekt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Hos KOL-patienter var enkeltdoser på 10 gange den maksimale anbefalede terapeutiske dosis forbundet med moderat forhøjet pulsfrekvens, systolisk blodtryk og QT_c-interval.

En overdosis af indacaterol vil sandsynligvis medføre en forstærket virkning, som er typisk for beta₂-adrenerge stimulerende midler, dvs. takykardi, tremor, palpitationer, hovedpine, kvalme, opkast, dødsighed, ventrikulære arytmier, metabolisk acidose, hypokaliæmi og hyperglykæmi.

Understøttende og symptomatisk behandling er indiceret. I alvorlige tilfælde skal patienten behandles på hospitalet. Brug af kardioselektive betablokkere kan overvejes, men kun under overvågning af en læge og med ekstrem forsigtighed, da brugen af beta-adrenerge blokkere kan udløse bronkospasmer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til obstruktive luftvejslidelser, selektive beta₂-adrenoreceptor agonister, ATC-kode: R03AC18

Virkningsmekanisme

De farmakologiske virkninger af beta₂-adrenoceptoragonister kan som minimum delvist tilskrives stimulering af intracellulær adenylylcyclase, det enzym, som katalyserer omdannelsen af adenosintrifosfat (ATP) til cyklisk-3', 5'-adenosinmonofosfat (cyklisk monofosfat). Forøgede cykliske AMP-niveauer medfører afslapning af den bronkiale glatte muskulatur. *In vitro*-forsøg har påvist, at indacaterol, som er en langtidsvirkende beta₂-adrenerg agonist, har mere end 24 gange større agonistaktivitet på beta₂-receptorer sammenlignet med beta₁-receptorer og 20 gange større agonistaktivitet sammenlignet med beta₃-receptorer.

Når indacaterol inhaleres, virker det lokalt i lungerne som en bronkodilator. Indacaterol er en partiel agonist på den humane beta₂-adrenerg receptor med nanomolar styrke. Indacaterol har en hurtigt indsættende virkning og lang virkningsvarighed i isolerede humane bronchier.

Selvom beta₂-receptorer er de fremherskende adrenerge receptorer i den bronkiale glatte muskulatur, og beta₁-receptorer er de fremherskende receptorer i det humane hjerte, eksisterer der ligeledes beta₂-adrenerge receptorer i det humane hjerte, som udgør 10-50 % af den samlede mængde adrenerge receptorer. Den nøjagtige funktion af beta₂-adrenerge receptorer i hjertet kendes ikke, men tilstedeværelsen af dem øger sandsynligheden for, at selv meget selektive beta₂-adrenerge agonister kan påvirke hjertet.

Farmakodynamisk virkning

Regelmæssig anvendelse af Onbrez Breezhaler én gang dagligt ved doser på 150 mikrogram og 300 mikrogram medførte en klinisk signifikant forbedring af lungefunktionen (målt som forceret eksspirationsvolumen i ét sekund, FEV₁) over 24 timer på tværs af flere kliniske farmakodynamiske forsøg og forsøg vedrørende virkning. Der sås en hurtig indsættende virkning, inden for 5 minutter efter inhalation med en øget FEV₁ på 110-160 ml relativt i forhold til baseline, tilsvarende virkningen af den hurtigtvirkende beta₂-agonist salbutamol 200 mikrogram og statistisk set hurtigere i forhold til 50/500 mikrogram salmeterol/fluticason. De gennemsnitlige maksimale forbedringer i FEV₁ i forhold til baseline var 250-330 ml ved steady state.

Den bronkodilaterende virkning var ikke afhængig af tidspunktet for dosering, som blev givet enten om morgenen eller om aftenen.

Det er påvist, at Onbrez Breezhaler reducerer hyperinflation af lungerne, hvilket resulterede i øget inspiratorisk kapacitet under motion og hvile sammenlignet med placebo.

Virksomheder på hjerte-elektrofysiologi

Et dobbeltblindet, placebo- og aktivkontrolleret (moxifloxacin) forsøg over 2 uger hos 404 raske frivillige viste maksimal gennemsnitlig (90 % konfidensintervaller) forlængelse af QT_c-intervallet (i millisekunder) på 2,66 (0,55; 4,77), 2,98 (1,02; 4,93) og 3,34 (0,86; 5,82) efter flere doser på henholdsvis 150 mikrogram, 300 mikrogram og 600 mikrogram. Der var ikke tegn på en koncentration-delta QT_c-relation i intervallet af de evaluerede doser.

Et dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-forsøg over 26 uger med 605 KOL-patienter viste, at der ikke var en klinisk relevant forskel på udviklingen af arytiske hændelser ved monitorering over 24 timer ved baseline og op til 3 gange i løbet af behandlingsperioden på 26 uger blandt patienter, der fik de anbefalede doser af Onbrez Breezhaler og de patienter, der fik placebo eller behandling med tiotropium.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det kliniske udviklingsprogram omfattede et 12 ugers-forsøg, to 6 måneders-forsøg (hvoraf det ene blev udvidet til et år for at evaluere sikkerhed og tolerabilitet) og et 1-årigt forsøg. Alle forsøgene var randomiserede, kontrollerede forsøg hos patienter med en klinisk diagnose på KOL. Disse forsøg omfattede målinger af lungefunktion og helbredsresultater, som f.eks. dyspnø, eksacerbation og helbredsrelateret livskvalitet.

Lungefunktion

Anvendelse af Onbrez Breezhaler én gang dagligt ved doser på 150 mikrogram og 300 mikrogram viste klinisk betydningsfulde forbedringer af lungefunktionen. Ved det primære endepunkt efter 12 uger (24 timers dal-FEV₁) medførte en dosis på 150 mikrogram en forøgelse på 130-180 ml sammenlignet med placebo ($p < 0,001$) og en forøgelse på 60 ml sammenlignet med salmeterol på 50 mikrogram to gange dagligt ($p < 0,001$). Dosisen på 300 mikrogram medførte en forøgelse på 170-180 ml sammenlignet med placebo ($p < 0,001$) og en forøgelse på 100 ml sammenlignet med 12 mikrogram formoterol to gange dagligt ($p < 0,001$). Begge doser medførte en forøgelse på 40-50 ml over for open-label tiotropium på 18 mikrogram én gang dagligt (150 mikrogram, $p = 0,004$; 300 mikrogram, $p = 0,01$). Onbrez Breezhalers bronkodilaterende virkning i 24 timer blev opretholdt fra første dosis og gennem en behandlingsperiode på ét år uden tegn på tab af effekt (takyfylaksis).

Symptomatiske fordele

Begge doser viste statistisk signifikante forbedringer i forhold til placebo med hensyn til dyspnø og helbredstilstand (evalueret ved hjælp af henholdsvis Transitional Dyspnoea Index [TDI] og St George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Størrelsen af responset var generelt større end responset for aktive produkter til sammenligning (tabel 2). Desuden havde patienter, som blev behandlet med Onbrez Breezhaler, betydeligt mindre behov for anfaldsmedicin. Desuden havde de flere dage, hvor der ikke var behov for anfaldsmedicin sammenlignet med placebo og en betydelig øget procentdel af dage uden symptomer i dagtimerne.

Samlede effektanalyser over 6 måneders behandling viste, at frekvensen af KOL-eksacerbationer var statistisk signifikant lavere end for placebo. Frekvensforholdet sammenlignet med placebo var 0,68 (95 % konfidensinterval [0,47; 0,98]; p-værdi=0,036) og 0,74 (95 % konfidensinterval [0,56; 0,96]; p-værdi=0,026) for henholdsvis 150 mikrogram og 300 mikrogram.

Der er begrænset erfaring for individer af afrikansk oprindelse.

Tabel 2 Symptomlindring efter 6 måneders behandlingsvarighed

Behandlings-dosis (mikrogram)	Indacaterol 150 én gang dagligt	Indacaterol 300 én gang dagligt	Tiotropium 18 én gang dagligt	Salmeterol 50 to gange dagligt	Formoterol 12 to gange dagligt	Placebo
Procentdel af patienter, som opnåede MCID TDI [†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Procentdel af patienter, som opnåede MCID SGRQ [†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Reduktion af inhalationer/dag af anfalds-medicin vs. baseline	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	i/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Procentdel af dage uden brug af anfalds-medicin	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	i/e	42 ^a 42 ^b

Forsøgsdesign med ^a: indacaterol 150 mikrogram, salmeterol og placebo, ^b: indacaterol 150 og 300 mikrogram, tiotropium og placebo, ^c: indacaterol 300 mikrogram, formoterol og placebo
[†] MCID = minimal clinically important difference (ændring på ≥ 1 point i TDI, ændring på ≥ 4 point i SGRQ)

i/e= ikke evalueret efter seks måneder

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Onbrez Breezhaler i alle undergrupper af den pædiatriske population med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Indacaterol er et chiralt molekyle med R-konfiguration.

De farmakokinetiske data er indhentet fra en række kliniske forsøg, fra raske frivillige og KOL-patienter.

Absorption

Den gennemsnitlige tid til opnåelse af maksimale serumkoncentrationer for indacaterol var ca. 15 min. efter inhalation af en enkelt dosis eller efter inhalation af gentagne doser. Systemisk eksponering af indacaterol øges proportionalt med øget dosis (150 mikrogram til 600 mikrogram). Indacaterols absolutte biotilgængelighed efter en inhaleret dosis var gennemsnitligt 43 % til 45 %. Systemisk eksponering sker som følge af både pulmonal og gastrointestinal absorption; ca. 75 % af systemisk eksponering stammer fra pulmonal absorption, og ca. 25 % stammer fra gastrointestinal absorption.

Serumkoncentrationer af indacaterol forøges ved fortsat anvendelse én gang dagligt. Steady-state blev opnået inden for 12 til 14 dage. Efter inhalation én gang dagligt var indacaterols gennemsnitlige akkumulationsforhold (dvs. AUC målt over et 24 timers doseringsinterval, på dag 14 sammenlignet med dag 1) i intervallet 2,9 til 3,5 for doser mellem 150 mikrogram og 600 mikrogram inhaleret en gang dagligt.

Fordeling

Efter intravenøs infusion var indacaterols fordelingsvolumen under den terminale eliminationsfase 2557 liter, hvilket indikerer en omfattende distribution. Den humane *in vitro* serum- og plasmaproteinbinding var henholdsvis 94,1-95,3 % og 95,1-96,2 %.

Biotransformation

Efter oral administration af radioaktivt mærket indacaterol i et humant ADME-forsøg (absorption, distribution, metabolisme, ekskretion), var indacaterol, som uændret form den primære komponent i serum og udgjorde ca. en tredjedel af det samlede lægemiddelrelaterede AUC over 24 timer. Et hydroxyleret derivat var den mest fremtrædende metabolit i serum. Phenol-O-glucuronid af indacaterol og hydroxyleret indacaterol var ligeledes fremtrædende metabolitter. En diastereomer af det hydroxylerede derivat, en N-glucuronid af indacaterol og C- og N-dealkylerede stoffer var andre identificerede metabolitter.

In vitro-undersøgelser indikerede, at UGT1A1 er den eneste UGT-isoform, som metaboliserede indacaterol til phenol-O-glucuronid. De oxidative metabolitter blev fundet i inkubationer med rekombinant CYP1A1, CYP2D6 og CYP3A4. Det konkluderes, at CYP3A4 er det fremherskende isoenzym, som er ansvarlig for hydroxylering af indacaterol. *In vitro*-undersøgelser indikerer endvidere, at indacaterol er et substrat med lav affinitet for effluxpumpen P-gp.

Elimination

Kliniske forsøg, som omfattede urinprøver, har vist, at den udskilte mængde uændret indacaterol i urinen generelt var lavere end 2 % af dosis. Renal clearance af indacaterol var gennemsnitlig mellem 0,46 og 1,20 liter/time. Når dette sammenlignes med en serumclearance af indacaterol på 23,3 liter/time, er det klart, at renal clearance spiller en mindre rolle (ca. 2 til 5 % af den systemiske clearance) i forbindelse med eliminering af systemisk tilgængeligt indacaterol.

I et humant ADME-forsøg, hvor indacaterol blev anvendt oralt, var den fækale udskillelsesvej dominerende sammenlignet med udskillelsen via urin. Indacaterol udskilles i human fæces primært som uændret moderstof (54 % af dosis) og i et mindre omfang som hydroxylerede indacaterol-metabolitter (23 % af dosis). Massebalance var fuldstændig med ≥ 90 % af dosen genfundet i ekskretet.

Serumkoncentrationer af indacaterol faldt på en multifasisk måde med en gennemsnitlig terminal halveringstid på 45,5 til 126 timer. Den effektive halveringstid udregnet fra akkumuleringen af indacaterol efter gentagen dosering, var i intervallet fra 40 til 52 timer, hvilket er i overensstemmelse med den observerede tid til steady-state på ca. 12-14 dage.

Særlige populationer

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at alder (voksne op til 88 år), køn, vægt (32-168 kg) eller race ikke har klinisk relevant indflydelse på farmakokinetikken af indacaterol. Den antydede ingen forskelle mellem etniske undergrupper i denne population.

Patienter med mildt og moderat nedsat leverfunktion viste ingen relevante ændringer i C_{max} eller AUC for indacaterol, og proteinbindingen mellem forsøgspersoner med mildt og moderat nedsat leverfunktion og disses raske kontrolgruppe adskilte sig ligeledes ikke. Der blev ikke udført forsøg med personer med svært nedsat leverfunktion.

Da urinvejene spiller en meget lille rolle af den samlede udskillelse, er der ikke udført undersøgelser med forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Virksomheder på det kardiovaskulære system, som skyldes indacaterols beta₂-agonistiske egenskaber, omfattede takykardi, arytmier og myokardielæsioner hos hunde. Mild irritation af næsehulen og svælget blev observeret hos gnavere. Alle disse resultater blev observeret ved eksponeringer, der i væsentlig grad overstiger de, der forventes hos mennesker.

Selvom indacaterol ikke påvirkede den generelle reproduktionsevne i fertilitetsforsøg på rotter, blev der observeret et nedsat antal af gravide F₁ afkom i peri- og postnatal udviklingsforsøg med rotter ved eksponeringer 14 gange højere end hos mennesker behandlet med Onbrez Breezhaler. Indacaterol var ikke embryotoksisk eller teratogent hos rotter eller kaniner.

Genotoksicitetsforsøg viste ikke mutagent eller klastogent potentiale. Karcinogenitet blev vurderet i et toårigt forsøg med rotter og i et seks måneders forsøg med transgene mus. Forøget forekomst af benign ovarie leiomyom og fokal hyperplasi af den glatte ovariemuskulatur hos rotter var i overensstemmelse med lignende resultater for andre beta₂-adrenerge agonister. Der var ingen tegn på karcinogenitet hos mus. Systemisk eksponering (AUC) hos rotter og mus i disse forsøg ved dosisniveauer, hvor ingen skadelig virkning kunne observeres, var henholdsvis mindst 7 og 49 gange større end hos mennesker, som behandles med 300 mikrogram Onbrez Breezhaler én gang dagligt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Lactosemonohydrat

Kapslen

Gelatine

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.

Opbevares i blisteren for at beskytte mod fugt og må først tages ud umiddelbart inden anvendelse.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Onbrez Breezhaler er en inhalator til enkeltdosering. Selve inhalatoren og hæften er fremstillet af acrylonitrilbutadienstyren. Trykknapperne er fremstillet af methylnmethacrylat-acrylonitrilbutadienstyren. Nåle og fjedre er fremstillet af rustfrit stål.

PA/Alu/PVC - Alu blister, som indeholder 10 hårde kapsler.

Pakning med 10 kapsler og en Onbrez Breezhaler-inhalator.

Pakning med 30 kapsler og en Onbrez Breezhaler-inhalator.

Multipakning bestående af 2 pakninger (hver pakning indeholder 30 kapsler og 1 inhalator).

Multipakning bestående af 3 pakninger (hver pakning indeholder 30 kapsler og 1 inhalator).

Multipakning bestående af 30 pakninger (hver pakning indeholder 10 kapsler og 1 inhalator).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hver inhalator skal smides ud, når alle kapsler er blevet brugt.

Anvisninger i håndtering og brug

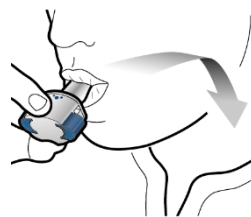
Læs venligst den fulde **anvisning for brug** inden du bruger Onbrez Breezhaler.



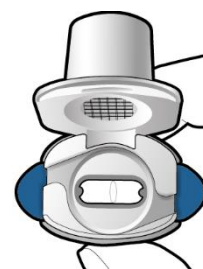
Læg en kapsel i



Perforer og slip



Inhaler dybt



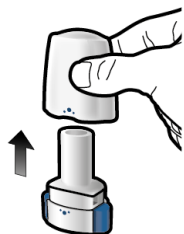
Tjek, at kapslen er tom

1

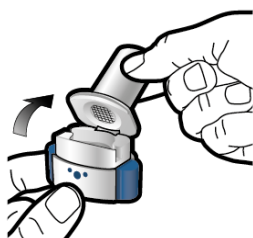
2

3

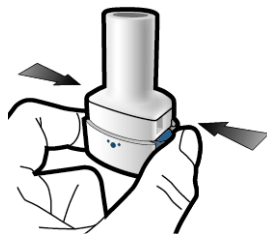
Tjek



Trin 1a:
Fjern hættten



Trin 1b:
Åbn inhalatoren



Trin 2a:
Perforer kapslen én gang
Hold inhalatoren lodret. Perforer kapslen ved samtidig at trykke begge sideknapper helt ind. Du vil høre et klik, når kapslen perforeres. Perforer kun kapslen én gang.



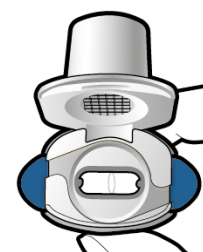
Trin 2b:
Slip sideknapperne helt



Trin 3a:
Tag en dyb udånding
Du må ikke puste i mundstykket.



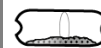
Trin 3b:
Inhaler medicinen dybt
Hold inhalatoren som vist på billedet. Tag mundstykket i munden, og luk læberne tæt omkring det. Tryk ikke på sideknapperne.



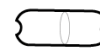
Tjek, at kapslen er tom
Åben inhalatoren for at kontrollere, om der er overskydende pulver i kapslen.

Hvis der er overskydende pulver i kapslen:

- Luk inhalatoren.
- Gentag trin 3a til 3c.



Overskydende pulver



Tom



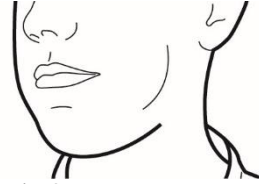
Trin 1c:

Fjern kapslen

Tryk en kapsel ud fra blisterkortet.

Kapslen må ikke synkes.

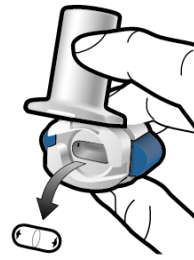
Tag en hurtig og så dyb indånding som muligt. Under inhalationen vil du høre en snurrende lyd. Du kan muligvis smage medicinen mens du inhalerer.



Trin 3c:

Hold vejret

Hold vejret i op til 5 sekunder.



Fjern den tomme kapsel

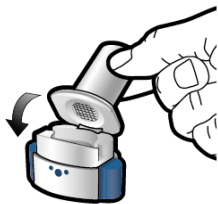
Smid kapslen ud sammen med almindeligt husholdningsaffald. Luk inhalatoren, og sæt hættten på igen.



Trin 1d:

Læg kapslen i kapselkammeret

Læg aldrig en kapsel direkte i mundstykket.



Trin 1e:

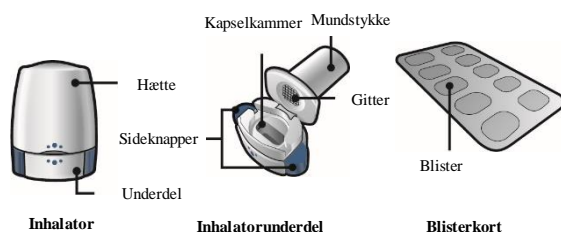
Luk inhalatoren

Vigtig information

- Onbrez Breezhaler kapsler skal altid opbevares i den originale blister og må først tages ud umiddelbart inden anvendelse.
- Kapslerne må ikke synkes.
- Brug ikke Onbrez Breezhaler kapsler med nogen anden inhalator.
- Brug ikke Onbrez Breezhaler inhalatoren til at tage anden kapselmedicin.
- Læg aldrig kapslen direkte i munden eller i inhalatorens mundstykke.
- Tryk ikke på sideknapperne mere end én gang.
- Pust ikke ind i mundstykket.
- Tryk ikke på sideknapperne mens du inhalerer gennem mundstykket.
- Håndter ikke kapslerne med fugtige hænder.
- Vask aldrig din inhalator med vand.

Din Onbrez Breezhaler inhalatorpakning indeholder:

- En Onbrez Breezhaler inhalator
- Et eller flere blisterkort, som hver indeholder enten 6 eller 10 Onbrez Breezhaler kapsler til brug i inhalatoren



Oftestillede spørgsmål

Hvorfor lavede inhalatoren ikke en lyd, da jeg inhalerede?

Kapslen kan muligvis sidde fast i kammeret. Hvis dette er tilfældet, skal du forsigtigt løsne kapslen ved at banke let på kapslens underdel. Inhaler medicinen igen ved at gentage trin 3a til 3c.

Hvad skal jeg gøre, hvis der er overskydende pulver i kapslen?

Du har ikke fået en tilstrækkelig mængde af din medicin. Luk inhalatoren og gentag trin 3a til 3c.

Jeg hostede efter jeg inhalerede – betyder det noget?

Dette kan forekomme. Så længe kapslen er tom, har du fået tilstrækkelig mængde af din medicin.

Jeg kunne mærke små stykker af kapslen på min tunge – betyder det noget?

Dette kan forekomme, og det er ikke farligt. Risikoen for at kapslen går i små stykker forøges, hvis kapslen perforeres mere end én gang.

Rengøring af inhalatoren

Tør inderside og yderside af mundstykket med en ren, tør og fnugfri klud for at fjerne eventuelle pulverrester. Hold inhalatoren tør. Vask aldrig din inhalator med vand.

Bortskaffelse af inhalator efter brug

Hver inhalator skal bortskaffes efter alle kapslerne er brugt. Spørg på apoteket hvordan du skal bortskaffe medicin og inhalatorer, som du ikke længere har behov for.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/593/001-005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 30. november 2009
Dato for seneste fornyelse: 18. september 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 300 mikrogram inhalationspulver i kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder indacaterolmaleat svarende til 300 mikrogram indacaterol.

Den leverede dosis, der afgives fra mundstykket på inhalatoren, er indacaterolmaleat svarende til 240 mikrogram indacaterol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 24,6 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationspulver i kapsel

Gennemsigtige (farveløse) kapsler med et hvidt pulver påtrykt "IDL 300" i blå over og en blå bjælke og virksomhedens logo (ℓ) påtrykt i blå under den blå bjælke.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Onbrez Breezhaler er indiceret til bronkodilaterende vedligeholdelsesbehandling af luftvejsobstruktion hos voksne patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er inhalation af indholdet i én kapsel på 150 mikrogram en gang dagligt ved hjælp af Onbrez Breezhaler-inhalatoren. Dosis bør kun øges efter medicinsk vurdering.

Det er påvist, at inhalation af indholdet i én 300 mikrogram kapsel en gang daglig ved hjælp af Onbrez Breezhaler-inhalatoren giver en yderligere klinisk virkning, hvad angår åndenød, særligt hos patienter med svær KOL. Den maksimale dosis er 300 mikrogram en gang dagligt.

Onbrez Breezhaler bør tages på samme tidspunkt hver dag.

Hvis en dosis glemmes, skal næste dosis tages til sædvanlig tid næste dag.

Særlige populationer

Ældre patienter

Maksimal plasmakoncentration og samlet systemisk eksponering øges med alderen, men der kræves ikke dosisjustering hos ældre patienter.

Nedsat leverfunktion

Der kræves ikke dosisjustering hos patienter med mildt og moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen tilgængelige data for brug af Onbrez Breezhaler til patienter med stærkt nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ikke dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Onbrez Breezhaler hos den pædiatriske population (under 18 år).

Administration

Kun til inhalation. Onbrez Breezhaler-kapsler må ikke synkes.

Kapslerne må først tages ud af blisteren umiddelbart inden anvendelse.

Kapslerne må kun tages ved hjælp af Onbrez Breezhaler-inhalatoren (se pkt. 6.6). Onbrez Breezhaler-inhalatoren, der er i hver ny ordination, skal anvendes.

Patienter skal informeres om korrekt administration af præparatet. Patienter, der ikke oplever en forbedring i vejrtrækningen, skal spørges, om de synker medicinen i stedet for at inhalere den.

For instruktioner om brug af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Astma

Onbrez Breezhaler er en langtidsvirkende beta₂-adrenerg agonist, som kun er beregnet til KOL. Må ikke anvendes til behandling af astma pga. manglende langtidsdata.

Langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister kan, når de anvendes til behandling af astma, forøge risikoen for alvorlige, astmarelaterede bivirkninger inklusive astmarelateret død.

Overfølsomhed

Der er rapporteret øjeblikkelige overfølsomhedsreaktioner efter administration af Onbrez Breezhaler. Hvis der opstår symptomer, som antyder allergiske reaktioner (specielt vejrtrækning- eller synkebesvær, hævet tunge, læber og ansigt, urticaria, hududslæt), skal Onbrez Breezhaler seponeres med det samme og alternativ terapi startes.

Paradoks bronkospasme

Som ved anden inhalationsbehandling kan anvendelse af Onbrez Breezhaler medføre paradoks bronkospasme, hvilket kan være livstruende. Ved paradoks bronkospasme skal behandlingen straks seponeres og erstattes med alternativ behandling.

Forværring af sygdom

Onbrez Breezhaler er ikke indiceret til behandling af akutte tilfælde af bronkospasmer, dvs. som anfaldsbehandling. Ved forværring af KOL under behandling med Onbrez Breezhaler skal der foretages en reevaluering af patienten og behandlingsregimet for KOL. En forøgelse af den daglige dosis af Onbrez Breezhaler over den maksimale dosis på 300 mikrogram er ikke hensigtsmæssig.

Systemiske virkninger

Selvom der sædvanligvis ikke observeres klinisk relevante virkninger på det kardiovaskulære system efter anvendelse af Onbrez Breezhaler ved de anbefalede doser, skal indacaterol, som ved andre beta₂-adrenerge agonister, anvendes med forsigtighed hos patienter med kardiovaskulære sygdomme (koronar hjertesygdom, akut myokardieinfarkt, hjertearytmier, hypertension), hos patienter med konvulsive sygdomme eller tyrotoksikose og hos patienter, som er usædvanlig responsive over for beta₂-adrenerge agonister.

Kardiovaskulære virkninger

Ligesom andre beta₂-adrenerge agonister kan indacaterol medføre klinisk signifikante kardiovaskulære virkninger hos nogle patienter, hvilket ses ved øget pulsfrekvens, blodtryk og/eller andre symptomer. Hvis sådanne virkninger forekommer, kan det muligvis være nødvendigt at seponere behandlingen. Desuden er der rapporteret ekg-ændringer ved brug af beta-adrenerge agonister, såsom udfladning af T-bølgen, forlængelse af QT-intervallet og ST-segmentdepression, selvom den kliniske signifikans af disse observationer ikke kendes. Langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister (LABA) eller produkter indeholdende LABA, så som Onbrez Breezhaler, skal derfor bruges med forsigtighed hos patienter med kendt, eller hvor der er mistanke om forlænget QT-interval, eller som er i behandling med lægemidler, der påvirker QT-intervallet.

Hypokaliæmi

Beta₂-adrenerge agonister kan medføre signifikant hypokaliæmi hos visse patienter, hvilket potentielt kan medføre kardiovaskulære bivirkninger. Reduktionen af serumkalium er typisk midlertidig og kræver ikke supplerings. Hos patienter med svær KOL kan hypokaliæmi potentielt forværes af hypoksi og samtidig behandling (se pkt. 4.5), hvilket kan øge tilbøjeligheden til hjertearytmier.

Hyperglykæmi

Inhalation af høje doser beta₂-adrenerge agonister kan medføre forhøjet plasmaglukose. Ved påbegyndelse af behandling med Onbrez Breezhaler skal plasmaglukose monitoreres tættere hos diabetespatienter.

Kliniske studier har vist, at klinisk betydningsfulde ændringer i blodglukose generelt var 1-2 % hyppigere med Onbrez Breezhaler end med placebo ved de anbefalede doser. Onbrez Breezhaler er ikke undersøgt hos patienter med ukontrolleret diabetes mellitus.

Hjælpestoffer

Kapslerne indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Sympatomimetiske lægemidler

Samtidig anvendelse af andre sympatomimetiske lægemidler (alene eller som del af kombinationsbehandling) kan potentielt forværes bivirkninger ved Onbrez Breezhaler.

Onbrez Breezhaler må ikke anvendes sammen med andre langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister eller lægemidler, der indeholder langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister.

Hypokaliæmisk behandling

Samtidig hypokaliæmisk behandling med methylxanthin-derivater, steroider eller ikke-kaliumbesparende diuretika kan potentiere muligheden for hypokaliæmisk virkning af beta₂-adrenerge agonister, og derfor er forsigtighed påkrævet (se pkt. 4.4).

Beta-adrenerge blokkere

Beta-adrenerge blokkere og beta₂-adrenerge agonister kan svække eller modvirke virkningen af hinanden, når de administreres samtidig. Indacaterol bør derfor ikke gives sammen med beta-adrenerge blokkere (herunder øjendråber), medmindre der er tvingende årsager hertil. Hvor det er påkrævet, skal kardioselektive beta-adrenerge blokkere foretrækkes, selvom de skal anvendes med forsigtighed.

Metaboliske og transporterbaserede interaktioner

CYP3A4 og P-glycoprotein (P-gp) er centrale komponenter i udskillelsen af indacaterol. Hæmning af disse systemer øger den systemiske påvirkning af indacaterol med op til det dobbelte. Størrelsesordenen på eksponeringsforhøjelserne, som skyldes interaktioner, giver ikke grund til bekymringer vedrørende sikkerheden, taget i betragtning, at der er erfaringer med sikkerhed fra kliniske forsøg på op til ét år med Onbrez Breezhaler i doser på op til det dobbelte af den maksimale anbefalede terapeutiske dosis.

Det er ikke påvist, at indacaterol interagerer med lægemidler, som gives samtidig. *In vitro*-undersøgelser har indikeret, at indacaterol har en ubetydeligt mulighed til at forårsage metaboliske interaktioner med lægemidler ved de systemiske eksponeringsniveauer opnået i klinisk praksis.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af indacaterol til gravide kvinder. Ved klinisk relevante eksponeringer indikerer dyrestudier hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Indacaterol kan, som andre beta₂-agonister, hæmme veer ved fødslen pga. en afslappende virkning på den glatte muskulatur i uterus. Onbrez Breezhaler må kun anvendes under graviditet, hvis de forventede fordele opvejer de mulige risici.

Amning

Det vides ikke, om indacaterol/metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyrestudier viser, at indacaterol/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Onbrez Breezhaler skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er observeret en nedsat graviditetsrate i rotter. Det anses alligevel for usandsynligt, at indacaterol kan påvirke reproduktion eller fertilitet hos mennesker ved inhalation af den maksimale anbefalede dosis (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Onbrez Breezhaler påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger ved de anbefalede doser var nasopharyngitis (14,3 %), infektion i øvre luftveje (14,2 %), hoste (8,2 %), hovedpine (3,7 %) og muskelspasmer (3,5 %). Disse var overvejende lette eller moderate og blev mindre hyppige ved fortsat behandling.

Ved de anbefalede doser viser bivirkningsprofilen for Onbrez Breezhaler hos patienter med KOL klinisk ubetydelige systemiske virkninger af beta₂-adrenerg stimulation. Middeltal for ændringer i hjertefrekvens var mindre end et slag pr. minut, og takykardi var sjælden og rapporteret til en lignende frekvens under behandling med placebo. Relevante forlængelser af QT_cF var ikke målbare i forhold til placebo. Hyppigheden for betydningsfulde QT_cF-intervaller [dvs. >450 ms (mænd) og >470 ms (kvinder)] og rapporteret hypokaliæmi var tilsvarende placebo. Middeltallet for maksimale ændringer i blodglukose var tilsvarende mellem Onbrez Breezhaler og placebo.

Resumé af bivirkninger i tabel

Det kliniske fase III-udviklingsprogram for Onbrez Breezhaler omfattede patienter med klinisk diagnose af moderat til svær KOL. 4.764 patienter blev eksponeret for indacaterol i op til et år ved doser på op til det dobbelte af maksimal anbefalet dosis. Ud af disse patienter blev 2.611 behandlet med 150 mikrogram pr. dag, og 1.157 blev behandlet med 300 mikrogram pr. dag. Ca. 41 % af patienterne havde svær KOL. Patienternes gennemsnitsalder var 64 år, hvoraf 48 % af patienterne var 65 år eller ældre, og størstedelen (80 %) var af kaukasisk oprindelse.

Bivirkningerne i tabel 1 står anført efter systemorganklasser i henhold til MedDRA-sikkerhedsdatabasen for KOL. Bivirkningerne for hver systemorganklasse er ordnet efter hyppighed i faldende orden i henhold til følgende definitioner: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Bivirkninger

Bivirkninger	Frekvens
Infektioner og parasitære sygdomme	
Nasopharyngitis	Meget almindelig
Infektion i øvre luftveje	Meget almindelig
Sinuitis	Almindelig
Immunsystemet	
Overfølsomhed ¹	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring	
Diabetes mellitus og hyperglykæmi	Almindelig
Nervesystemet	
Hovedpine	Almindelig
Svimmelhed	Almindelig
Paræstesi	Ikke almindelig
Hjerte	
Iskæmisk hjertesygdom	Almindelig
Palpitationer	Almindelig
Atrieflimren	Ikke almindelig
Takykardi	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	
Hoste	Almindelig
Orofaryngeale smerter, inklusive halsirritation	Almindelig
Rinoré	Almindelig
Paradoks bronkospasme	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	
Kløe/udslæt	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Muskelspasme	Almindelig
Muskuloskeletale smerter	Almindelig
Myalgi	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Brystsmerter	Almindelig
Perifert ødem	Almindelig

¹ Efter markedsføring er der modtaget rapporter om overfølsomhed i forbindelse med brug af Onbrez Breezhaler. De blev indberettet frivilligt fra en population af ukendt størrelse, og det er derfor ikke altid muligt på pålidelig vis at estimere frekvensen eller fastslå en årsagssammenhæng til eksponering for lægemidlet.

Ved 600 mikrogram en gang daglig var sikkerhedsprofilen for Onbrez Breezhaler samlet set svarende til den for den anbefalede dosis. En yderligere bivirkninger var tremor (almindelig).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I fase III kliniske forsøg observerede sundhedspersonalet ved de kliniske besøg, at gennemsnitlig 17-20 % af patienterne oplevede sporadisk hoste, som almindeligvis forekom inden for 15 sekunder efter inhalation og typisk med en varighed på 5 sekunder (ca. 10 sekunder hos aktive rygere). Hosten blev observeret med en større hyppighed hos kvinder end hos mænd og hyppigere hos aktive rygere end hos tidligere rygere. Hosten opstået efter en inhalation medførte ikke, at nogen af patienterne afbrød deres deltagelse i forsøgene ved de anbefalede doser (hoste er et symptom ved KOL, og blot 8,2 % af patienterne rapporterede hoste som en bivirkning). Der er ingen tegn på, at hoste efter inhalation er forbundet med bronkospasmer, eksacerbationer, sygdomsforværring eller tab af effekt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Hos KOL-patienter var enkeltdoser på 10 gange den maksimale anbefalede terapeutiske dosis forbundet med moderat forhøjet pulsfrekvens, systolisk blodtryk og QT_c-interval.

En overdosis af indacaterol vil sandsynligvis medføre en forstærket virkning, som er typisk for beta₂-adrenerge stimulerende midler, dvs. takykardi, tremor, palpitationer, hovedpine, kvalme, opkast, dødsghed, ventrikulære arytmier, metabolisk acidose, hypokaliæmi og hyperglykæmi.

Understøttende og symptomatisk behandling er indiceret. I alvorlige tilfælde skal patienten behandles på hospitalet. Brug af kardioselektive betablokkere kan overvejes, men kun under overvågning af en læge og med ekstrem forsigtighed, da brugen af beta-adrenerge blokkere kan udløse bronkospasmer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til obstruktive luftvejslidelser, selektive beta₂-adrenoreceptor agonister, ATC-kode: R03AC18

Virkningsmekanisme

De farmakologiske virkninger af beta₂-adrenoceptoragonister kan som minimum delvist tilskrives stimulering af intracellulær adenylylcyclase, det enzym, som katalyserer omdannelsen af adenosintrifosfat (ATP) til cyklisk-3', 5'-adenosinmonofosfat (cyklisk monofosfat). Forøgede cykliske AMP-niveauer medfører afslapning af den bronkiale glatte muskulatur. *In vitro*-forsøg har påvist, at indacaterol, som er en langtidsvirkende beta₂-adrenerg agonist, har mere end 24 gange større agonistaktivitet på beta₂-receptorer sammenlignet med beta₁-receptorer og 20 gange større agonistaktivitet sammenlignet med beta₃-receptorer.

Når indacaterol inhaleres, virker det lokalt i lungerne som en bronkodilator. Indacaterol er en partiel agonist på den humane beta₂-adrenerg receptor med nanomolar styrke. Indacaterol har en hurtigt indsættende virkning og lang virkningsvarighed i isolerede humane bronchier.

Selvom beta₂-receptorer er de fremherskende adrenerge receptorer i den bronkiale glatte muskulatur, og beta₁-receptorer er de fremherskende receptorer i det humane hjerte, eksisterer der ligeledes beta₂-adrenerge receptorer i det humane hjerte, som udgør 10-50 % af den samlede mængde adrenerge receptorer. Den nøjagtige funktion af beta₂-adrenerge receptorer i hjertet kendes ikke, men tilstedeværelsen af dem øger sandsynligheden for, at selv meget selektive beta₂-adrenerge agonister kan påvirke hjertet.

Farmakodynamisk virkning

Regelmæssig anvendelse af Onbrez Breezhaler én gang dagligt ved doser på 150 mikrogram og 300 mikrogram medførte en klinisk signifikant forbedring af lungefunktionen (målt som forceret eksspirationsvolumen i ét sekund, FEV₁) over 24 timer på tværs af flere kliniske farmakodynamiske forsøg og forsøg vedrørende virkning. Der sås en hurtig indsættende virkning, inden for 5 minutter efter inhalation med en øget FEV₁ på 110-160 ml relativt i forhold til baseline, tilsvarende virkningen af den hurtigtvirkende beta₂-agonist salbutamol 200 mikrogram og statistisk set hurtigere i forhold til 50/500 mikrogram salmeterol/fluticason. De gennemsnitlige maksimale forbedringer i FEV₁ i forhold til baseline var 250-330 ml ved steady state.

Den bronkodilaterende virkning var ikke afhængig af tidspunktet for dosering, som blev givet enten om morgenen eller om aftenen.

Det er påvist, at Onbrez Breezhaler reducerer hyperinflation af lungerne, hvilket resulterede i øget inspiratorisk kapacitet under motion og hvile sammenlignet med placebo.

Virksomheder på hjerte-elektrofysiologi

Et dobbeltblindet, placebo- og aktivkontrolleret (moxifloxacin) forsøg over 2 uger hos 404 raske frivillige viste maksimal gennemsnitlig (90 % konfidensintervaller) forlængelse af QT_c-intervallet (i millisekunder) på 2,66 (0,55; 4,77), 2,98 (1,02; 4,93) og 3,34 (0,86; 5,82) efter flere doser på henholdsvis 150 mikrogram, 300 mikrogram og 600 mikrogram. Der var ikke tegn på en koncentration-delta QT_c-relation i intervallet af de evaluerede doser.

Et dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-forsøg over 26 uger med 605 KOL-patienter viste, at der ikke var en klinisk relevant forskel på udviklingen af arytmiiske hændelser ved monitorering over 24 timer ved baseline og op til 3 gange i løbet af behandlingsperioden på 26 uger blandt patienter, der fik de anbefalede doser af Onbrez Breezhaler og de patienter, der fik placebo eller behandling med tiotropium.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det kliniske udviklingsprogram omfattede et 12 ugers-forsøg, to 6 måneders-forsøg (hvoraf det ene blev udvidet til et år for at evaluere sikkerhed og tolerabilitet) og et 1-årigt forsøg. Alle forsøgene var randomiserede, kontrollerede forsøg hos patienter med en klinisk diagnose på KOL. Disse forsøg omfattede målinger af lungefunktion og helbredsresultater, som f.eks. dyspnø, eksacerbation og helbredsrelateret livskvalitet.

Lungefunktion

Anvendelse af Onbrez Breezhaler én gang dagligt ved doser på 150 mikrogram og 300 mikrogram viste klinisk betydningsfulde forbedringer af lungefunktionen. Ved det primære endepunkt efter 12 uger (24 timers dal-FEV₁) medførte en dosis på 150 mikrogram en forøgelse på 130-180 ml sammenlignet med placebo ($p < 0,001$) og en forøgelse på 60 ml sammenlignet med salmeterol på 50 mikrogram to gange dagligt ($p < 0,001$). Dosisen på 300 mikrogram medførte en forøgelse på 170-180 ml sammenlignet med placebo ($p < 0,001$) og en forøgelse på 100 ml sammenlignet med 12 mikrogram formoterol to gange dagligt ($p < 0,001$). Begge doser medførte en forøgelse på 40-50 ml over for open-label tiotropium på 18 mikrogram én gang dagligt (150 mikrogram, $p = 0,004$; 300 mikrogram, $p = 0,01$). Onbrez Breezhalers bronkodilaterende virkning i 24 timer blev opretholdt fra første dosis og gennem en behandlingsperiode på ét år uden tegn på tab af effekt (takyfylaksis).

Symptomatiske fordele

Begge doser viste statistisk signifikante forbedringer i forhold til placebo med hensyn til dyspnø og helbredstilstand (evalueret ved hjælp af henholdsvis Transitional Dyspnoea Index [TDI] og St George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Størrelsen af responset var generelt større end responset for aktive produkter til sammenligning (tabel 2). Desuden havde patienter, som blev behandlet med Onbrez Breezhaler, betydeligt mindre behov for anfaldsmedicin. Desuden havde de flere dage, hvor der ikke var behov for anfaldsmedicin sammenlignet med placebo og en betydelig øget procentdel af dage uden symptomer i dagtimerne.

Samlede effektanalyser over 6 måneders behandling viste, at frekvensen af KOL-eksacerbationer var statistisk signifikant lavere end for placebo. Frekvensforholdet sammenlignet med placebo var 0,68 (95 % konfidensinterval [0,47; 0,98]; p-værdi=0,036) og 0,74 (95 % konfidensinterval [0,56; 0,96]; p-værdi=0,026) for henholdsvis 150 mikrogram og 300 mikrogram.

Der er begrænset erfaring for individer af afrikansk oprindelse.

Tabel 2 Symptomlindring efter 6 måneders behandlingsvarighed

Behandlings-dosis (mikrogram)	Indacaterol 150 én gang dagligt	Indacaterol 300 én gang dagligt	Tiotropium 18 én gang dagligt	Salmeterol 50 to gange dagligt	Formoterol 12 to gange dagligt	Placebo
Procentdel af patienter, som opnåede MCID TDI [†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Procentdel af patienter, som opnåede MCID SGRQ [†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Reduktion af inhalationer/dag af anfalds-medicin vs. baseline	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	i/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Procentdel af dage uden brug af anfalds-medicin	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	i/e	42 ^a 42 ^b

Forsøgsdesign med ^a: indacaterol 150 mikrogram, salmeterol og placebo, ^b: indacaterol 150 og 300 mikrogram, tiotropium og placebo, ^c: indacaterol 300 mikrogram, formoterol og placebo
[†] MCID = minimal clinically important difference (ændring på ≥ 1 point i TDI, ændring på ≥ 4 point i SGRQ)

i/e= ikke evalueret efter seks måneder

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Onbrez Breezhaler i alle undergrupper af den pædiatriske population med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Indacaterol er et chiralt molekyle med R-konfiguration.

De farmakokinetiske data er indhentet fra en række kliniske forsøg, fra raske frivillige og KOL-patienter.

Absorption

Den gennemsnitlige tid til opnåelse af maksimale serumkoncentrationer for indacaterol var ca. 15 min. efter inhalation af en enkelt dosis eller efter inhalation af gentagne doser. Systemisk eksponering af indacaterol øges proportionalt med øget dosis (150 mikrogram til 600 mikrogram). Indacaterols absolutte biotilgængelighed efter en inhaleret dosis var gennemsnitligt 43 % til 45 %. Systemisk eksponering sker som følge af både pulmonal og gastrointestinal absorption; ca. 75 % af systemisk eksponering stammer fra pulmonal absorption, og ca. 25 % stammer fra gastrointestinal absorption.

Serumkoncentrationer af indacaterol forøges ved fortsat anvendelse én gang dagligt. Steady-state blev opnået inden for 12 til 14 dage. Efter inhalation én gang dagligt var indacaterols gennemsnitlige akkumulationsforhold (dvs. AUC målt over et 24 timers doseringsinterval, på dag 14 sammenlignet med dag 1) i intervallet 2,9 til 3,5 for doser mellem 150 mikrogram og 600 mikrogram inhaleret en gang dagligt.

Fordeling

Efter intravenøs infusion var indacaterols fordelingsvolumen under den terminale eliminationsfase 2557 liter, hvilket indikerer en omfattende distribution. Den humane *in vitro* serum- og plasmaproteinbinding var henholdsvis 94,1-95,3 % og 95,1-96,2 %.

Biotransformation

Efter oral administration af radioaktivt mærket indacaterol i et humant ADME-forsøg (absorption, distribution, metabolisme, ekskretion), var indacaterol, som uændret form den primære komponent i serum og udgjorde ca. en tredjedel af det samlede lægemiddelrelaterede AUC over 24 timer. Et hydroxyleret derivat var den mest fremtrædende metabolit i serum. Phenol-O-glucuronid af indacaterol og hydroxyleret indacaterol var ligeledes fremtrædende metabolitter. En diastereomer af det hydroxylerede derivat, en N-glucuronid af indacaterol og C- og N-dealkylerede stoffer var andre identificerede metabolitter.

In vitro-undersøgelser indikerede, at UGT1A1 er den eneste UGT-isoform, som metaboliserede indacaterol til phenol-O-glucuronid. De oxidative metabolitter blev fundet i inkubationer med rekombinant CYP1A1, CYP2D6 og CYP3A4. Det konkluderes, at CYP3A4 er det fremherskende isoenzym, som er ansvarlig for hydroxylering af indacaterol. *In vitro*-undersøgelser indikerer endvidere, at indacaterol er et substrat med lav affinitet for effluxpumpen P-gp.

Elimination

Kliniske forsøg, som omfattede urinprøver, har vist, at den udskilte mængde uændret indacaterol i urinen generelt var lavere end 2 % af dosis. Renal clearance af indacaterol var gennemsnitlig mellem 0,46 og 1,20 liter/time. Når dette sammenlignes med en serumclearance af indacaterol på 23,3 liter/time, er det klart, at renal clearance spiller en mindre rolle (ca. 2 til 5 % af den systemiske clearance) i forbindelse med eliminering af systemisk tilgængeligt indacaterol.

I et humant ADME-forsøg, hvor indacaterol blev anvendt oralt, var den fækale udskillelsesvej dominerende sammenlignet med udskillelsen via urin. Indacaterol udskilles i human fæces primært som uændret moderstof (54 % af dosis) og i et mindre omfang som hydroxylerede indacaterol-metabolitter (23 % af dosis). Massebalance var fuldstændig med ≥ 90 % af dosen genfundet i ekskretet.

Serumkoncentrationer af indacaterol faldt på en multifasisk måde med en gennemsnitlig terminal halveringstid på 45,5 til 126 timer. Den effektive halveringstid udregnet fra akkumuleringen af indacaterol efter gentagen dosering, var i intervallet fra 40 til 52 timer, hvilket er i overensstemmelse med den observerede tid til steady-state på ca. 12-14 dage.

Særlige populationer

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at alder (voksne op til 88 år), køn, vægt (32-168 kg) eller race ikke har klinisk relevant indflydelse på farmakokinetikken af indacaterol. Den antydede ingen forskelle mellem etniske undergrupper i denne population.

Patienter med mildt og moderat nedsat leverfunktion viste ingen relevante ændringer i C_{max} eller AUC for indacaterol, og proteinbindingen mellem forsøgspersoner med mildt og moderat nedsat leverfunktion og disses raske kontrolgruppe adskilte sig ligeledes ikke. Der blev ikke udført forsøg med personer med svært nedsat leverfunktion.

Da urinvejene spiller en meget lille rolle af den samlede udskillelse, er der ikke udført undersøgelser med forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Virkninger på det kardiovaskulære system, som skyldes indacaterols beta₂-agonistiske egenskaber, omfattede takykardi, arytmier og myokardielæsioner hos hunde. Mild irritation af næsehulen og svælget blev observeret hos gnavere. Alle disse resultater blev observeret ved eksponeringer, der i væsentlig grad overstiger de, der forventes hos mennesker.

Selvom indacaterol ikke påvirkede den generelle reproduktionsevne i fertilitetsforsøg på rotter, blev der observeret et nedsat antal af gravide F₁ afkom i peri- og postnatal udviklingsforsøg med rotter ved eksponeringer 14 gange højere end hos mennesker behandlet med Onbrez Breezhaler. Indacaterol var ikke embryotoksisk eller teratogent hos rotter eller kaniner.

Genotoksicitetsforsøg viste ikke mutagent eller klastogent potentiale. Karcinogenitet blev vurderet i et toårigt forsøg med rotter og i et seks måneders forsøg med transgene mus. Forøget forekomst af benign ovarie leiomyom og fokal hyperplasi af den glatte ovariemuskulatur hos rotter var i overensstemmelse med lignende resultater for andre beta₂-adrenerge agonister. Der var ingen tegn på karcinogenitet hos mus. Systemisk eksponering (AUC) hos rotter og mus i disse forsøg ved dosisniveauer, hvor ingen skadelig virkning kunne observeres, var henholdsvis mindst 7 og 49 gange større end hos mennesker, som behandles med 300 mikrogram Onbrez Breezhaler én gang dagligt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Lactosemonohydrat

Kapslen

Gelatine

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.

Opbevares i blisteren for at beskytte mod fugt og må først tages ud umiddelbart inden anvendelse.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Onbrez Breezhaler er en inhalator til enkeltdosering. Selve inhalatoren og hættten er fremstillet af acrylonitrilbutadienstyren. Trykknapperne er fremstillet af methylnmethacrylat-acrylonitrilbutadienstyren. Nåle og fjedre er fremstillet af rustfrit stål.

PA/Alu/PVC - Alu blister, som indeholder 10 hårde kapsler.

Pakning med 10 kapsler og en Onbrez Breezhaler-inhalator.

Pakning med 30 kapsler og en Onbrez Breezhaler-inhalator.

Multipakning bestående af 2 pakninger (hver pakning indeholder 30 kapsler og 1 inhalator).

Multipakning bestående af 3 pakninger (hver pakning indeholder 30 kapsler og 1 inhalator).

Multipakning bestående af 30 pakninger (hver pakning indeholder 10 kapsler og 1 inhalator).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hver inhalator skal smides ud, når alle kapsler er blevet brugt.

Anvisninger i håndtering og brug

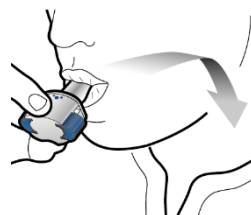
Læs venligst den fulde **anvisning for brug** inden du bruger Onbrez Breezhaler.



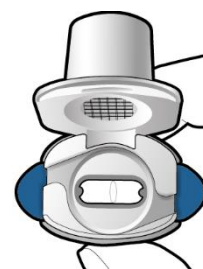
Læg en kapsel i



Perforer og slip



Inhaler dybt



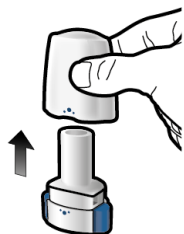
Tjek, at kapslen er tom

1

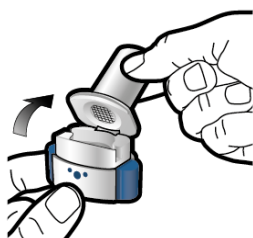
2

3

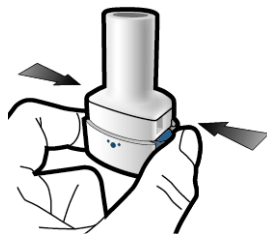
Tjek



Trin 1a:
Fjern hættten



Trin 1b:
Åbn inhalatoren



Trin 2a:
Perforer kapslen én gang
Hold inhalatoren lodret. Perforer kapslen ved samtidig at trykke begge sideknapper helt ind. Du vil høre et klik, når kapslen perforeres. Perforer kun kapslen én gang.



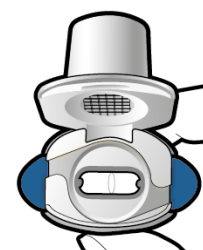
Trin 2b:
Slip sideknapperne helt



Trin 3a:
Tag en dyb udånding
Du må ikke puste i mundstykket.





Trin 3b:
Inhaler medicinen dybt
Hold inhalatoren som vist på billedet. Tag mundstykket i munden, og luk læberne tæt omkring det. Tryk ikke på sideknapperne.



Tjek, at kapslen er tom
Åben inhalatoren for at kontrollere, om der er overskydende pulver i kapslen.

Hvis der er overskydende pulver i kapslen:

- Luk inhalatoren.
- Gentag trin 3a til 3c.

 **Overskydende pulver**  **Tom**



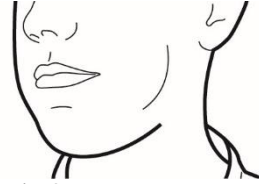
Trin 1c:

Fjern kapslen

Tryk en kapsel ud fra blisterkortet.

Kapslen må ikke synkes.

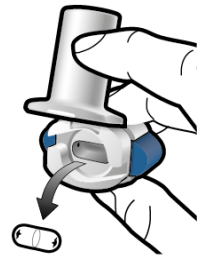
Tag en hurtig og så dyb indånding som muligt. Under inhalationen vil du høre en snurrende lyd. Du kan muligvis smage medicinen mens du inhalerer.



Trin 3c:

Hold vejret

Hold vejret i op til 5 sekunder.



Fjern den tomme kapsel

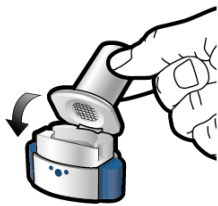
Smid kapslen ud sammen med almindeligt husholdningsaffald. Luk inhalatoren, og sæt hættten på igen.



Trin 1d:

Læg kapslen i kapselkammeret

Læg aldrig en kapsel direkte i mundstykket.



Trin 1e:

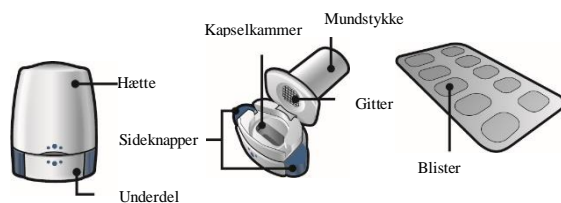
Luk inhalatoren

Vigtig information

- Onbrez Breezhaler kapsler skal altid opbevares i den originale blister og må først tages ud umiddelbart inden anvendelse.
- Kapslerne må ikke synkes.
- Brug ikke Onbrez Breezhaler kapsler med nogen anden inhalator.
- Brug ikke Onbrez Breezhaler inhalatoren til at tage anden kapselmedicin.
- Læg aldrig kapslen direkte i munden eller i inhalatorens mundstykke.
- Tryk ikke på sideknapperne mere end én gang.
- Pust ikke ind i mundstykket.
- Tryk ikke på sideknapperne mens du inhalerer gennem mundstykket.
- Håndter ikke kapslerne med fugtige hænder.
- Vask aldrig din inhalator med vand.

Din Onbrez Breezhaler inhalatorpakning indeholder:

- En Onbrez Breezhaler inhalator
- Et eller flere blisterkort, som hver indeholder enten 6 eller 10 Onbrez Breezhaler kapsler til brug i inhalatoren



Inhalator

Inhalatorunderdel

Blisterkort

Oftestillede spørgsmål

Hvorfor lavede inhalatoren ikke en lyd, da jeg inhalerede?

Kapslen kan muligvis sidde fast i kammeret. Hvis dette er tilfældet, skal du forsigtigt løsne kapslen ved at banke let på kapslens underdel. Inhaler medicinen igen ved at gentage trin 3a til 3c.

Hvad skal jeg gøre, hvis der er overskydende pulver i kapslen?

Du har ikke fået en tilstrækkelig mængde af din medicin. Luk inhalatoren og gentag trin 3a til 3c.

Jeg hostede efter jeg inhalerede – betyder det noget?

Dette kan forekomme. Så længe kapslen er tom, har du fået tilstrækkelig mængde af din medicin.

Jeg kunne mærke små stykker af kapslen på min tunge – betyder det noget?

Dette kan forekomme, og det er ikke farligt. Risikoen for at kapslen går i små stykker forøges, hvis kapslen perforeres mere end én gang.

Rengøring af inhalatoren

Tør inderside og yderside af mundstykket med en ren, tør og fnugfri klud for at fjerne eventuelle pulverrester. Hold inhalatoren tør. Vask aldrig din inhalator med vand.

Bortskaffelse af inhalator efter brug

Hver inhalator skal bortskaffes efter alle kapslerne er brugt. Spørg på apoteket hvordan du skal bortskaffe medicin og inhalatorer, som du ikke længere har behov for.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/593/006-010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 30. november 2009
Dato for seneste fornyelse: 18. september 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 150 mikrog inhalationspulver i kapsler
indacaterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder indacaterolmaleat svarende til 150 mikrogram indacaterol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose (se indlægssedlen for yderligere oplysninger) og gelatine.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver i kapsel

10 kapsler + 1 inhalator

30 kapsler + 1 inhalator

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kapslerne må ikke synkes.

Må kun bruges sammen med den vedlagte inhalator.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til inhalation

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt og må først trykkes ud lige før brug.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/593/001

10 kapsler + 1 inhalator

EU/1/09/593/002

30 kapsler + 1 inhalator

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Onbrez Breezhaler 150

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 150 mikrog inhalationspulver i kapsler
indacaterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder indacaterolmaleat svarende til 150 mikrogram indacaterol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose (se indlægssedlen for yderligere oplysninger) og gelatine.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver i kapsel

Multipakning: 60 kapsler (2 pakninger af 30 kapsler og 1 inhalator).

Multipakning: 90 kapsler (3 pakninger af 30 kapsler og 1 inhalator).

Multipakning: 300 kapsler (30 pakninger af 10 kapsler og 1 inhalator).

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kapslerne må ikke synkes.

Må kun bruges sammen med den vedlagte inhalator.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til inhalation

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt og må først trykkes ud lige før brug.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/593/003

60 kapsler + 2 inhalatorer

EU/1/09/593/004

90 kapsler + 3 inhalatorer

EU/1/09/593/005

300 kapsler + 30 inhalatorer

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Onbrez Breezhaler 150

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

DELPÅKNING AF MULTIPÅKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 150 mikrog inhalationspulver i kapsler
indacaterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder indacaterolmaleat svarende til 150 mikrogram indacaterol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose (se indlægssedlen for yderligere oplysninger) og gelatine.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver i kapsel

10 kapsler og 1 inhalator. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

30 kapsler og 1 inhalator. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kapslerne må ikke synkes.

Må kun bruges sammen med den vedlagte inhalator.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til inhalation

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt og må først trykkes ud lige før brug.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/593/003

60 kapsler + 2 inhalatorer

EU/1/09/593/004

90 kapsler + 3 inhalatorer

EU/1/09/593/005

300 kapsler + 30 inhalatorer

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Onbrez Breezhaler 150

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**INDERSIDE AF LÅGET PÅ YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING OG PÅ
DELPAKNING AF MULTIPAKNING**

1. ANDET

- 1 Indsæt
- 2 Perforer og slip
- 3 Inhaler dybt
- Tjek Tjek, at kapslen er tom

Læs indlægssedlen inden brug.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 150 mikrog inhalationspulver i kapsler
indacaterol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Kun til inhalation. Må ikke synkes.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 300 mikrog inhalationspulver i kapsler
indacaterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder indacaterolmaleat svarende til 300 mikrogram indacaterol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose (se indlægssedlen for yderligere oplysninger) og gelatine.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver i kapsel

10 kapsler + 1 inhalator

30 kapsler + 1 inhalator

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kapslerne må ikke synkes.

Må kun bruges sammen med den vedlagte inhalator.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til inhalation

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt og må først trykkes ud lige før brug.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/593/006

EU/1/09/593/007

10 kapsler + 1 inhalator

30 kapsler + 1 inhalator

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Onbrez Breezhaler 300

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 300 mikrog inhalationspulver i kapsler
indacaterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder indacaterolmaleat svarende til 300 mikrogram indacaterol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose (se indlægssedlen for yderligere oplysninger) og gelatine.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver i kapsel

Multipakning: 60 kapsler (2 pakninger af 30 kapsler og 1 inhalator).

Multipakning: 90 kapsler (3 pakninger af 30 kapsler og 1 inhalator).

Multipakning: 300 kapsler (30 pakninger af 10 kapsler og 1 inhalator).

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kapslerne må ikke synkes.

Må kun bruges sammen med den vedlagte inhalator.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til inhalation

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt og må først trykkes ud lige før brug.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/593/008

60 kapsler + 2 inhalatorer

EU/1/09/593/009

90 kapsler + 3 inhalatorer

EU/1/09/593/010

300 kapsler + 30 inhalatorer

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Onbrez Breezhaler 300

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

DELPÅKNING AF MULTIPÅKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 300 mikrog inhalationspulver i kapsler
indacaterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder indacaterolmaleat svarende til 300 mikrogram indacaterol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose (se indlægssedlen for yderligere oplysninger) og gelatine.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver i kapsel

10 kapsler og 1 inhalator. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

30 kapsler og 1 inhalator. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kapslerne må ikke synkes.

Må kun bruges sammen med den vedlagte inhalator.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til inhalation

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt og må først trykkes ud lige før brug.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/593/008

60 kapsler + 2 inhalatorer

EU/1/09/593/009

90 kapsler + 3 inhalatorer

EU/1/09/593/010

300 kapsler + 30 inhalatorer

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Onbrez Breezhaler 300

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**INDERSIDE AF LÅGET PÅ YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING OG PÅ
DELPAKNING AF MULTIPAKNING**

1. ANDET

- 1 Indsæt
- 2 Perforer og slip
- 3 Inhaler dybt
- Tjek Tjek, at kapslen er tom

Læs indlægssedlen inden brug.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 300 mikrog inhalationspulver i kapsler
indacaterol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Kun til inhalation. Må ikke synkes.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Onbrez Breezhaler 150 mikrogram inhalationspulver i kapsler Onbrez Breezhaler 300 mikrogram inhalationspulver i kapsler indacaterol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Onbrez Breezhaler
3. Sådan skal du tage Onbrez Breezhaler
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Onbrez Breezhaler indeholder det aktive stof indacaterol, som tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes bronkodilatorer. Når stoffet inhaleres, afslappes musklerne i væggene i bronkierne (lungeres små luftpassager). Dette hjælper med at åbne luftvejene, hvilket gør det nemmere at trække vejret.

Anvendelse

Onbrez Breezhaler bruges til at lette vejrtrækningen hos voksne patienter, som lider af åndedrætsbesvær pga. en lungesygdom, som kaldes kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). Ved KOL trækker musklerne omkring luftvejene sig sammen. Dette gør det svært at trække vejret. Dette lægemiddel afslapper disse muskler i lungerne, hvilket gør det nemmere for luften at komme ind og ud af lungerne.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Onbrez Breezhaler

Tag ikke Onbrez Breezhaler

- hvis du er allergisk over for indacaterol eller et af de øvrige indholdsstoffer i Onbrez Breezhaler (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Onbrez Breezhaler

- hvis du har astma (hvis dette er tilfældet, må du ikke tage Onbrez Breezhaler).
- hvis du har hjerteproblemer.
- hvis du har epilepsi.
- hvis du har problemer med skjoldbruskkirtlen (tyrotoksikose).
- hvis du har sukkersyge.

Under behandling med Onbrez Breezhaler:

- **Stop med at tage medicinen og fortæl det øjeblikkeligt til din læge**, hvis du oplever trykken for brystet, hoste, hvæsen eller åndenød lige efter, du har taget medicinen. Dette kan være tegn på en tilstand kaldet bronkospasmer.
- **Fortæl det øjeblikkeligt til lægen**, hvis dine KOL-symptomer (stakåndethed, hvæsen, hoste) ikke forbedres eller bliver værre.

Børn og unge

Onbrez Breezhaler **må ikke** gives til **børn eller unge under 18 år**.

Brug af anden medicin sammen med Onbrez Breezhaler

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Fortæl det især til lægen, hvis du tager:

- medicin mod åndedrætsbesvær, som svarer til Onbrez Breezhaler (fx medicin, såsom salmeterol og formoterol). Du kan have større risiko for at få bivirkninger.
- Medicin, som kaldes betablokkere, som bruges mod for højt blodtryk eller andre hjerteproblemer (fx propranolol), eller mod øjensygdommen kaldet grøn stær (glaukom) (fx timolol).
- medicin, som nedsætter mængden af kalium i blodet. Dette gælder:
 - steroider (fx prednisolon),
 - diuretika (vanddrivende tabletter), som bruges mod for højt blodtryk, såsom hydrochlorthiazid,
 - medicin mod åndedrætsbesvær, som fx theofyllin.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du må ikke tage Onbrez Breezhaler, medmindre du har aftalt det med din læge.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du bruger nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Onbrez Breezhaler vil påvirke din evne til at køre bil eller betjene maskiner.

Onbrez Breezhaler indeholder lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Onbrez Breezhaler

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget Onbrez Breezhaler skal du tage

- Den sædvanlige dosis er inhalation af indholdet af én kapsel dagligt. Din læge vil fortælle dig, om du skal tage kapslen med 150 mikrogram eller kapslen med 300 mikrogram. Det afhænger af din sygdoms tilstand, og hvordan du reagerer på behandlingen. Tag ikke mere, end din læge har fortalt dig.
- Tag din medicin på samme tidspunkt hver dag. Virkningen varer i 24 timer. Dette sikrer, at der altid er tilstrækkeligt med medicin i din krop til at hjælpe dig med at trække vejret nemmere i løbet af dagen og natten. Det hjælper dig også til at huske at tage medicinen.

Sådan skal du tage Onbrez Breezhaler

- Denne pakning indeholder en inhalator og kapsler (i blister), som indeholder medicinen i form af et inhalationspulver. Onbrez Breezhaler-inhalatoren skal du bruge til at inhalere medicinen i kapslen.
- Brug kun kapslerne sammen med den vedlagte inhalator (Onbrez Breezhaler-inhalator). Kapslerne skal forblive i blisteren, indtil de skal bruges.
- Når du starter på en ny pakning, skal du bruge den nye Onbrez Breezhaler-inhalator, som er vedlagt pakningen.
- Smid hver inhalator ud når alle kapsler er blevet brugt..
- Kapslerne må ikke synkes.
- **Læs brugsanvisningen sidst i denne indlægsseddel for at få yderligere oplysninger om, hvordan du bruger inhalatoren.**

Hvis du har taget for meget Onbrez Breezhaler

Hvis du har inhaleret for meget Onbrez Breezhaler, eller hvis en anden person bruger dine kapsler, skal du straks fortælle det til din læge eller henvende dig på den nærmeste skadestue. Vis dem pakningen med Onbrez Breezhaler. Lægebehandling kan være nødvendig. Du kan opleve, at dit hjerte slår hurtigere end normalt, eller du kan få hovedpine, føle dig sløv, have kvalme eller kaste op.

Hvis du har glemt at tage Onbrez Breezhaler

Hvis du glemmer at inhalere en dosis, skal du blot inhalere en dosis til sædvanlig tid næste dag. Du må ikke inhalere en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Så længe skal du fortsætte med Onbrez Breezhaler-behandling

- Fortsæt med Onbrez Breezhaler-behandlingen, så længe din læge siger, at du skal gøre det.
- KOL er en langtidssygdom, og du skal bruge Onbrez Breezhaler **hver dag** og ikke blot, når du har åndedrætsbesvær eller andre symptomer på KOL.

Hvis du har spørgsmål om, hvor lang tid du skal fortsætte din behandling med Onbrez Breezhaler, skal du tale med din læge eller apoteket.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Kontakt øjeblikkeligt din læge:

- hvis du får stærke brystmerter (almindelig bivirkning).
- hvis du får højt indhold af sukker i blodet (sukkersyge). Du føler dig træt, meget tørstig og sulten (uden at tage på i vægt) og har hyppigere vandladning end normalt (almindelig bivirkning).
- hvis du får uregelmæssig hjerterytme (ikke almindelig bivirkning).
- hvis du får symptomer på en allergisk reaktion, som fx udslæt, kløe, nældefeber, svært ved at trække vejret eller synke, svimmelhed (ikke almindelig bivirkning).
- hvis du har besværet vejrtrækning med hvæsen eller hoste (ikke almindelig bivirkning).

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- forkølelseslignende symptomer. Du kan få alle eller de fleste af følgende symptomer: ondt i halsen, løbende næse, tilstoppet næse, nysen, hoste, hovedpine.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- følelse af trykken eller smerte i kinderne og panden (bihulebetændelse)
- løbende næse
- hoste
- ondt i halsen
- hovedpine
- svimmelhed
- hjertebanken
- muskelkramper
- hævede hænder, ankler og fødder (ødem)
- kløe/udslæt
- brystmerter
- Smerter i muskler, knogler eller led

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- hurtig puls
- snurrende/prikkende fornemmelse eller følelsesløshed
- muskelsmerter

Nogle patienter hoster engang imellem lige efter inhalation af medicinen. Hoste er et typisk symptom på KOL. Hvis du oplever hoste umiddelbart efter inhalation af medicinen, er der ikke grund til bekymring. Kontroller inhalatoren for at se, om kapslen er tom, og at du har taget hele dosis. Hvis kapslen er tom, er der ikke grund til bekymring. Hvis kapslen ikke er tom, skal du inhalere igen i henhold til brugsanvisningen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisteren efter ”EXP”.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt og må først trykkes ud lige før brug.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker at pakningen er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Onbrez Breezhaler indeholder:

- Hver Onbrez Breezhaler 150 mikrogram kapsel indeholder 150 mikrogram indacaterol i form af indacaterolmaleat. Øvrige indholdsstoffer: lactose og kapslen er lavet af gelatine.
- Hver Onbrez Breezhaler 300 mikrogram kapsel indeholder 300 mikrogram indacaterol i form af indacaterolmaleat. Øvrige indholdsstoffer: lactose og kapslen er lavet af gelatine.

Udseende og pakningsstørrelser

Denne pakning indeholder en inhalator samt kapsler i blister. Kapslerne er gennemsigtige (farveløse) og indeholder et hvidt pulver.

- Onbrez Breezhaler 150 mikrogram kapsler har påtrykt en **sort** produktkode "**IDL 150**" over en **sort** bjælke og et **sort** virksomhedslogo (ℓ) påtrykt under den **sorte** bjælke.
- Onbrez Breezhaler 300 mikrogram kapsler har påtrykt en **blå** produktkode "**IDL 300**" over en **blå** bjælke og et **blåt** virksomhedslogo (ℓ) påtrykt under den **blå** bjælke.

Følgende pakningsstørrelser er tilgængelige:

Pakning med 10 kapsler og 1 inhalator.

Pakning med 30 kapsler og 1 inhalator.

Multipakning bestående af 2 pakninger (hver pakning indeholder 30 kapsler og 1 inhalator).

Multipakning bestående af 3 pakninger (hver pakning indeholder 30 kapsler og 1 inhalator).

Multipakning bestående af 30 pakninger (hver pakning indeholder 10 kapsler og 1 inhalator).

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
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

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BRUGSANVISNING TIL ONBREZ BREEZHALER-INHALATOR

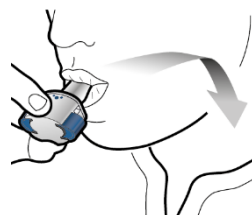
Læs venligst den fulde **anvisning for brug** inden du bruger Onbrez Breezhaler.



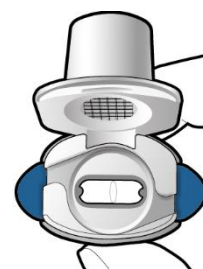
Læg en kapsel i



Perforer og slip



Inhaler dybt



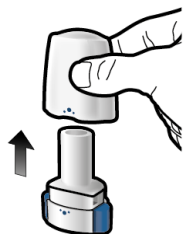
Tjek, at kapslen er tom

1

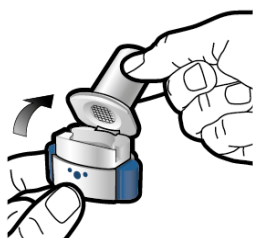
2

3

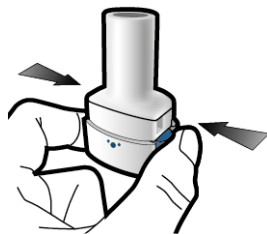
Tjek



Trin 1a:
Fjern hættten



Trin 1b:
Åbn inhalatoren



Trin 2a:
Perforer kapslen én gang
Hold inhalatoren lodret. Perforer kapslen ved samtidig at trykke begge sideknapper helt ind. Du vil høre et klik, når kapslen perforeres. Perforer kun kapslen én gang.



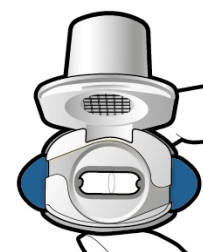
Trin 2b:
Slip sideknapperne helt



Trin 3a:
Tag en dyb udånding
Du må ikke puste i mundstykket.



Trin 3b:
Inhaler medicinen dybt
Hold inhalatoren som vist på billedet. Tag mundstykket i munden, og luk læberne tæt omkring det. Tryk ikke på sideknapperne.

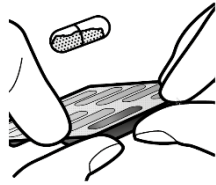


Tjek, at kapslen er tom
Åben inhalatoren for at kontrollere, om der er overskydende pulver i kapslen.

Hvis der er overskydende pulver i kapslen:

- Luk inhalatoren.
- Gentag trin 3a til 3c.

 **Overskydende pulver**  **Tom**



Trin 1c:

Fjern kapslen

Tryk en kapsel ud fra blisterkortet.

Kapslen må ikke synkes.

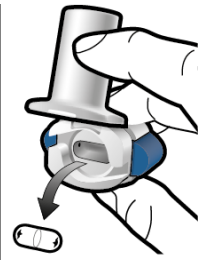
Tag en hurtig og så dyb indånding som muligt. Under inhalationen vil du høre en snurrende lyd. Du kan muligvis smage medicinen mens du inhalerer.



Trin 3c:

Hold vejret

Hold vejret i op til 5 sekunder.



Fjern den tomme kapsel

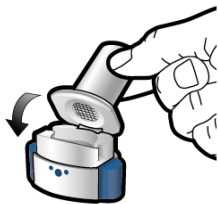
Smid kapslen ud sammen med almindeligt husholdningsaffald. Luk inhalatoren, og sæt hættten på igen.



Trin 1d:

Læg kapslen i kapselkammeret

Læg aldrig en kapsel direkte i mundstykket.



Trin 1e:

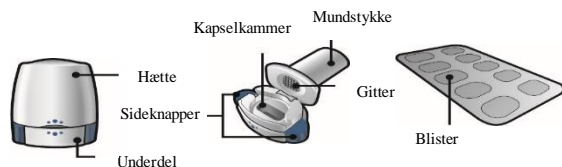
Luk inhalatoren

Vigtig information

- Onbrez Breezhaler kapsler skal altid opbevares i den originale blister og må først tages ud umiddelbart inden anvendelse.
- Kapslerne må ikke synkes.
- Brug ikke Onbrez Breezhaler kapsler med nogen anden inhalator.
- Brug ikke Onbrez Breezhaler inhalatoren til at tage anden kapselmedicin.
- Læg aldrig kapslen direkte i munden eller i inhalatorens mundstykke.
- Tryk ikke på sideknapperne mere end én gang.
- Pust ikke ind i mundstykket.
- Tryk ikke på sideknapperne mens du inhalerer gennem mundstykket.
- Håndter ikke kapslerne med fugtige hænder.
- Vask aldrig din inhalator med vand.

Din Onbrez Breezhaler inhalatorpakning indeholder:

- En Onbrez Breezhaler inhalator
- Et eller flere blisterkort, som hver indeholder enten 6 eller 10 Onbrez Breezhaler kapsler til brug i inhalatoren



Inhalator

Inhalatorunderdel

Blisterkort

Oftestillede spørgsmål

Hvorfor lavede inhalatoren ikke en lyd, da jeg inhalerede?

Kapslen kan muligvis sidde fast i kammeret. Hvis dette er tilfældet, skal du forsigtigt løsne kapslen ved at banke let på kapslens underdel. Inhaler medicinen igen ved at gentage trin 3a til 3c.

Hvad skal jeg gøre, hvis der er overskydende pulver i kapslen?

Du har ikke fået en tilstrækkelig mængde af din medicin. Luk inhalatoren og gentag trin 3a til 3c.

Jeg hostede efter jeg inhalerede – betyder det noget?

Dette kan forekomme. Så længe kapslen er tom, har du fået tilstrækkelig mængde af din medicin.

Jeg kunne mærke små stykker af kapslen på min tunge – betyder det noget?

Dette kan forekomme, og det er ikke farligt. Risikoen for at kapslen går i små stykker forøges, hvis kapslen perforeres mere end én gang.

Rengøring af inhalatoren

Tør inderside og yderside af mundstykket med en ren, tør og fnugfri klud for at fjerne eventuelle pulverrester. Hold inhalatoren tør. Vask aldrig din inhalator med vand.

Bortskaffelse af inhalator efter brug

Hver inhalator skal bortskaffes efter alle kapslerne er brugt. Spørg på apoteket hvordan du skal bortskaffe medicin og inhalatorer, som du ikke længere har behov for.