

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onbrez Breezhaler 150 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén capsule bevat indacaterolmaleaat overeenkomend met 150 microgram indacaterol.

De afgeleverde dosis die het mondstuk van de inhalator verlaat is indacaterolmaleaat overeenkomend met 120 microgram indacaterol.

Hulpstof met bekend effect

Eén capsule bevat 24,8 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in harde capsule

Doorzichtige (kleurloze) capsules die een wit poeder bevatten, met “IDL 150” in het zwart geprint boven een zwarte balk en het bedrijfslogo (b) in het zwart geprint onder de zwarte balk.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Onbrez Breezhaler is geïndiceerd als een bronchodilatator voor de onderhoudsbehandeling van luchtwegobstructies bij volwassenen met chronisch obstructieve longziekte (COPD).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is de inhalatie van de inhoud van één 150 microgram capsule eenmaal daags, met behulp van de Onbrez Breezhaler inhalator. De dosis mag alleen worden verhoogd op medisch advies.

De inhalatie van de inhoud van één 300 microgram capsule eenmaal daags met behulp van de Onbrez Breezhaler inhalator blijkt additioneel klinisch voordeel te geven met betrekking tot kortademigheid, met name bij patiënten met ernstige COPD. De maximale dosis is 300 microgram eenmaal daags.

Onbrez Breezhaler dient elke dag op hetzelfde tijdstip te worden gebruikt.

Als een dosis wordt gemist dient de volgende dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip te worden gebruikt.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

De maximale plasmaconcentratie en algehele systemische blootstelling nemen toe met de leeftijd, maar er is geen dosisaanpassing nodig bij ouderen.

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde of matige leverfunctiestoornissen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Onbrez Breezhaler bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Onbrez Breezhaler bij pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar).

Wijze van toediening

Uitsluitend voor inhalatie. Onbrez Breezhaler capsules dienen niet te wordeningeslikt.

De capsules dienen alleen direct voor het gebruik uit de blisterverpakking te worden gehaald.

De capsules dienen alleen met de Onbrez Breezhaler inhalator te worden gebruikt (zie rubriek 6.6). De Onbrez Breezhaler inhalator die bij elk nieuw voorschrift geleverd wordt, moet worden gebruikt.

Patiënten moet worden uitgelegd hoe zij het product correct gebruiken. Patiënten die geen verbetering ervaren bij het ademen, moet worden gevraagd of ze het geneesmiddel inslikken in plaats van het te inhaleren.

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Astma

Onbrez Breezhaler is een langwerkende bèta-2-adrenerge agonist, die alleen geïndiceerd is bij COPD en niet mag worden gebruikt bij astma vanwege gebrek aan langetermijn uitkomstgegevens bij astma.

Wanneer langwerkende bèta-2-adrenerge agonisten gebruikt worden voor de behandeling van astma, kunnen ze het risico verhogen op astma-gerelateerde ernstige bijwerkingen, waaronder astma-gerelateerde sterfgevallen.

Overgevoeligheid

Onmiddellijke overgevoelighedsreacties zijn gemeld na toediening van Onbrez Breezhaler. Als verschijnselen die duiden op allergische reacties (in het bijzonder moeilijkheden met ademen of slikken, zwelling van de tong, lippen en gezicht, urticaria, huiduitslag) optreden, dient het gebruik van Onbrez Breezhaler onmiddellijk te worden gestaakt en alternatieve behandeling te worden ingesteld.

Paradoxe bronchospasmen

Zoals bij andere inhalatietherapieën, kan gebruik van Onbrez Breezhaler leiden tot paradoxale bronchospasmen die levensbedreigend kunnen zijn. Als paradoxale bronchospasmen optreden dient het gebruik van Onbrez Breezhaler onmiddellijk te worden gestaakt en door een alternatieve behandeling te worden vervangen.

Verslechtering van de aandoening

Onbrez Breezhaler is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute episoden van bronchospasmen, d.w.z. als “rescue” therapie. In het geval van verslechtering van COPD tijdens de behandeling met Onbrez Breezhaler, dient een herevaluatie van zowel de patiënt als het COPD behandelplan te worden uitgevoerd. Een verhoging van de dagelijkse dosis van Onbrez Breezhaler boven de maximale dosis van 300 microgram is niet aangewezen.

Systemische effecten

Hoewel er doorgaans geen klinisch relevant effect op het cardiovasculair systeem wordt gezien na de toediening van Onbrez Breezhaler bij de aanbevolen dosis, dient indacaterol, net als andere bèta-2-adrenerge agonisten, met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (coronaire vaatziekte, acuut myocardinfarct, hartaritmieën, hypertensie), bij patiënten met convulsieve aandoeningen of thyrotoxicose, en bij patiënten die ongewoon gevoelig reageren op bèta-2-adrenerge agonisten.

Cardiovasculaire effecten

Net als andere bèta-2-adrenerge agonisten kan indacaterol een klinisch significant cardiovasculair effect teweegbrengen bij sommige patiënten. Dit wordt waargenomen als toename in polsslag, verhoging van bloeddruk en/of optreden van andere symptomen. In het geval dergelijke effecten optreden kan het nodig zijn de behandeling stop te zetten. Bovendien is gemeld dat bèta-adrenerge agonisten elektrocardiogram (ECG) veranderingen kunnen veroorzaken, zoals afvlakking van de T-golf, verlenging van het QT-interval en ST-segment depressie, hoewel niet bekend is wat de klinische betekenis van deze waarnemingen is. Bèta-2-adrenerge agonisten zoals Onbrez Breezhaler moeten daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bekende of vermoede verlenging van het QT-interval of die behandeld worden met geneesmiddelen die het QT-interval beïnvloeden.

Klinisch relevante effecten op de verlenging van het QT_c-interval zijn niet waargenomen in klinische studies met Onbrez Breezhaler bij de aanbevolen therapeutische doses (zie rubriek 5.1).

Hypokaliëmie

Bèta-2-adrenerge agonisten kunnen een significante hypokaliëmie teweegbrengen bij sommige patiënten, wat ongewenste cardiovasculaire effecten kan veroorzaken. De daling van de kaliumspiegel is meestal van voorbijgaande aard en hoeft geen suppletie. Bij patiënten met ernstige COPD kan hypokaliëmie worden versterkt door hypoxie en gelijktijdige behandeling met medicatie die de gevoeligheid voor hartaritmie kan verhogen (zie rubriek 4.5).

Hyperglykemie

Inhalatie van hoge doses bèta-2-adrenerge agonisten kan een stijging in de bloedglucosespiegel veroorzaken. Na het starten van de behandeling met Onbrez Breezhaler moet de bloedglucosespiegel vaker worden gecontroleerd bij patiënten met diabetes.

Tijdens klinische studies werden klinisch waarneembare veranderingen in bloedglucose in het algemeen 1-2% vaker gemeld met Onbrez Breezhaler in de aanbevolen dosis dan met placebo. Onbrez Breezhaler is niet onderzocht bij patiënten met ongecontroleerde diabetes mellitus.

Hulpstoffen

De capsules bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Sympathicomimetische geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van andere sympathicomimetische geneesmiddelen (alleen of als onderdeel van een combinatietherapie) kan de bijwerkingen van Onbrez Breezhaler versterken.

Onbrez Breezhaler mag niet worden gebruikt in combinatie met andere langwerkende bèta-2-adrenerge agonisten of geneesmiddelen die langwerkende bèta-2-adrenerge agonisten bevatten.

Hypokaliëmische behandeling

Gelijktijdige hypokaliëmische behandeling met methylxanthinederivaten, steroïden, of niet-kaliumsparende diuretica kan het mogelijk hypokaliëmische effect van bèta-2-adrenerge agonisten versterken, daarom is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Bèta-adrenerge blokkers

Bèta-adrenerge blokkers en bèta₂-adrenerge agonisten kunnen elkaars effect verzwakken of tegenwerken wanneer zij gelijktijdig worden toegediend. Daarom dient indacaterol niet samen met bèta-adrenerge blokkers (inclusief oogdruppels) te worden gegeven tenzij er noodzakelijke redenen zijn voor het gebruik ervan. Indien vereist, gaat de voorkeur uit naar cardioselectieve bèta-adrenerge blokkers, hoewel deze met de nodige voorzichtigheid dienen te worden gebruikt.

Metabole en transporter-gebaseerde interacties

Remming van CYP3A4 en P-glycoproteïne (P-gp), die de belangrijkste bijdrage leveren aan de klaring van indacaterol, geeft maximaal een verdubbeling van de systemische blootstelling van indacaterol. Gezien de veiligheidservaringen met de behandeling met Onbrez Breezhaler in klinische onderzoeken tot maximaal één jaar bij doses tot twee keer de maximaal aanbevolen therapeutische dosis, geeft de mate van toename in blootstelling als gevolg van interacties geen veiligheidsproblemen.

Van indacaterol is niet aangetoond dat het interacties aangaat met geneesmiddelen die gelijktijdig worden toegediend. *In vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat indacaterol een verwaarloosbare potentie heeft om metabole interacties aan te gaan met geneesmiddelen bij de systemische blootstelling die wordt bereikt in de klinische praktijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens voorhanden over het gebruik van indacaterol bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit bij klinisch relevant gebruik (zie rubriek 5.3). Net als andere bèta-2-adrenerge agonisten, kan indacaterol de bevalling remmen door een relaxerend effect op het gladde spierweefsel van de baarmoeder. Onbrez Breezhaler mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de verwachte voordelen opwegen tegen de potentiële risico's.

Borstvoeding

Het is niet bekend of indacaterol/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat indacaterol/metabolieten in de melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Een risico voor het kind dat borstvoeding krijgt kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Onbrez Breezhaler moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Bij de rat is een verminderd aantal zwangerschappen waargenomen. Desalniettemin wordt het onwaarschijnlijk geacht dat indacaterol de reproductie of fertiliteit zal beïnvloeden bij de mens, na inhalatie van de maximaal aanbevolen dosis (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst voorkomen bij de aanbevolen doses waren nasofaryngitis (14,3%), infectie van de bovenste luchtwegen (14,2%), hoest (8,2%), hoofdpijn (3,7%) en spierspasmen (3,5%). Deze waren bij de grote meerderheid mild of matig en werden minder frequent bij voortzetting van de behandeling.

Bij de aanbevolen doses laat het bijwerkingenprofiel van Onbrez Breezhaler bij patiënten met COPD klinisch niet-significante systemische effecten van bèta-2-adrenerge stimulatie zien. Gemiddelde veranderingen in hartslag waren minder dan één hartslag per minuut. Tachycardie kwam niet vaak voor en werd in een vergelijkbare frequentie als bij placebobehandeling gemeld. Relevante QT_cF-verlenging was niet detecteerbaar in vergelijking met placebo. De frequentie van opmerkelijke QT_cF-intervallen [d.w.z. >450 ms (mannen) en >470 ms (vrouwen)] en meldingen van hypokaliëmie waren vergelijkbaar met placebo. De gemiddelde maximale veranderingen in bloedglucosespiegels waren vergelijkbaar voor Onbrez Breezhaler en placebo.

Tabel met samenvatting van bijwerkingen

Het Onbrez Breezhaler Fase III klinisch ontwikkelingsprogramma omvatte patiënten met een klinische diagnose van matige tot ernstige COPD. 4.764 patiënten kregen indacaterol tot maximaal één jaar in doses tot twee keer de maximaal aanbevolen dosis. Van deze patiënten werden er 2.611 behandeld met eenmaal daags 150 microgram en werden 1.157 patiënten behandeld met eenmaal daags 300 microgram. Ongeveer 41% van de patiënten had ernstige COPD. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 64 jaar. 48% van de patiënten was 65 jaar of ouder, en de meerderheid (80%) was blank.

Bijwerkingen in Tabel 1 zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen in de COPD veiligheidsgegevensbank. Binnen elke systeemorgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt in afnemende volgorde volgens de volgende afspraak: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Bijwerkingen

| Bijwerkingen | Categorie van frequentie |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | |
| Bovenste luchtweginfectie | Vaak |
| Nasofaryngitis | Vaak |
| Sinusitis | Vaak |
| Immuunsysteemaandoeningen | |
| Overgevoeligheid ¹ | Soms |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | |
| Diabetes mellitus en hyperglykemie | Soms |
| Zenuwstelselaandoeningen | |
| Hoofdpijn | Vaak |
| Duizeligheid | Vaak |
| Paresthesie | Soms |
| Hartaandoeningen | |
| Ischemische hartziekte | Soms |
| Atriumfibrillatie | Soms |
| Palpitaties | Soms |
| Tachycardie | Soms |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | |
| Hoest | Vaak |
| Orofaryngeale pijn waaronder irritatie van de keel | Vaak |
| Rhinorroe | Vaak |
| Paradoxale bronchospasmen | Soms |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | |
| Jeuk/uitslag | Soms |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | |
| Spierspasme | Vaak |
| Myalgie | Soms |
| Skeletspierpijn | Soms |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | |
| Borstpijn | Vaak |
| Perifeer oedeem | Vaak |

¹ Gevallen van overgevoeligheid werden uit postmarketingervaring gerapporteerd samen met het gebruik van Onbrez Breezhaler. Deze werden vrijwillig gemeld uit een populatie van onbekende grootte en het is daarom niet altijd mogelijk hun frequentie betrouwbaar te schatten of een causaal verband met geneesmiddelgebruik vast te stellen. De frequentie werd daarom berekend uit ervaring in klinische onderzoeken.

Bij 600 microgram eenmaal daags was het veiligheidsprofiel van Onbrez Breezhaler in het algemeen vergelijkbaar met dat van de aanbevolen doses. Een bijkomende bijwerking was tremor (vaak).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In Fase III klinische studies namen gezondheidszorgverleners tijdens klinische visites waar dat gemiddeld 17-20% van de patiënten een sporadisch optredende hoest hadden die meestal binnen 15 seconden na inhalatie optrad en die typisch 5 seconden duurde (ongeveer 10 seconden bij patiënten die roken). Het werd vaker waargenomen bij vrouwelijke patiënten dan bij mannelijke patiënten en vaker bij rokers dan bij ex-rokers. Deze postinhalatie hoest leidde er niet toe dat patiënten stopten met de onderzoeken bij de aanbevolen doses (hoest is een symptoom bij COPD en slechts 8,2% van de patiënten meldde hoest als ongewenst effect). Er is geen bewijs dat de postinhalatie hoest is geassocieerd met bronchospasme, exacerbaties, verslechtering van de ziekte of verlies van werkzaamheid.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Bij COPD patiënten waren enkelvoudige doses van 10 keer de maximaal aanbevolen therapeutische dosis geassocieerd met een matige toename in polsslag, systolische bloeddruk en QT_c-interval.

Een overdosering van indacaterol leidt waarschijnlijk tot versterkte effecten die typerend zijn voor bèta-2-adrenerge stimulantia, d.w.z. tachycardie, tremor, palpitaties, hoofdpijn, misselijkheid, braken, slaperigheid, ventriculaire aritmieën, metabole acidose, hypokaliëmie en hyperglykemie.

Ondersteunende en symptomatische behandeling is aangewezen. In ernstige gevallen moeten patiënten worden behandeld in het ziekenhuis. Het gebruik van cardioselectieve bètablokkers kan worden overwogen, maar dit mag alleen onder supervisie van een arts en met uiterste voorzichtigheid plaatsvinden, aangezien het gebruik van bèta-adrenerge blokkers bronchospasme kan opwekken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen, selectieve bèta-2-adrenerge agonisten, ATC-code: R03AC18

Werkingsmechanisme

De farmacologische effecten van bèta-2-adrenoceptoragonisten zijn ten minste voor een deel toe te schrijven aan stimulatie van intracellulaire adenylcyclase, het enzym dat de omzetting van adenosinetrifosfaat (ATP) naar cyclisch-3', 5'-adenosinemonofosfaat (cyclisch monofosfaat) katalyseert. Toegenomen spiegels van cyclisch AMP veroorzaken relaxatie van bronchiale gladde spieren. *In vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat indacaterol, een langwerkende bèta-2-adrenerge agonist, een meer dan 24-voud grotere agonistische activiteit heeft op bèta-2-receptoren dan op bèta-1-receptoren en een 20-voud grotere agonistische activiteit vergeleken met bèta-3-receptoren.

Bij inhalatie werkt indacaterol lokaal in de longen als een bronchodilatator. Indacaterol is een partiële agonist op de humane bèta-2-adrenerge receptor met nanomolaire potentie. In geïsoleerde humane bronchus heeft indacaterol een snel intredende werking en een lange werkingsduur.

Hoewel bèta-2-receptoren de voornaamste adrenerge receptoren zijn in bronchiaal glad spierweefsel en bèta-1-receptoren de voornaamste receptoren in het menselijk hart, zijn er ook bèta-2-adrenerge receptoren in het menselijk hart, die 10-50% van de totale adrenerge receptoren uitmaken. De exacte functie van bèta-2-adrenerge receptoren in het hart is niet bekend, maar hun aanwezigheid verhoogt de mogelijkheid dat zelfs sterk selectieve bèta-2-adrenerge agonisten cardiale effecten kunnen hebben.

Farmacodynamische effecten

In een aantal klinische onderzoeken naar farmacodynamiek en werkzaamheid gaf Onbrez Breezhaler, eenmaal daags toegediend in doses van 150 en 300 microgram, consistent klinisch significante verbeteringen in de longfunctie (gemeten als het geforceerd expiratoir secondevolume, FEV₁) over 24 uur. Er was een snelle intrede van de werking binnen 5 minuten na inhalatie, met een toename in FEV₁ van 110-160 ml ten opzichte van de uitgangswaarde, wat vergelijkbaar is met het effect van de snelwerkende bèta-2-agonist salbutamol 200 microgram, en statistisch significant sneller vergeleken met salmeterol/fluticason 50/500 microgram. Gemiddelde piekverbeteringen in FEV₁ ten opzichte van de uitgangswaarde bedroegen 250-330 ml op “steady state”.

Het bronchodilaterend effect was niet afhankelijk van het tijdstip van dosering, 's ochtends of 's avonds.

Onbrez Breezhaler liet een verminderde longhyperinflatie zien, resulterend in een toename van inspiratoire capaciteit tijdens lichaamsbeweging en in rust, in vergelijking met placebo.

Effecten op cardiale elektrofysiologie

Een dubbelblind, placebo- en actief (moxifloxacin)-gecontroleerd onderzoek gedurende 2 weken bij 404 gezonde vrijwilligers liet maximaal gemiddelde (90% betrouwbaarheidsintervallen) verlengingen van het QT_c-interval (in milliseconden) zien van 2,66 (0,55, 4,77) 2,98 (1,02, 4,93) en 3,34 (0,86, 5,82) na meervoudige doses van respectievelijk 150 microgram, 300 microgram en 600 microgram. Op grond daarvan is er geen bezorgdheid is voor een pro-aritmisch potentieel gerelateerd aan QT-interval verlengingen bij aanbevolen therapeutische doses of bij tweemaal de maximaal aanbevolen dosis. Er was geen bewijs van een relatie tussen concentratie en delta QT_c in het geëvalueerde dosisbereik.

Een 26 weken durend, dubbelblind, placebo-gecontroleerd Fase III onderzoek bij 605 patiënten met COPD liet zien dat er geen klinisch relevant verschil was in de ontwikkeling van aritmische voorvallen, geobserveerd gedurende 24 uur aan het begin van de studie en tot 3 keer gedurende de 26-weekse behandelingsperiode, tussen patiënten die de aanbevolen doses van Onbrez Breezhaler behandeling kregen en patiënten die placebo of behandeling met tiotropium kregen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het klinische ontwikkelingsprogramma omvatte één 12 weken, twee zes maanden (waarvan één werd verlengd tot één jaar om de veiligheid en verdraagbaarheid te evalueren) en een één jaar durende, gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met een klinische COPD diagnose. Deze onderzoeken omvatten bepalingen van de longfunctie en van gezondheidsuitkomsten, zoals dyspneu, exacerbaties en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven.

Longfunctie

Onbrez Breezhaler, eenmaal daags toegediend in doses van 150 microgram en 300 microgram, liet klinisch relevante verbeteringen in longfunctie zien. Bij het 12-weken primaire eindpunt (24-uur dal FEV₁) resulteerde de 150 microgram dosis in een toename van 130-180 ml in vergelijking met placebo (p<0,001) en een toename van 60 ml vergeleken met salmeterol 50 microgram tweemaal daags (p<0,001). De 300 microgram dosis resulteerde in een toename van 170-180 ml in vergelijking met placebo (p<0,001) en een toename van 100 ml in vergelijking met formoterol 12 microgram tweemaal daags (p<0,001). Beide doses resulteerden in een toename van 40-50 ml ten opzichte van open-label tiotropium 18 microgram eenmaal daags (150 microgram, p=0,004; 300 microgram, p=0,01). Het 24-uurs bronchodilaterend effect van Onbrez Breezhaler werd gehandhaafd vanaf de eerste dosis gedurende een behandelingsperiode van een jaar, zonder dat er bewijs is van verlies in werkzaamheid (tachyfylassie).

Symptomatische voordelen

Beide doses lieten statistisch significante verbeteringen zien in symptoomverlichting, ten opzichte van placebo, voor dyspneu en gezondheidstoestand (zoals respectievelijk geëvalueerd met “Transitional Dyspnoe Index” [TDI] en de “St. George’s Respiratory Questionnaire” [SGRQ]). De mate van respons was in het algemeen groter dan gezien werd met actieve comparatoren (Tabel 2). Tevens hadden patiënten behandeld met Onbrez Breezhaler significant minder “rescue” medicatie nodig, hadden in vergelijking met placebo meer dagen waarop geen “rescue” medicatie nodig was, en hadden een significante verbetering in het percentage dagen zonder symptomen overdag.

“Gepoolde” werkzaamheidsanalyse over 6 maanden behandeling liet zien dat het aantal COPD exacerbaties statistisch significant lager was dan bij placebo. Behandeling ten opzichte van placebo liet een ratio in aantallen zien van 0,68 (95% BI [0,47, 0,98]; p-waarde 0,036) en 0,74 (95% BI [0,56, 0,96]; p-waarde 0,026) voor respectievelijk 150 microgram en 300 microgram.

Er is beperkte behandelingservaring beschikbaar bij personen van Afrikaanse afkomst.

Tabel 2 Symptoomverlichting na 6 maanden behandelingsduur

| Behandeling Dosis (microgram) | Indacaterol 150 eenmaal daags | Indacaterol 300 eenmaal daags | Tiotropium 18 eenmaal daags | Salmeterol 50 tweemaal daags | Formoterol 12 tweemaal daags | Placebo |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Percentage patiënten dat MCID TDI[†] behaalde | 57 ^a 62 ^b | 71 ^b 59 ^c | 57 ^b | 54 ^a | 54 ^c | 45 ^a 47 ^b 41 ^c |
| Percentage patiënten dat MCID SGRQ[†] behaalde | 53 ^a 58 ^b | 53 ^b 55 ^c | 47 ^b | 49 ^a | 51 ^c | 38 ^a 46 ^b 40 ^c |
| Vermindering in puffs/dag van gebruik van “rescue” medicatie vs. basislijn | 1,3 ^a 1,5 ^b | 1,6 ^b | 1,0 ^b | 1,2 ^a | n/e | 0,3 ^a 0,4 ^b |
| Percentage van dagen zonder gebruik van “rescue” medicatie | 60 ^a 57 ^b | 58 ^b | 46 ^b | 55 ^a | n/e | 42 ^a 42 ^b |

Onderzoeksopzet met ^a: indacaterol 150 microgram, salmeterol en placebo; ^b: indacaterol 150 en 300 microgram, tiotropium en placebo; ^c: indacaterol 300 microgram, formoterol en placebo
† MCID (“minimal clinically important difference”) = minimaal klinisch belangrijk verschil (≥ 1 punt verandering in TDI, ≥ 4 punten verandering in SGRQ)
n/e (“not evaluated”) = niet onderzocht na zes maanden

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Onbrez Breezhaler in alle subgroepen van pediatrische patiënten met chronisch obstructieve longziekte (COPD) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Indacaterol is een chiraal molecuul met R-configuratie.

Farmacokinetische gegevens zijn verkregen uit een aantal klinische onderzoeken bij gezonde vrijwilligers en COPD patiënten.

Absorptie

De mediane tijd tot het bereiken van piekserumconcentraties van indacaterol was ongeveer 15 min na enkelvoudige of herhaalde geïnhaleerde doses. Systemische blootstelling aan indacaterol nam toe met toenemende dosis (150 microgram tot 600 microgram) op dosisproportionele wijze. Absolute biologische beschikbaarheid van indacaterol na een geïnhaleerde dosis was gemiddeld 43% tot 45%. Systemische blootstelling resulteert uit een combinatie van pulmonale en gastrointestinale absorptie; ongeveer 75% van de systemische blootstelling was afkomstig van pulmonaire absorptie en ongeveer 25% van gastrointestinale absorptie.

Indacaterol serumconcentraties namen toe met herhaalde eenmaaldaagse toediening. “Steady state” werd bereikt binnen 12 tot 14 dagen. De gemiddelde accumulatieverhouding van indacaterol, d.w.z. AUC (“area under the curve”) over het 24-uurs doseringsinterval op Dag 14 ten opzichte van Dag 1, was in het bereik van 2,9 tot 3,5 voor eenmaal daags geïnhaleerde doses tussen 150 microgram en 600 microgram.

Distributie

Na intraveneuze infusie was het distributievolume van indacaterol tijdens de terminale eliminatiefase 2557 liter, hetgeen duidt op een uitgebreide verdeling. De *in vitro* humane serum- en plasma-eiwitbinding was respectievelijk 94,1-95,3% en 95,1-96,2%.

Biotransformatie

Na orale toediening van radiogelabeld indacaterol in een humaan ADME (absorptie, distributie, metabolisme, excretie) onderzoek, was onveranderd indacaterol de hoofdcomponent in serum en nam ongeveer eenderde van de totale geneesmiddelgerelateerde AUC over 24 uur voor haar rekening. De meest prominente metaboliet in serum was een gehydroxyleerd derivaat. Andere prominente metabolieten waren fenol-O-glucuroniden van indacaterol en gehydroxyleerd indacaterol. Andere geïdentificeerde metabolieten waren een diastereomeer van de gehydroxyleerde derivaat, een N-glucuronide van indacaterol, en C- en N-gedealkyleerde producten.

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

Eliminatie

In klinische onderzoeken waarin urine werd verzameld, was de hoeveelheid die onveranderd via de urine werd uitgescheiden in het algemeen minder dan 2% van de dosis. De renale klaring van indacaterol was gemiddeld tussen 0,46 en 1,20 liter/uur. Het is duidelijk dat de renale klaring een geringe rol speelt (ongeveer 2 tot 5% van de systemische klaring) in de eliminatie van systemisch beschikbare indacaterol, in vergelijking met de serumklaring van indacaterol van 23,3 liter/uur.

In een humaan ADME onderzoek waar indacaterol oraal werd gegeven, was de fecale uitscheiding dominant ten opzichte van de uitscheiding via de urine. Indacaterol werd in humane feces voornamelijk uitgescheiden als onveranderde verbinding (54% van de dosis) en in mindere mate als gehydroxyleerde indacaterolmetabolieten (23% van de dosis). De massabalans was compleet met $\geq 90\%$ van de dosis teruggevonden in de uitscheidingsproducten.

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

Speciale populaties

Een populatie farmacokinetiek analyse liet zien dat er geen klinisch relevant effect is van leeftijd (volwassenen tot 88 jaar), geslacht, gewicht (32-168 kg) of ras op de farmacokinetiek van indacaterol. Het suggereert geen enkel verschil tussen etnische subgroepen in deze populatie.

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

Vanwege de zeer lage bijdrage van de urinaire route aan de totale lichaamseliminatie, werd er geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten op het cardiovasculair systeem die toe te schrijven zijn aan de bèta-2-agonistische eigenschappen van indacaterol omvatten tachycardie, aritmieën en myocardiale laesies bij honden. Milde irritatie van de neusholte en larynx werden gezien bij knaagdieren. Al deze bevindingen traden op bij blootstellingen die ruim boven de verwachte blootstelling bij de mens liggen.

Hoewel indacaterol geen invloed had op de algemene reproductie in een fertiliteitsonderzoek bij de rat, werd een afname in het aantal zwangere F_1 -nakomelingen waargenomen in het peri- en postontwikkelingsonderzoek bij de rat, bij een blootstelling die 14 keer hoger was dan bij mensen, behandeld met Onbrez Breezhaler. Indacaterol was niet embryotoxisch of teratogeen bij de rat of konijnen.

Genotoxiciteitsonderzoeken lieten geen mutageen of clastogeen potentieel zien. Carcinogeniteit werd beoordeeld in een twee jaar durend onderzoek bij de rat en een zes maanden durend onderzoek bij transgene muizen. Verhoogde incidenties van benigne ovariumleiomyomen en focale hyperplasie van glad spierweefsel in het ovarium bij de rat waren consistent met vergelijkbare bevindingen die gemeld zijn voor andere bèta-2-adrenerge agonisten. Er is geen bewijs van carcinogeniteit gezien bij de muis. Systemische blootstellingen (AUC) bij de rat en bij de muis bij de “no-observed adverse effect levels” in deze onderzoeken waren respectievelijk ten minste 7- en 49-maal hoger dan bij de mens, behandeld met Onbrez Breezhaler eenmaal daags 300 microgram per dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud

Lactosemonohydraat

Capsule omhulsel

Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de blisterverpakking ter bescherming tegen vocht en uitsluitend direct voor gebruik uit de blisterverpakking halen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Onbrez Breezhaler is een inhalatieapparaat voor enkelvoudige dosis. De basis en het beschermkapje van de inhalator zijn gemaakt van acrylonitrilbutadienstyreen, de drukknoppen zijn gemaakt van methylnmethacrylaat acrylonitrilbutadienstyreen. Naalden en springveren zijn gemaakt van roestvrij staal.

PA/Alu/PVC - Alu blisterverpakkingen die 10 harde capsules bevatten.

Doos met 10 capsules en één Onbrez Breezhaler inhalator.

Doos met 30 capsules en één Onbrez Breezhaler inhalator.

Multiverpakking met 2 verpakkingen (elk bevat 30 capsules en 1 inhalator).

Multiverpakking met 3 verpakkingen (elk bevat 30 capsules en 1 inhalator).



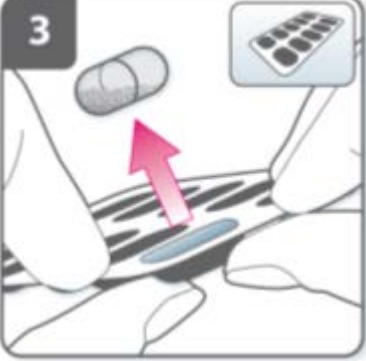

Multiverpakking met 30 verpakkingen (elk bevat 10 capsules en 1 inhalator).





Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

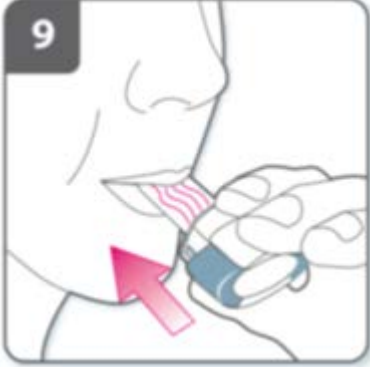

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies


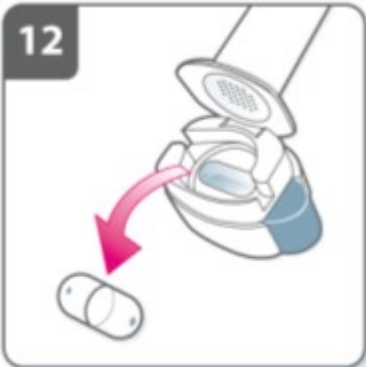
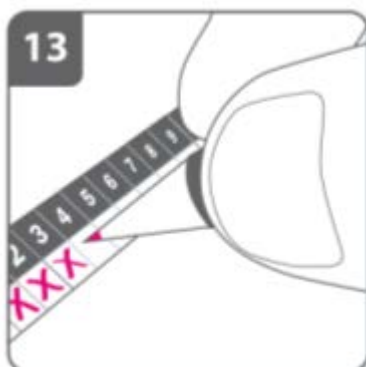
Elke inhalator moet afgevoerd worden na 30 dagen gebruik.

Instructies voor gebruik

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>1</p> | <p>Haal het beschermkapje er af.</p> |
|  <p>2</p> | <p>Open de inhalator: Houd de onderkant van de inhalator stevig vast en klap het mondstuk open. Hierdoor gaat de inhalator open.</p> |
|  <p>3</p> | <p>Maak de capsule klaar: Haal direct vóór het gebruik één capsule uit de blisterverpakking. Zorg ervoor dat uw handen droog zijn.</p> |
|  <p>4</p> | <p>Stop de capsule er in: Stop de capsule in de uitsparing voor de capsule.</p> <p>Stop nooit een capsule direct in het mondstuk.</p> |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>Sluit de inhalator: Sluit de inhalator tot u een klik hoort.</p> |
|  | <p>Prik de capsule door:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Houd de inhalator rechtop met het mondstuk naar boven gericht. • Prik de capsule door, door beide knoppen aan de zijkanten gelijktijdig stevig in te drukken. Doe dit slechts één keer. • U moet een klik horen wanneer de capsule wordt doorgepikt. |
|  | <p>Laat de knoppen aan de zijkanten helemaal los.</p> |
|  | <p>Adem uit: Adem volledig uit, voordat u het mondstuk in uw mond plaatst.</p> <p>Blaas niet in het mondstuk.</p> |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>Inhaleer het geneesmiddel</p> <p>Om het geneesmiddel diep in uw luchtwegen in te ademen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Houd de inhalator vast zoals op dit plaatje. De knoppen aan de zijkanten moeten zich links en rechts bevinden. Druk de knoppen aan de zijkanten niet in. • Stop het mondstuk in uw mond en sluit uw lippen er stevig om heen. • Adem snel, maar rustig in en zo diep als u kunt. |
|  | <p>Let op:</p> <p>Als u inademt door de inhalator, draait de capsule rond in de houder en moet u een zoemend geluid horen. U zult een zoete smaak proeven als het geneesmiddel naar uw longen gaat.</p> <p>Aanvullende informatie</p> <p>Soms kunnen hele kleine stukjes van de capsule het rooster passeren en in uw mond terecht komen. Als dit gebeurt kunt u deze stukjes op uw tong voelen. Het is niet schadelijk als deze stukjes worden ingeslikt of geïnhaleerd. De kans op het verbrossen van de capsule neemt toe als de capsule per ongeluk meer dan één keer wordt doorgeprikt (stap 6).</p> <p>Als u geen zoemend geluid hoort:</p> <p>De capsule kan vastzitten in de capsulehouder. Als dit gebeurt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Open de inhalator en maak de capsule voorzichtig los door op de onderkant van de inhalator te tikken. Druk de knoppen op de zijkanten niet in. • Inhaleer opnieuw het geneesmiddel door stappen 8 en 9 te herhalen. |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>Houd uw adem in:</p> <p>Nadat u het geneesmiddel heeft geïnhaleerd:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Houd uw adem ten minste 5-10 seconden in of zolang als voor u comfortabel is, terwijl u de inhalator uit uw mond neemt. • Adem vervolgens uit. • Open de inhalator om te zien of er enig poeder is achtergebleven in de capsule. <p>Als er poeder is achtergebleven in de capsule:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sluit de inhalator. • Herhaal de stappen 8, 9, 10 en 11. <p>De meeste mensen kunnen de capsule legen in één of twee inhalaties.</p> <p>Aanvullende informatie</p> <p>Sommige mensen kunnen soms kort na inhalatie van het geneesmiddel hoesten. Maakt u zich geen zorgen als u dit doet. Als de capsule leeg is, heeft u voldoende van uw geneesmiddel binnengekregen.</p> |
|  | <p>Nadat u uw geneesmiddel heeft gebruikt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Open opnieuw het mondstuk en verwijder de lege capsule door het uit de uitsparing voor de capsule te tikken. Gooi de lege capsule weg met uw huisvuil. • Sluit de inhalator en doe het beschermkapje er weer op. <p>Bewaar de capsules niet in de Onbrez Breezhaler inhalator.</p> |
|  | <p>Noteer uw dagelijks gebruik:</p> <p>Aan de binnenkant van de verpakking is er ruimte om uw dagelijkse dosis te noteren. Zet een kruisje in het vakje onder de datum van vandaag, als dit u eraan helpt herinneren wanneer u de volgende dosis moet inhaleren.</p> |

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

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

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

EU/1/09/593/001-005

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 november 2009

Datum van laatste verlenging: 18 september 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onbrez Breezhaler 300 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén capsule bevat indacaterolmaleaat overeenkomend met 300 microgram indacaterol.

De afgeleverde dosis die het mondstuk van de inhalator verlaat is indacaterolmaleaat overeenkomend met 240 microgram indacaterol.

Hulpstof met bekend effect

Eén capsule bevat 24,6 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in harde capsule

Doorzichtige (kleurloze) capsules die een wit poeder bevatten, met “IDL 300” in het blauw geprint boven een blauwe balk en het bedrijfslogo (ℓ) in het blauw geprint onder de blauwe balk.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Onbrez Breezhaler is geïndiceerd als een bronchodilatator voor de onderhoudsbehandeling van luchtwegobstructies bij volwassenen met chronisch obstructieve longziekte (COPD).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is de inhalatie van de inhoud van één 150 microgram capsule eenmaal daags, met behulp van de Onbrez Breezhaler inhalator. De dosis mag alleen worden verhoogd op medisch advies.

De inhalatie van de inhoud van één 300 microgram capsule eenmaal daags met behulp van de Onbrez Breezhaler inhalator blijkt additioneel klinisch voordeel te geven met betrekking tot kortademigheid, met name bij patiënten met ernstige COPD. De maximale dosis is 300 microgram eenmaal daags.

Onbrez Breezhaler dient elke dag op hetzelfde tijdstip te worden gebruikt.

Als een dosis wordt gemist dient de volgende dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip te worden gebruikt.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

De maximale plasmaconcentratie en algehele systemische blootstelling nemen toe met de leeftijd, maar er is geen dosisaanpassing nodig bij ouderen.

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde of matige leverfunctiestoornissen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Onbrez Breezhaler bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Onbrez Breezhaler bij pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar).

Wijze van toediening

Uitsluitend voor inhalatie. Onbrez Breezhaler capsules dienen niet te worden ingeslikt.

De capsules dienen alleen direct voor het gebruik uit de blisterverpakking te worden gehaald.

De capsules dienen alleen met de Onbrez Breezhaler inhalator te worden gebruikt (zie rubriek 6.6). De Onbrez Breezhaler inhalator die bij elk nieuw voorschrift geleverd wordt, moet worden gebruikt.

Patiënten moet worden uitgelegd hoe zij het product correct gebruiken. Patiënten die geen verbetering ervaren bij het ademen, moet worden gevraagd of ze het geneesmiddel inslikken in plaats van het te inhaleren.

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Astma

Onbrez Breezhaler is een langwerkende bèta-2-adrenerge agonist, die alleen geïndiceerd is bij COPD en niet mag worden gebruikt bij astma vanwege gebrek aan langetermijn uitkomstgegevens bij astma.

Wanneer langwerkende bèta-2-adrenerge agonisten gebruikt worden voor de behandeling van astma, kunnen ze het risico verhogen op astma-gerelateerde ernstige bijwerkingen, waaronder astma-gerelateerde sterfgevallen.

Overgevoeligheid

Onmiddellijke overgevoeligheidsreacties zijn gemeld na toediening van Onbrez Breezhaler. Als verschijnselen die duiden op allergische reacties (in het bijzonder moeilijkheden met ademen of slikken, zwelling van de tong, lippen en gezicht, urticaria, huiduitslag) optreden, dient het gebruik van Onbrez Breezhaler onmiddellijk te worden gestaakt en alternatieve behandeling te worden ingesteld.

Paradoxe bronchospasmen

Zoals bij andere inhalatietherapieën, kan gebruik van Onbrez Breezhaler leiden tot paradoxale bronchospasmen die levensbedreigend kunnen zijn. Als paradoxale bronchospasmen optreden dient het gebruik van Onbrez Breezhaler onmiddellijk te worden gestaakt en door een alternatieve behandeling te worden vervangen.

Verslechtering van de aandoening

Onbrez Breezhaler is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute episoden van bronchospasmen, d.w.z. als “rescue” therapie. In het geval van verslechtering van COPD tijdens de behandeling met Onbrez Breezhaler, dient een herevaluatie van zowel de patiënt als het COPD behandelplan te worden uitgevoerd. Een verhoging van de dagelijkse dosis van Onbrez Breezhaler boven de maximale dosis van 300 microgram is niet aangewezen.

Systemische effecten

Hoewel er doorgaans geen klinisch relevant effect op het cardiovasculair systeem wordt gezien na de toediening van Onbrez Breezhaler bij de aanbevolen dosis, dient indacaterol, net als andere bèta-2-adrenerge agonisten, met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (coronaire vaatziekte, acuut myocardinfarct, hartaritmieën, hypertensie), bij patiënten met convulsieve aandoeningen of thyrotoxicose, en bij patiënten die ongewoon gevoelig reageren op bèta-2-adrenerge agonisten.

Cardiovasculaire effecten

Net als andere bèta-2-adrenerge agonisten kan indacaterol een klinisch significant cardiovasculair effect teweegbrengen bij sommige patiënten. Dit wordt waargenomen als toename in polsslag, verhoging van bloeddruk en/of optreden van andere symptomen. In het geval dergelijke effecten optreden kan het nodig zijn de behandeling stop te zetten. Bovendien is gemeld dat bèta-adrenerge agonisten elektrocardiogram (ECG) veranderingen kunnen veroorzaken, zoals afvlakking van de T-golf, verlenging van het QT-interval en ST-segment depressie, hoewel niet bekend is wat de klinische betekenis van deze waarnemingen is. Bèta-2-adrenerge agonisten zoals Onbrez Breezhaler moeten daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bekende of vermoede verlenging van het QT-interval of die behandeld worden met geneesmiddelen die het QT-interval beïnvloeden.

Klinisch relevante effecten op de verlenging van het QT_c-interval zijn niet waargenomen in klinische studies met Onbrez Breezhaler bij de aanbevolen therapeutische doses (zie rubriek 5.1).

Hypokaliëmie

Bèta-2-adrenerge agonisten kunnen een significante hypokaliëmie teweegbrengen bij sommige patiënten, wat ongewenste cardiovasculaire effecten kan veroorzaken. De daling van de kaliumspiegel is meestal van voorbijgaande aard en behoeft geen suppletie. Bij patiënten met ernstige COPD kan hypokaliëmie worden versterkt door hypoxie en gelijktijdige behandeling met medicatie die de gevoeligheid voor hartaritmie kan verhogen (zie rubriek 4.5).

Hyperglykemie

Inhalatie van hoge doses bèta-2-adrenerge agonisten kan een stijging in de bloedglucosespiegel veroorzaken. Na het starten van de behandeling met Onbrez Breezhaler moet de bloedglucosespiegel vaker worden gecontroleerd bij patiënten met diabetes.

Tijdens klinische studies werden klinisch waarneembare veranderingen in bloedglucose in het algemeen 1-2% vaker gemeld met Onbrez Breezhaler in de aanbevolen dosis dan met placebo. Onbrez Breezhaler is niet onderzocht bij patiënten met ongecontroleerde diabetes mellitus.

Hulpstoffen

De capsules bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Sympathicomimetische geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van andere sympathicomimetische geneesmiddelen (alleen of als onderdeel van een combinatietherapie) kan de bijwerkingen van Onbrez Breezhaler versterken.

Onbrez Breezhaler mag niet worden gebruikt in combinatie met andere langwerkende bèta-2-adrenerge agonisten of geneesmiddelen die langwerkende bèta-2-adrenerge agonisten bevatten.

Hypokaliëmische behandeling

Gelijktijdige hypokaliëmische behandeling met methylxanthinederivaten, steroïden, of niet-kaliumsparende diuretica kan het mogelijk hypokaliëmische effect van bèta-2-adrenerge agonisten versterken, daarom is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Bèta-adrenerge blokkers

Bèta-adrenerge blokkers en bèta₂-adrenerge agonisten kunnen elkaars effect verzwakken of tegenwerken wanneer zij gelijktijdig worden toegediend. Daarom dient indacaterol niet samen met bèta-adrenerge blokkers (inclusief oogdruppels) te worden gegeven tenzij er noodzakelijke redenen zijn voor het gebruik ervan. Indien vereist, gaat de voorkeur uit naar cardioselectieve bèta-adrenerge blokkers, hoewel deze met de nodige voorzichtigheid dienen te worden gebruikt.

Metabole en transporter-gebaseerde interacties

Remming van CYP3A4 en P-glycoproteïne (P-gp), die de belangrijkste bijdrage leveren aan de klaring van indacaterol, geeft maximaal een verdubbeling van de systemische blootstelling van indacaterol. Gezien de veiligheidservaringen met de behandeling met Onbrez Breezhaler in klinische onderzoeken tot maximaal één jaar bij doses tot twee keer de maximaal aanbevolen therapeutische dosis, geeft de mate van toename in blootstelling als gevolg van interacties geen veiligheidsproblemen.

Van indacaterol is niet aangetoond dat het interacties aangaat met geneesmiddelen die gelijktijdig worden toegediend. *In vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat indacaterol een verwaarloosbare potentie heeft om metabole interacties aan te gaan met geneesmiddelen bij de systemische blootstelling die wordt bereikt in de klinische praktijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens voorhanden over het gebruik van indacaterol bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit bij klinisch relevant gebruik (zie rubriek 5.3). Net als andere bèta-2-adrenerge agonisten, kan indacaterol de bevalling remmen door een relaxerend effect op het gladde spierweefsel van de baarmoeder. Onbrez Breezhaler mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de verwachte voordelen opwegen tegen de potentiële risico's.

Borstvoeding

Het is niet bekend of indacaterol/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat indacaterol/metabolieten in de melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Een risico voor het kind dat borstvoeding krijgt kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Onbrez Breezhaler moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Bij de rat is een verminderd aantal zwangerschappen waargenomen. Desalniettemin wordt het onwaarschijnlijk geacht dat indacaterol de reproductie of fertiliteit zal beïnvloeden bij de mens, na inhalatie van de maximaal aanbevolen dosis (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst voorkomen bij de aanbevolen doses waren nasofaryngitis (14,3%), infectie van de bovenste luchtwegen (14,2%), hoest (8,2%), hoofdpijn (3,7%) en spierspasmen (3,5%). Deze waren bij de grote meerderheid mild of matig en werden minder frequent bij voortzetting van de behandeling.

Bij de aanbevolen doses laat het bijwerkingenprofiel van Onbrez Breezhaler bij patiënten met COPD klinisch niet-significante systemische effecten van bèta-2-adrenerge stimulatie zien. Gemiddelde veranderingen in hartslag waren minder dan één hartslag per minuut. Tachycardie kwam niet vaak voor en werd in een vergelijkbare frequentie als bij placebobehandeling gemeld. Relevante QT_cF-verlenging was niet detecteerbaar in vergelijking met placebo. De frequentie van opmerkelijke QT_cF-intervallen [d.w.z. >450 ms (mannen) en >470 ms (vrouwen)] en meldingen van hypokaliëmie waren vergelijkbaar met placebo. De gemiddelde maximale veranderingen in bloedglucosespiegels waren vergelijkbaar voor Onbrez Breezhaler en placebo.

Tabel met samenvatting van bijwerkingen

Het Onbrez Breezhaler Fase III klinisch ontwikkelingsprogramma omvatte patiënten met een klinische diagnose van matige tot ernstige COPD. 4.764 patiënten kregen indacaterol tot maximaal één jaar in doses tot twee keer de maximaal aanbevolen dosis. Van deze patiënten werden er 2.611 behandeld met eenmaal daags 150 microgram en werden 1.157 patiënten behandeld met eenmaal daags 300 microgram. Ongeveer 41% van de patiënten had ernstige COPD. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 64 jaar. 48% van de patiënten was 65 jaar of ouder, en de meerderheid (80%) was blank.

Bijwerkingen in Tabel 1 zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen in de COPD veiligheidsgegevensbank. Binnen elke systeemorgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt in afnemende volgorde volgens de volgende afspraak: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Bijwerkingen

| Bijwerkingen | Categorie van frequentie |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | |
| Nasofaryngitis | Zeer vaak |
| Bovenste luchtweginfectie | Zeer vaak |
| Sinusitis | Vaak |
| Immuunsysteemaandoeningen | |
| Overgevoeligheid ¹ | Soms |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | |
| Diabetes mellitus en hyperglykemie | Vaak |
| Zenuwstelselaandoeningen | |
| Hoofdpijn | Vaak |
| Duizeligheid | Vaak |
| Paresthesie | Soms |
| Hartaandoeningen | |
| Ischemische hartziekte | Vaak |
| Palpaties | Vaak |
| Atriumfibrillatie | Soms |
| Tachycardie | Soms |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | |
| Hoest | Vaak |
| Orofaryngeale pijn waaronder irritatie van de keel | Vaak |
| Rhinorroe | Vaak |
| Paradoxe bronchospasmen | Soms |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | |
| Jeuk/uitslag | Vaak |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | |
| Spierspasme | Vaak |
| Skeletspierpijn | Vaak |
| Myalgie | Soms |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | |
| Borstpijn | Vaak |
| Perifeer oedeem | Vaak |

¹ Gevallen van overgevoeligheid werden uit postmarketingervaring gerapporteerd samen met het gebruik van Onbrez Breezhaler. Deze werden vrijwillig gemeld uit een populatie van onbekende grootte en het is daarom niet altijd mogelijk hun frequentie betrouwbaar te schatten of een causaal verband met geneesmiddelgebruik vast te stellen. De frequentie werd daarom berekend uit ervaring in klinische onderzoeken.

Bij 600 microgram eenmaal daags was het veiligheidsprofiel van Onbrez Breezhaler in het algemeen vergelijkbaar met dat van de aanbevolen doses. Een bijkomende bijwerking was tremor (vaak).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In Fase III klinische studies namen gezondheidszorgverleners tijdens klinische visites waar dat gemiddeld 17-20% van de patiënten een sporadisch optredende hoest hadden die meestal binnen 15 seconden na inhalatie optrad en die typisch 5 seconden duurde (ongeveer 10 seconden bij patiënten die roken). Het werd vaker waargenomen bij vrouwelijke patiënten dan bij mannelijke patiënten en vaker bij rokers dan bij ex-rokers. Deze postinhalatie hoest leidde er niet toe dat patiënten stopten met de onderzoeken bij de aanbevolen doses (hoest is een symptoom bij COPD en slechts 8,2% van de patiënten meldde hoest als ongewenst effect). Er is geen bewijs dat de postinhalatie hoest is geassocieerd met bronchospasme, exacerbaties, verslechtering van de ziekte of verlies van werkzaamheid.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Bij COPD patiënten waren enkelvoudige doses van 10 keer de maximaal aanbevolen therapeutische dosis geassocieerd met een matige toename in polsslag, systolische bloeddruk en QT_c-interval.

Een overdosering van indacaterol leidt waarschijnlijk tot versterkte effecten die typerend zijn voor bèta-2-adrenerge stimulantia, d.w.z. tachycardie, tremor, palpitaties, hoofdpijn, misselijkheid, braken, slaperigheid, ventriculaire aritmieën, metabole acidose, hypokaliëmie en hyperglykemie.

Ondersteunende en symptomatische behandeling is aangewezen. In ernstige gevallen moeten patiënten worden behandeld in het ziekenhuis. Het gebruik van cardioselectieve bètablokkers kan worden overwogen, maar dit mag alleen onder supervisie van een arts en met uiterste voorzichtigheid plaatsvinden, aangezien het gebruik van bèta-adrenerge blokkers bronchospasme kan opwekken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen, selectieve bèta-2-adrenerge agonisten, ATC-code: R03AC18

Werkingsmechanisme

De farmacologische effecten van bèta-2-adrenoceptoragonisten zijn ten minste voor een deel toe te schrijven aan stimulatie van intracellulaire adenylcyclase, het enzym dat de omzetting van adenosinetrifosfaat (ATP) naar cyclisch-3', 5'-adenosinemonofosfaat (cyclisch monofosfaat) katalyseert. Toegenomen spiegels van cyclisch AMP veroorzaken relaxatie van bronchiale gladde spieren. *In vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat indacaterol, een langwerkende bèta-2-adrenerge agonist, een meer dan 24-voud grotere agonistische activiteit heeft op bèta-2-receptoren dan op bèta-1-receptoren en een 20-voud grotere agonistische activiteit vergeleken met bèta-3-receptoren.

Bij inhalatie werkt indacaterol lokaal in de longen als een bronchodilatator. Indacaterol is een partiële agonist op de humane bèta-2-adrenerge receptor met nanomolaire potentie. In geïsoleerde humane bronchus heeft indacaterol een snel intredende werking en een lange werkingsduur.

Hoewel bèta-2-receptoren de voornaamste adrenerge receptoren zijn in bronchiaal glad spierweefsel en bèta-1-receptoren de voornaamste receptoren in het menselijk hart, zijn er ook bèta-2-adrenerge receptoren in het menselijk hart, die 10-50% van de totale adrenerge receptoren uitmaken. De exacte functie van bèta-2-adrenerge receptoren in het hart is niet bekend, maar hun aanwezigheid verhoogt de mogelijkheid dat zelfs sterk selectieve bèta-2-adrenerge agonisten cardiale effecten kunnen hebben.

Farmacodynamische effecten

In een aantal klinische onderzoeken naar farmacodynamiek en werkzaamheid gaf Onbrez Breezhaler, eenmaal daags toegediend in doses van 150 en 300 microgram, consistent klinisch significante verbeteringen in de longfunctie (gemeten als het geforceerd expiratoir secondevolume, FEV₁) over 24 uur. Er was een snelle intrede van de werking binnen 5 minuten na inhalatie, met een toename in FEV₁ van 110-160 ml ten opzichte van de uitgangswaarde, wat vergelijkbaar is met het effect van de snelwerkende bèta-2-agonist salbutamol 200 microgram, en statistisch significant sneller vergeleken met salmeterol/fluticason 50/500 microgram. Gemiddelde piekverbeteringen in FEV₁ ten opzichte van de uitgangswaarde bedroegen 250-330 ml op "steady state".

Het bronchodilaterend effect was niet afhankelijk van het tijdstip van dosering, 's ochtends of 's avonds.

Onbrez Breezhaler liet een verminderde longhyperinflatie zien, resulterend in een toename van inspiratoire capaciteit tijdens lichaamsbeweging en in rust, in vergelijking met placebo.

Effecten op cardiale elektrofysiologie

Een dubbelblind, placebo- en actief (moxifloxacin)-gecontroleerd onderzoek gedurende 2 weken bij 404 gezonde vrijwilligers liet maximaal gemiddelde (90% betrouwbaarheidsintervallen) verlengingen van het QT_c-interval (in milliseconden) zien van 2,66 (0,55, 4,77) 2,98 (1,02, 4,93) en 3,34 (0,86, 5,82) na meervoudige doses van respectievelijk 150 microgram, 300 microgram en 600 microgram. Op grond daarvan is er geen bezorgdheid is voor een pro-aritmisch potentieel gerelateerd aan QT-interval verlengingen bij aanbevolen therapeutische doses of bij tweemaal de maximaal aanbevolen dosis. Er was geen bewijs van een relatie tussen concentratie en delta QT_c in het geëvalueerde dosisbereik.

Een 26 weken durend, dubbelblind, placebo-gecontroleerd Fase III onderzoek bij 605 patiënten met COPD liet zien dat er geen klinisch relevant verschil was in de ontwikkeling van aritmische voorvallen, geobserveerd gedurende 24 uur aan het begin van de studie en tot 3 keer gedurende de 26-weekse behandelingsperiode, tussen patiënten die de aanbevolen doses van Onbrez Breezhaler behandeling kregen en patiënten die placebo of behandeling met tiotropium kregen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het klinische ontwikkelingsprogramma omvatte één 12 weken, twee zes maanden (waarvan één werd verlengd tot één jaar om de veiligheid en verdraagbaarheid te evalueren) en een één jaar durende, gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met een klinische COPD diagnose. Deze onderzoeken omvatten bepalingen van de longfunctie en van gezondheidsuitkomsten, zoals dyspneu, exacerbaties en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven.

Longfunctie

Onbrez Breezhaler, eenmaal daags toegediend in doses van 150 microgram en 300 microgram, liet klinisch relevante verbeteringen in longfunctie zien. Bij het 12-weken primaire eindpunt (24-uur dal FEV₁) resulteerde de 150 microgram dosis in een toename van 130-180 ml in vergelijking met placebo (p<0,001) en een toename van 60 ml vergeleken met salmeterol 50 microgram tweemaal daags (p<0,001). De 300 microgram dosis resulteerde in een toename van 170-180 ml in vergelijking met placebo (p<0,001) en een toename van 100 ml in vergelijking met formoterol 12 microgram tweemaal daags (p<0,001). Beide doses resulteerden in een toename van 40-50 ml ten opzichte van open-label tiotropium 18 microgram eenmaal daags (150 microgram, p=0,004; 300 microgram, p=0,01). Het 24-uurs bronchodilaterend effect van Onbrez Breezhaler werd gehandhaafd vanaf de eerste dosis gedurende een behandelingsperiode van een jaar, zonder dat er bewijs is van verlies in werkzaamheid (tachyfylassie).

Symptomatische voordelen

Beide doses lieten statistisch significante verbeteringen zien in symptoomverlichting, ten opzichte van placebo, voor dyspneu en gezondheidstoestand (zoals respectievelijk geëvalueerd met “Transitional Dyspnoe Index” [TDI] en de “St. George’s Respiratory Questionnaire” [SGRQ]). De mate van respons was in het algemeen groter dan gezien werd met actieve comparatoren (Tabel 2). Tevens hadden patiënten behandeld met Onbrez Breezhaler significant minder “rescue” medicatie nodig, hadden in vergelijking met placebo meer dagen waarop geen “rescue” medicatie nodig was, en hadden een significante verbetering in het percentage dagen zonder symptomen overdag.

“Gepoolde” werkzaamheidsanalyse over 6 maanden behandeling liet zien dat het aantal COPD exacerbaties statistisch significant lager was dan bij placebo. Behandeling ten opzichte van placebo liet een ratio in aantallen zien van 0,68 (95% BI [0,47, 0,98]; p-waarde 0,036) en 0,74 (95% BI [0,56, 0,96]; p-waarde 0,026) voor respectievelijk 150 microgram en 300 microgram.

Er is beperkte behandelingservaring beschikbaar bij personen van Afrikaanse afkomst.

Tabel 2 Symptoomverlichting na 6 maanden behandelingsduur

| Behandeling Dosis (microgram) | Indacaterol 150 eenmaal daags | Indacaterol 300 eenmaal daags | Tiotropium 18 eenmaal daags | Salmeterol 50 tweemaal daags | Formoterol 12 tweemaal daags | Placebo |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Percentage patiënten dat MCID TDI[†] behaalde | 57 ^a 62 ^b | 71 ^b 59 ^c | 57 ^b | 54 ^a | 54 ^c | 45 ^a 47 ^b 41 ^c |
| Percentage patiënten dat MCID SGRQ[†] behaalde | 53 ^a 58 ^b | 53 ^b 55 ^c | 47 ^b | 49 ^a | 51 ^c | 38 ^a 46 ^b 40 ^c |
| Vermindering in puffs/dag van gebruik van “rescue” medicatie vs. basislijn | 1,3 ^a 1,5 ^b | 1,6 ^b | 1,0 ^b | 1,2 ^a | n/e | 0,3 ^a 0,4 ^b |
| Percentage van dagen zonder gebruik van “rescue” medicatie | 60 ^a 57 ^b | 58 ^b | 46 ^b | 55 ^a | n/e | 42 ^a 42 ^b |

Onderzoeksopzet met ^a: indacaterol 150 microgram, salmeterol en placebo; ^b: indacaterol 150 en 300 microgram, tiotropium en placebo; ^c: indacaterol 300 microgram, formoterol en placebo
† MCID (“minimal clinically important difference”) = minimaal klinisch belangrijk verschil (≥ 1 punt verandering in TDI, ≥ 4 punten verandering in SGRQ)
n/e (“not evaluated”) = niet onderzocht na zes maanden

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Onbrez Breezhaler in alle subgroepen van pediatriese patiënten met chronisch obstructieve longziekte (COPD) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Indacaterol is een chiraal molecuul met R-configuratie.

Farmacokinetische gegevens zijn verkregen uit een aantal klinische onderzoeken bij gezonde vrijwilligers en COPD patiënten.

Absorptie

De mediane tijd tot het bereiken van piekserumconcentraties van indacaterol was ongeveer 15 min na enkelvoudige of herhaalde geïnhaleerde doses. Systemische blootstelling aan indacaterol nam toe met toenemende dosis (150 microgram tot 600 microgram) op dosisproportionele wijze. Absolute biologische beschikbaarheid van indacaterol na een geïnhaleerde dosis was gemiddeld 43% tot 45%. Systemische blootstelling resulteert uit een combinatie van pulmonale en gastrointestinale absorptie; ongeveer 75% van de systemische blootstelling was afkomstig van pulmonaire absorptie en ongeveer 25% van gastrointestinale absorptie.

Indacaterol serumconcentraties namen toe met herhaalde eenmaaldaagse toediening. “Steady state” werd bereikt binnen 12 tot 14 dagen. De gemiddelde accumulatieverhouding van indacaterol, d.w.z. AUC (“area under the curve”) over het 24-uurs doseringsinterval op Dag 14 ten opzichte van Dag 1, was in het bereik van 2,9 tot 3,5 voor eenmaal daags geïnhaleerde doses tussen 150 microgram en 600 microgram.

Distributie

Na intraveneuze infusie was het distributievolumen van indacaterol tijdens de terminale eliminatiefase 2557 liter, hetgeen duidt op een uitgebreide verdeling. De *in vitro* humane serum- en plasma-eiwitbinding was respectievelijk 94,1-95,3% en 95,1-96,2%.

Biotransformatie

Na orale toediening van radiogelabeld indacaterol in een humaan ADME (absorptie, distributie, metabolisme, excretie) onderzoek, was onveranderd indacaterol de hoofdcomponent in serum en nam ongeveer eenderde van de totale geneesmiddelgerelateerde AUC over 24 uur voor haar rekening. De meest prominente metabooliet in serum was een gehydroxyleerd derivaat. Andere prominente metaboolieten waren fenol-O-glucuroniden van indacaterol en gehydroxyleerd indacaterol. Andere geïdentificeerde metaboolieten waren een diastereomeer van de gehydroxyleerde derivaat, een N-glucuronide van indacaterol, en C- en N-gedealkyleerde producten.

In vitro onderzoeken wezen uit dat UGT1A1 de enige UGT isoform is die indacaterol metaboliseerde tot de fenolische O-glucuronide. De oxidatieve metaboolieten werden gevonden in incubaties met recombinant CYP1A1, CYP2D6 en CYP3A4. Vastgesteld is dat CYP3A4 het voornaamste iso-enzym is dat verantwoordelijk is voor hydroxylering van indacaterol. *In vitro* onderzoeken wezen verder uit dat indacaterol een substraat met lage affiniteit is voor de effluxpomp P-gp.

Eliminatie

In klinische onderzoeken waarin urine werd verzameld, was de hoeveelheid die onveranderd via de urine werd uitgescheiden in het algemeen minder dan 2% van de dosis. De renale klaring van indacaterol was gemiddeld tussen 0,46 en 1,20 liter/uur. Het is duidelijk dat de renale klaring een geringe rol speelt (ongeveer 2 tot 5% van de systemische klaring) in de eliminatie van systemisch beschikbare indacaterol, in vergelijking met de serumklaring van indacaterol van 23,3 liter/uur.

In een humaan ADME onderzoek waar indacaterol oraal werd gegeven, was de fecale uitscheiding dominant ten opzichte van de uitscheiding via de urine. Indacaterol werd in humane feces voornamelijk uitgescheiden als onveranderde verbinding (54% van de dosis) en in mindere mate als gehydroxyleerde indacaterolmetabolieten (23% van de dosis). De massabalans was compleet met $\geq 90\%$ van de dosis teruggevonden in de uitscheidingsproducten.

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

Speciale populaties

Een populatie farmacokinetiek analyse liet zien dat er geen klinisch relevant effect is van leeftijd (volwassenen tot 88 jaar), geslacht, gewicht (32-168 kg) of ras op de farmacokinetiek van indacaterol. Het suggereert geen enkel verschil tussen etnische subgroepen in deze populatie.

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

Vanwege de zeer lage bijdrage van de urinaire route aan de totale lichaamseliminatie, werd er geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten op het cardiovasculair systeem die toe te schrijven zijn aan de bèta-2-agonistische eigenschappen van indacaterol omvatten tachycardie, aritmieën en myocardiale laesies bij honden. Milde irritatie van de neusholte en larynx werden gezien bij knaagdieren. Al deze bevindingen traden op bij blootstellingen die ruim boven de verwachte blootstelling bij de mens liggen.

Hoewel indacaterol geen invloed had op de algemene reproductie in een fertiliteitsonderzoek bij de rat, werd een afname in het aantal zwangere F_1 -nakomelingen waargenomen in het peri- en postontwikkelingsonderzoek bij de rat, bij een blootstelling die 14 keer hoger was dan bij mensen, behandeld met Onbrez Breezhaler. Indacaterol was niet embryotoxisch of teratogeen bij de rat of konijnen.

Genotoxiciteitsonderzoeken lieten geen mutageen of clastogeen potentieel zien. Carcinogeniteit werd beoordeeld in een twee jaar durend onderzoek bij de rat en een zes maanden durend onderzoek bij transgene muizen. Verhoogde incidenties van benigne ovariumleiomyomen en focale hyperplasie van glad spierweefsel in het ovarium bij de rat waren consistent met vergelijkbare bevindingen die gemeld zijn voor andere bèta-2-adrenerge agonisten. Er is geen bewijs van carcinogeniteit gezien bij de muis. Systemische blootstellingen (AUC) bij de rat en bij de muis bij de “no-observed adverse effect levels” in deze onderzoeken waren respectievelijk ten minste 7- en 49-maal hoger dan bij de mens, behandeld met Onbrez Breezhaler eenmaal daags 300 microgram per dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud

Lactosemonohydraat

Capsule omhulsel

Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de blisterverpakking ter bescherming tegen vocht en uitsluitend direct voor gebruik uit de blisterverpakking halen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Onbrez Breezhaler is een inhalatieapparaat voor enkelvoudige dosis. De basis en het beschermkapje van de inhalator zijn gemaakt van acrylonitrilbutadienstyreen, de drukknoppen zijn gemaakt van methylmethacrylaat-acrylonitrilbutadienstyreen. Naalden en springveren zijn gemaakt van roestvrij staal.

PA/Alu/PVC - Alu blisterverpakkingen die 10 harde capsules bevatten.

Doos met 10 capsules en één Onbrez Breezhaler inhalator.

Doos met 30 capsules en één Onbrez Breezhaler inhalator.

Multiverpakking met 2 verpakkingen (elk bevat 30 capsules en 1 inhalator).

Multiverpakking met 3 verpakkingen (elk bevat 30 capsules en 1 inhalator).





Multiverpakking met 30 verpakkingen (elk bevat 10 capsules en 1 inhalator).


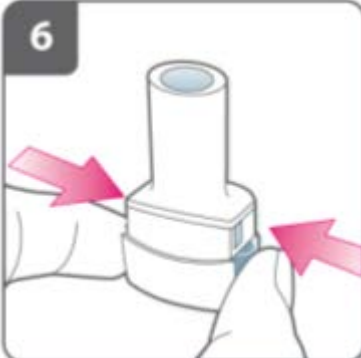


Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

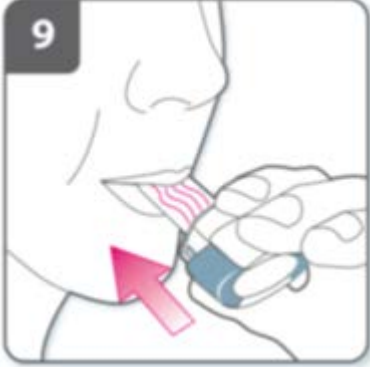

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies



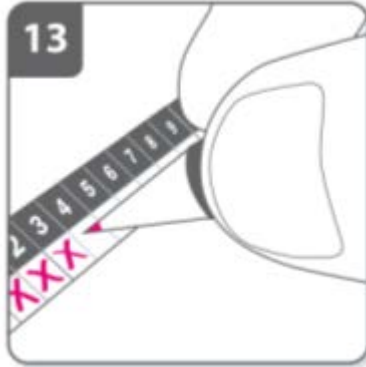
Elke inhalator moet afgevoerd worden na 30 dagen gebruik.

Instructies voor gebruik

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>Haal het beschermkapje er af.</p> |
|  | <p>Open de inhalator: Houd de onderkant van de inhalator stevig vast en klap het mondstuk open. Hierdoor gaat de inhalator open.</p> |
|  | <p>Maak de capsule klaar: Haal direct vóór het gebruik één capsule uit de blisterverpakking. Zorg ervoor dat uw handen droog zijn.</p> |
|  | <p>Stop de capsule er in: Stop de capsule in de uitsparing voor de capsule.</p> <p>Stop nooit een capsule direct in het mondstuk.</p> |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>Sluit de inhalator: Sluit de inhalator tot u een klik hoort.</p> |
|  | <p>Prik de capsule door:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Houd de inhalator rechtop met het mondstuk naar boven gericht. • Prik de capsule door, door beide knoppen aan de zijkanten gelijktijdig stevig in te drukken. Doe dit slechts één keer. • U moet een klik horen wanneer de capsule wordt doorgepikt. |
|  | <p>Laat de knoppen aan de zijkanten helemaal los.</p> |
|  | <p>Adem uit: Adem volledig uit, voordat u het mondstuk in uw mond plaatst.</p> <p>Blaas niet in het mondstuk.</p> |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>Inhaleer het geneesmiddel</p> <p>Om het geneesmiddel diep in uw luchtwegen in te ademen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Houd de inhalator vast zoals op dit plaatje. De knoppen aan de zijkanten moeten zich links en rechts bevinden. Druk de knoppen aan de zijkanten niet in. • Stop het mondstuk in uw mond en sluit uw lippen er stevig om heen. • Adem snel, maar rustig in en zo diep als u kunt. |
|  | <p>Let op:</p> <p>Als u inademt door de inhalator, draait de capsule rond in de houder en moet u een zoemend geluid horen. U zult een zoete smaak proeven als het geneesmiddel naar uw longen gaat.</p> <p>Aanvullende informatie</p> <p>Soms kunnen hele kleine stukjes van de capsule het rooster passeren en in uw mond terecht komen. Als dit gebeurt kunt u deze stukjes op uw tong voelen. Het is niet schadelijk als deze stukjes worden ingeslikt of geïnhaleerd. De kans op het verbrossen van de capsule neemt toe als de capsule per ongeluk meer dan één keer wordt doorgeprikt (stap 6).</p> <p>Als u geen zoemend geluid hoort:</p> <p>De capsule kan vastzitten in de capsulehouder. Als dit gebeurt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Open de inhalator en maak de capsule voorzichtig los door op de onderkant van de inhalator te tikken. Druk de knoppen op de zijkanten niet in. • Inhaleer opnieuw het geneesmiddel door stappen 8 en 9 te herhalen. |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>Houd uw adem in:</p> <p>Nadat u het geneesmiddel heeft geïnhaleerd:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Houd uw adem ten minste 5-10 seconden in of zolang als voor u comfortabel is, terwijl u de inhalator uit uw mond neemt. • Adem vervolgens uit. • Open de inhalator om te zien of er enig poeder is achtergebleven in de capsule. <p>Als er poeder is achtergebleven in de capsule:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sluit de inhalator. • Herhaal de stappen 8, 9, 10 en 11. <p>De meeste mensen kunnen de capsule legen in één of twee inhalaties.</p> <p>Aanvullende informatie</p> <p>Sommige mensen kunnen soms kort na inhalatie van het geneesmiddel hoesten. Maakt u zich geen zorgen als u dit doet. Als de capsule leeg is, heeft u voldoende van uw geneesmiddel binnengekregen.</p> |
|  | <p>Nadat u uw geneesmiddel heeft gebruikt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Open opnieuw het mondstuk en verwijder de lege capsule door het uit de uitsparing voor de capsule te tikken. Gooi de lege capsule weg met uw huisvuil. • Sluit de inhalator en doe het beschermkapje er weer op. <p>Bewaar de capsules niet in de Onbrez Breezhaler inhalator.</p> |
|  | <p>Noteer uw dagelijks gebruik:</p> <p>Aan de binnenkant van de verpakking is er ruimte om uw dagelijkse dosis te noteren. Zet een kruisje in het vakje onder de datum van vandaag, als dit u eraan helpt herinneren wanneer u de volgende dosis moet inhaleren.</p> |

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

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

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

EU/1/09/593/006-010

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 november 2009

Datum van laatste verlenging: 18 september 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Neurenberg
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onbrez Breezhaler 150 microgram inhalatiepoeder in harde capsules
indacaterol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén capsule bevat indacaterolmaleaat overeenkomend met 150 microgram indacaterol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose (zie bijsluiter voor verdere informatie) en gelatine.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder, harde capsules

10 capsules + 1 inhalator

30 capsules + 1 inhalator

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de capsules niet in.

Uitsluitend voor gebruik met de inhalator, geleverd in deze verpakking.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Inhalatie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en niet uit de verpakking halen tot direct voor gebruik.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

| | |
|-----------------|---------------------------|
| EU/1/09/593/001 | 10 capsules + 1 inhalator |
| EU/1/09/593/002 | 30 capsules + 1 inhalator |

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Onbrez Breezhaler 150

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (INCLUSIEF BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onbrez Breezhaler 150 microgram inhalatiepoeder in harde capsules
indacaterol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén capsule bevat indacaterolmaleaat overeenkomend met 150 microgram indacaterol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose (zie bijsluiter voor verdere informatie) en gelatine.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder, harde capsules

Multiverpakking: 60 (2 verpakkingen van 30 capsules en 1 inhalator).

Multiverpakking: 90 (3 verpakkingen van 30 capsules en 1 inhalator).

Multiverpakking: 300 (30 verpakkingen van 10 capsules en 1 inhalator).

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de capsules niet in.

Uitsluitend voor gebruik met de inhalator, verstrekt in deze verpakking.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Inhalatie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en niet uit de verpakking halen tot direct voor gebruik.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/09/593/003

60 capsules + 2 inhalatoren

EU/1/09/593/004

90 capsules + 3 inhalatoren

EU/1/09/593/005

300 capsules + 30 inhalatoren

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Onbrez Breezhaler 150

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENDOOS VAN DE MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onbrez Breezhaler 150 microgram inhalatiepoeder in harde capsules
indacaterol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén capsule bevat indacaterolmaleaat overeenkomend met 150 microgram indacaterol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose (zie bijsluiter voor verdere informatie) en gelatine.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder, harde capsules

10 capsules en 1 inhalator. Onderdeel van een multiverpakking. Mogen niet apart verkocht worden.
30 capsules en 1 inhalator. Onderdeel van een multiverpakking. Mogen niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de capsules niet in.
Uitsluitend voor gebruik met de inhalator, verstrekt in deze verpakking.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Inhalatie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en niet uit de verpakking halen tot direct voor gebruik.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/09/593/003

60 capsules + 2 inhalatoren

EU/1/09/593/004

90 capsules + 3 inhalatoren

EU/1/09/593/005

300 capsules + 30 inhalatoren

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Onbrez Breezhaler 150

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNENKANT VAN HET KLEPJE VAN DE BUITENVERPAKKING VAN
EENHEIDSPAKKING EN VAN TUSSENDOOS VAN MULTIVERPAKKING

1. OVERIGE

Zie bijsluiters voor hoe dit geneesmiddel gebruikt moet worden.

Start datum

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVEPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onbrez Breezhaler 150 microgram inhalatiepoeder in harde capsules
indacaterol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Uitsluitend voor inhalatie. Niet inslikken.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onbrez Breezhaler 300 microgram inhalatiepoeder in harde capsules
indacaterol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén capsule bevat indacaterolmaleaat overeenkomend met 300 microgram indacaterol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose (zie bijsluiter voor verdere informatie) en gelatine.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder, harde capsules

10 capsules + 1 inhalator

30 capsules + 1 inhalator

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de capsules niet in.

Uitsluitend voor gebruik met de inhalator, geleverd in deze verpakking.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Inhalatie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en niet uit de verpakking halen tot direct voor gebruik.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN(INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

| | |
|-----------------|---------------------------|
| EU/1/09/593/006 | 10 capsules + 1 inhalator |
| EU/1/09/593/007 | 30 capsules + 1 inhalator |

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Onbrez Breezhaler 300

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (INCLUSIEF BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onbrez Breezhaler 300 microgram inhalatiepoeder in harde capsules
indacaterol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén capsule bevat indacaterolmaleaat overeenkomend met 300 microgram indacaterol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose (zie bijsluiter voor verdere informatie) en gelatine.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder, harde capsules

Multiverpakking: 60 (2 verpakkingen van 30 capsules en 1 inhalator).

Multiverpakking: 90 (3 verpakkingen van 30 capsules en 1 inhalator).

Multiverpakking: 300 (30 verpakkingen van 10 capsules en 1 inhalator).

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de capsules niet in.

Uitsluitend voor gebruik met de inhalator, verstrekt in deze verpakking.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Inhalatie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en niet uit de verpakking halen tot direct voor gebruik.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/09/593/008

60 capsules + 2 inhalatoren

EU/1/09/593/009

90 capsules + 3 inhalatoren

EU/1/09/593/010

300 capsules + 30 inhalatoren

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Onbrez Breezhaler 300

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENDOOS VAN DE MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onbrez Breezhaler 300 microgram inhalatiepoeder in harde capsules
indacaterol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén capsule bevat indacaterolmaleaat overeenkomend met 300 microgram indacaterol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose (zie bijsluiter voor verdere informatie) en gelatine.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder, harde capsules

10 capsules en 1 inhalator. Onderdeel van een multiverpakking. Mogen niet apart verkocht worden.
30 capsules en 1 inhalator. Onderdeel van een multiverpakking. Mogen niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de capsules niet in.
Uitsluitend voor gebruik met de inhalator, verstrekt in deze verpakking.
Lees voor gebruik de bijsluiter.
Inhalatie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en niet uit de verpakking halen tot direct voor gebruik.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/09/593/008

60 capsules + 2 inhalatoren

EU/1/09/593/009

90 capsules + 3 inhalatoren

EU/1/09/593/010

300 capsules + 30 inhalatoren

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Onbrez Breezhaler 300

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNENKANT VAN HET KLEPJE VAN DE BUITENVERPAKKING VAN
EENHEIDSVERPAKKING EN VAN TUSSENDOOS VAN MULTIVERPAKKING

1. OVERIGE

Zie bijsluiter voor hoe dit geneesmiddel gebruikt moet worden.

Start datum

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVEPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onbrez Breezhaler 300 microgram inhalatiepoeder in harde capsules
indacaterol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Uitsluitend voor inhalatie. Niet inslikken.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Onbrez Breezhaler 150 microgram inhalatiepoeder in harde capsules Onbrez Breezhaler 300 microgram inhalatiepoeder in harde capsules indacaterol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Onbrez Breezhaler en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Onbrez Breezhaler en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Onbrez Breezhaler

Onbrez Breezhaler bevat het werkzame bestanddeel indacaterol dat tot een groep van geneesmiddelen behoort die luchtwegverwijders worden genoemd. Wanneer u het inhaleert, ontspant het de spieren in de wanden van de kleine luchtwegen in de longen. Dit helpt de luchtwegen te openen, waardoor het gemakkelijker wordt om lucht in en uit uw longen te krijgen.

Waarvoor wordt Onbrez Breezhaler gebruikt

Onbrez Breezhaler wordt gebruikt om ademen makkelijker te maken bij volwassen patiënten die ademhalingsproblemen hebben als gevolg van een longziekte die chronisch obstructieve longziekte (COPD) heet. Bij COPD trekken de spieren rondom de luchtwegen samen. Dit maakt ademen moeilijk. Dit geneesmiddel ontspant deze spieren in de longen waardoor lucht makkelijker de longen inkomt en uitgaat.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt

- als u astma heeft (in dit geval moet u Onbrez Breezhaler niet gebruiken).
- als u hartproblemen heeft.
- als u epilepsie heeft.
- als u schildklierproblemen (thyrotoxicose) heeft.
- als u suikerziekte heeft.

Tijdens de behandeling met Onbrez Breezhaler,

- **Stop met het gebruik van het geneesmiddel en raadpleeg onmiddellijk uw arts** als u direct na het gebruik van dit geneesmiddel een beklemmend gevoel op de borst, hoest, een piepende ademhaling of kortademigheid heeft. Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening die bronchospasme wordt genoemd.
- **Raadpleeg onmiddellijk uw arts** als uw COPD klachten (kortademigheid, piepende ademhaling, hoest) niet verbeteren of erger worden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Onbrez Breezhaler **moet niet** worden gegeven aan **kinderen of jongeren onder de 18 jaar**.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Onbrez Breezhaler nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts in het bijzonder als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen voor ademhalingsproblemen die vergelijkbaar zijn met Onbrez Breezhaler (geneesmiddelen zoals salmeterol en formoterol). De kans is groter dat u bijwerkingen krijgt.
- geneesmiddelen die bètablokkers worden genoemd en die worden gebruikt bij hoge bloeddruk of andere hartproblemen (bijv. propranolol), of bij een oogprobleem dat glaucoom wordt genoemd (bijv. timolol).
- geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed verminderen. Dit zijn onder andere:
 - o steroïden (bijv. prednisolon),
 - o diuretica (plastabletten) die worden gebruikt bij hoge bloeddruk, zoals hydrochloorthiazide,
 - o geneesmiddelen die worden gebruikt bij ademhalingsproblemen, zoals theofylline.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U moet Onbrez Breezhaler niet gebruiken tenzij dit door uw arts wordt aanbevolen.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat Onbrez Breezhaler uw vermogen om een voertuig te besturen en machines te gebruiken zal beïnvloeden.

Onbrez Breezhaler bevat lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose (melksuiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel Onbrez Breezhaler moet u gebruiken

- De gebruikelijke dosis is elke dag de inhoud van één capsule inhaleren. Uw arts kan u aanbevelen de 150 microgram capsule of de 300 microgram capsule te gebruiken, afhankelijk van uw toestand en hoe u reageert op de behandeling. Gebruik niet meer dan uw arts heeft aanbevolen.
- Gebruik uw inhalator elke dag op hetzelfde tijdstip. De effecten duren 24 uur. Dit verzekert dat er altijd genoeg geneesmiddel in uw lichaam aanwezig is om u te helpen gemakkelijker te ademen gedurende de dag en nacht. Het helpt u er ook aan te herinneren het geneesmiddel te gebruiken.

Hoe gebruikt u uw Onbrez Breezhaler

- In deze verpakking vindt u een inhalator en capsules (in doordrukstrips) die het geneesmiddel als inhalatiepoeder bevatten. De Onbrez Breezhaler inhalator maakt het u mogelijk het geneesmiddel, dat in de capsule zit, te inhaleren.
- Gebruik de capsules uitsluitend met de inhalator die bij deze verpakking wordt geleverd (Onbrez Breezhaler inhalator). De capsules moeten in de doordrukstrip bewaard blijven totdat u ze nodig heeft.
- Als u een nieuwe verpakking gebruikt, gebruik dan de nieuwe Onbrez Breezhaler inhalator die wordt geleverd met de verpakking.
- Gooi elke inhalator weg na 30 dagen gebruik.
- Slik de capsules niet in.
- **Lees de instructies aan het eind van deze bijsluiter voor meer informatie over het gebruik van de inhalator.**

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel Onbrez Breezhaler heeft geïnhaleerd of als iemand anders uw capsules heeft gebruikt, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of ga naar de dichtstbijzijnde medische spoeddienst. Laat de Onbrez Breezhaler verpakking zien. Medische zorg kan nodig zijn. U kunt merken dat uw hart sneller klopt dan normaal of u kunt hoofdpijn hebben, zich duizelig voelen, misselijk zijn of moeten overgeven.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u bent vergeten een dosis te inhaleren, inhaleer dan de volgende dag één dosis op het gebruikelijke tijdstip. Inhaleer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Hoelang moet u doorgaan met uw Onbrez Breezhaler behandeling

- Ga door met uw Onbrez Breezhaler behandeling zolang als aanbevolen door uw arts.
- COPD is een chronische aandoening. U moet Onbrez Breezhaler **elke dag** gebruiken en niet alleen als u moeite heeft met ademen of als u last heeft van andere COPD klachten.

Als u vragen heeft over hoe lang u moet doorgaan met uw Onbrez Breezhaler behandeling, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Raadpleeg uw arts onmiddellijk

- als u een drukkende pijn op uw borst krijgt (komt vaak voor).
- als u hoge bloedsuikerspiegels krijgt (suikerziekte). U voelt zich moe, heeft veel dorst en honger (zonder gewichtstoename) en plast meer dan gewoonlijk (komt vaak voor).

- als u een onregelmatige hartslag krijgt (komt soms voor).
- als u klachten krijgt van een allergische reactie zoals uitslag, jeuk, netelroos, moeilijkheden met ademen of slikken, duizeligheid (komt soms voor).
- als u moeite heeft met ademen, met piepen of hoesten (komt soms voor).

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten)

- verkoudheidsachtige klachten. U kunt alle of de meeste van de volgende klachten krijgen: keelpijn, loopneus, verstopte neus, niezen, hoesten en hoofdpijn.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten)

- gevoel van druk of pijn in de kaken en voorhoofd (ontsteking van uw sinussen, dat zijn de voorhoofds- en de kaakholte)
- loopneus
- hoest
- keelpijn
- hoofdpijn
- duizeligheid
- hartkloppingen
- spierkramp
- gezwollen handen, enkels en voeten (oedeem)
- jeuk/uitslag
- borstpijn
- pijn in spieren, botten of gewrichten

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten)

- snelle hartslag
- tintelingen of verdoofd gevoel
- spierpijn

Sommige mensen hoesten soms kort na inhalatie van het geneesmiddel. Hoest is een vaak voorkomend symptoom van COPD. Maakt u zich geen zorgen als u moet hoesten kort nadat u het geneesmiddel heeft geïnhaleerd. Controleer uw inhalator om te zien of de capsule leeg is en of u de volledige dosis heeft gekregen. Als de capsule leeg is, is er geen reden tot zorg. Als de capsule niet leeg is, inhaleer dan opnieuw zoals voorgeschreven.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de doordrukstrip na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en niet uit de verpakking halen tot direct voor gebruik.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking is beschadigd of tekenen van misbruik vertoont.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Elke Onbrez Breezhaler 150 microgram capsule bevat 150 microgram indacaterol als indacaterolmaleaat. De andere stof in dit middel is lactose en de capsule is gemaakt van gelatine.
- Elke Onbrez Breezhaler 300 microgram capsule bevat 300 microgram indacaterol als indacaterolmaleaat. De andere stof in dit middel is lactose en de capsule is gemaakt van gelatine.

Hoe ziet Onbrez Breezhaler eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

In deze verpakking treft u een inhalator, samen met capsules in een doordrukstrip. De capsules zijn doorzichtig (kleurloos) en bevatten een wit poeder.

- Onbrez Breezhaler 150 microgram capsules hebben een **zwarte** productcode “**IDL 150**” geprint boven een **zwarte** balk en een **zwart** bedrijfslogo (ℒ) geprint onder de **zwarte** balk.
- Onbrez Breezhaler 300 microgram capsules hebben een **blauwe** productcode “**IDL 300**” geprint boven een **blauwe** balk en een **blauw** bedrijfslogo (ℒ) geprint onder de **blauwe** balk.

De volgende verpakkingsgrootten zijn beschikbaar:

Doos met 10 capsules en 1 inhalator.

Doos met 30 capsules en 1 inhalator.

Multiverpakking met 2 verpakkingen (elk bevat 30 capsules en 1 inhalator).

Multiverpakking met 3 verpakkingen (elk bevat 30 capsules en 1 inhalator).

Multiverpakking met 30 verpakkingen (elk bevat 10 capsules en 1 inhalator).

Niet alle verpakkingsgrootten of sterkten hoeven in uw land beschikbaar te zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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

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

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

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK VAN ONBREZ BREEZHALER INHALATOR

Lees de volgende instructies zorgvuldig door voor het gebruik en onderhoud van uw Onbrez Breezhaler inhalator.

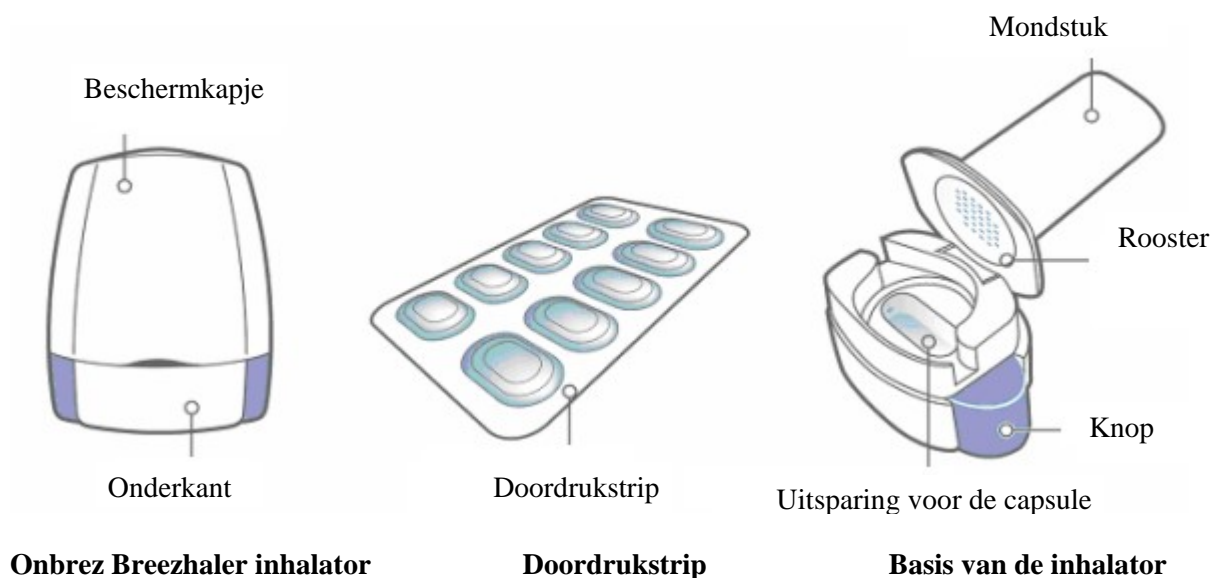
- **Gebruik uitsluitend de Onbrez Breezhaler inhalator die in deze verpakking zit.** Gebruik de Onbrez Breezhaler capsules niet met een andere inhalator en gebruik de Onbrez Breezhaler inhalator niet voor andere capsules.
- Als u met een nieuwe verpakking begint, gebruik dan uitsluitend de nieuwe Onbrez Breezhaler inhalator die wordt geleverd in de verpakking.
- Gooi elke inhalator weg na 30 dagen gebruik.
- Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen en inhalatoren moet doen die niet meer nodig zijn.
- **Slik de capsules niet in.** Het poeder in de capsules moet door u worden geïnhaleerd.

Uw Onbrez Breezhaler verpakking:

Elke Onbrez Breezhaler verpakking bevat:

- één Onbrez Breezhaler inhalator
- een of meer doordrukstrips met Onbrez Breezhaler capsules voor gebruik met behulp van de inhalator.

De Onbrez Breezhaler inhalator maakt het u mogelijk het geneesmiddel, dat in een Onbrez Breezhaler capsule zit, te inhaleren.



Het gebruik van uw inhalator

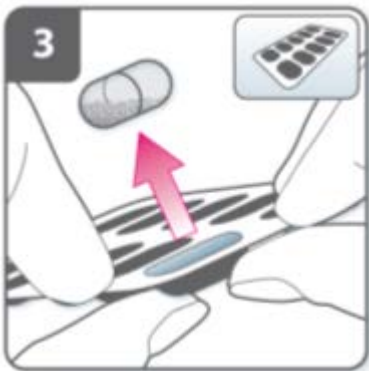


Haal het beschermkapje er af.



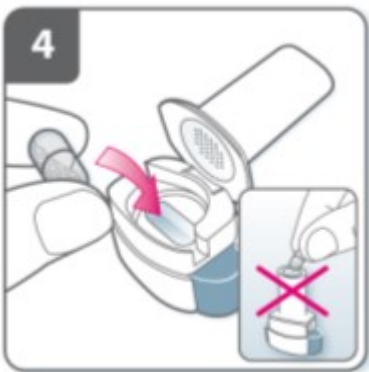
Open de inhalator:

Houd de onderkant van de inhalator stevig vast en klap het mondstuk open. Hierdoor gaat de inhalator open.



Maak de capsule klaar.

Haal **direct vóór het gebruik** één capsule uit de doordrukstrip. Zorg ervoor dat uw handen droog zijn.



Stop de capsule er in:

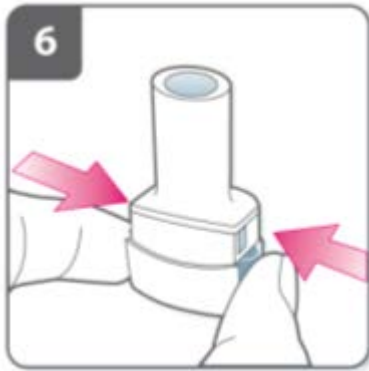
Stop de capsule in de uitsparing voor de capsule.

Stop nooit een capsule direct in het mondstuk.

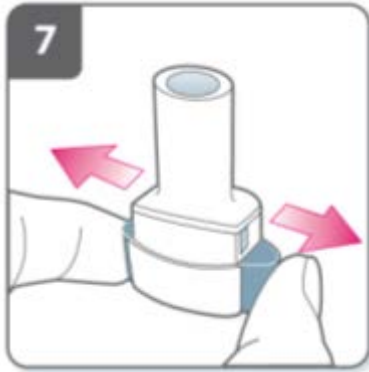


Sluit de inhalator:

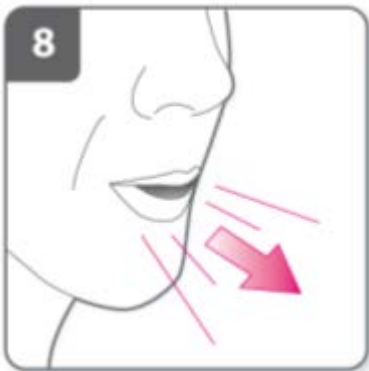
Sluit de inhalator tot u een klik hoort.

**Prik de capsule door:**

- Houd de inhalator rechtop met het mondstuk naar boven gericht.
- Prik de capsule door, door beide knoppen aan de zijkanten gelijktijdig stevig in te drukken. **Doe dit slechts één keer.**
- U moet een klik horen wanneer de capsule wordt doorgeprik.



Laat de knoppen aan de zijkanten helemaal los.

**Adem uit:**

Adem volledig uit, voordat u het mondstuk in uw mond plaatst.

Blaas niet in het mondstuk.

**Inhaleer het geneesmiddel:**

Om het geneesmiddel diep in uw luchtwegen in te ademen:

- Houd de inhalator vast zoals op dit plaatje. De knoppen aan de zijkanten moeten zich links en rechts bevinden. Druk de knoppen aan de zijkanten niet in.
- Stop het mondstuk in uw mond en sluit uw lippen er stevig om heen.
- Adem snel, maar rustig in en zo diep als u kunt.

**Let op:**

Als u inademt door de inhalator, draait de capsule rond in de houder en moet u een zoemend geluid horen. U zult een zoete smaak proeven als het geneesmiddel naar uw longen gaat.

Aanvullende informatie

Soms kunnen hele kleine stukjes van de capsule het rooster passeren en in uw mond terechtkomen. Als dit gebeurt kunt u deze stukjes op uw tong voelen. Het is niet schadelijk als deze stukjes worden ingeslikt of geïnhaleerd. De kans op het verbrossen van de capsule neemt toe als de capsule per ongeluk meer dan één keer wordt doorgeprikt (stap 6).

Als u geen zoemend geluid hoort:

De capsule kan vastzitten in de capsulehouder. Als dit gebeurt:

- Open de inhalator en maak de capsule voorzichtig los door op de onderkant van de inhalator te tikken. Druk de knoppen aan de zijkanten niet in.
- Inhaleer het geneesmiddel opnieuw door stappen 8 en 9 te herhalen.

**Houd uw adem in:**

Nadat u het geneesmiddel heeft geïnhaleerd:

- Houd uw adem ten minste 5-10 seconden in of zolang als voor u comfortabel is, terwijl u de inhalator uit uw mond neemt.
- Adem vervolgens uit.
- Open de inhalator om te zien of er poeder is achtergebleven in de capsule.

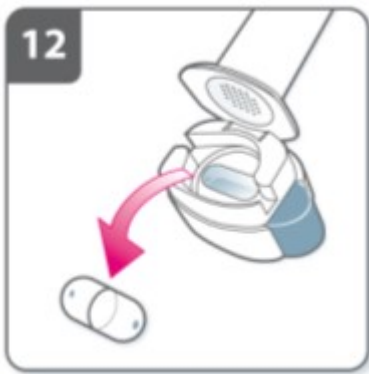
Als er poeder is achtergebleven in de capsule:

- Sluit de inhalator.
- Herhaal de stappen 8, 9, 10 en 11.

De meeste mensen kunnen de capsule legen in één of twee inhalaties.

Aanvullende informatie

Sommige mensen kunnen soms kort na inhalatie van het geneesmiddel hoesten. Maakt u zich geen zorgen als u dit doet. Als de capsule leeg is, heeft u voldoende van uw geneesmiddel binnengekregen.



Nadat u uw geneesmiddel heeft gebruikt:

- Open opnieuw het mondstuk en verwijder de lege capsule door het uit de uitsparing voor de capsule te tikken. Gooi de lege capsule weg met uw huisvuil.
- Sluit de inhalator en doe het beschermkapje er weer op.

Bewaar de capsules niet in de Onbrez Breezhaler inhalator.



Noteer uw dagelijks gebruik:

Aan de binnenkant van de verpakking is er ruimte om uw dagelijkse dosis te noteren. Zet een kruisje in het vakje onder de datum van vandaag, als dit u eraan helpt herinneren wanneer u de volgende dosis moet inhaleren.

ONTHOUD HET VOLGENDE:

- **Slik de Onbrez Breezhaler capsules niet in.**
- **Gebruik uitsluitend de Onbrez Breezhaler inhalator die in deze verpakking zit.**
- Onbrez Breezhaler capsules moeten altijd in de doordrukstrip worden bewaard en uitsluitend direct voor gebruik uit de verpakking worden gehaald.
- Stop nooit een Onbrez Breezhaler capsule direct in het mondstuk van de Onbrez Breezhaler inhalator.
- Druk de knoppen aan de zijkanten niet meer dan één keer in.
- Blaas nooit in het mondstuk van de Onbrez Breezhaler inhalator.
- Laat de knoppen aan de zijkanten altijd los vóór inhalatie.
- Was de Onbrez Breezhaler inhalator nooit met water, maar houd het droog. Zie onder “Het schoonmaken van uw inhalator”.
- Haal de Onbrez Breezhaler inhalator nooit uit elkaar.
- Gebruik altijd de nieuwe Onbrez Breezhaler inhalator die in uw nieuwe verpakking wordt geleverd. Gooi elke inhalator weg na 30 dagen gebruik.
- Bewaar de capsules niet in de Onbrez Breezhaler inhalator.
- Bewaar de Onbrez Breezhaler inhalator en capsules altijd op een droge plaats.

Het schoonmaken van uw inhalator

Maak uw inhalator eens per week schoon.

- Veeg het mondstuk af aan de binnen- en buitenkant met een schoon, droog, pluisvrij doekje om poeder te verwijderen.
- Was uw inhalator niet met water, maar houd het droog.
- Haal de inhalator niet uit elkaar.