

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 150 mikrogram inhalasjonspulver, harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder indakaterol maleat tilsvarende 150 mikrogram indakaterol.

Den avgitte dosen som forlater munnstykket på inhalatoren er indakaterol maleat tilsvarende 120 mikrogram indakaterol.


Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 24,8 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, hard kapsel

Transparente (ufargede) kapsler inneholdende et hvitt pulver, med "IDL 150" trykt i svart over en svart linje og firmalogo () trykt i svart under den svarte linjen.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Onbrez Breezhaler er indisert som bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling av luftveisobstruksjon hos voksne pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er inhalasjon av innholdet i én 150 mikrogram kapsel én gang daglig ved bruk av Onbrez Breezhaler inhalatoren. Dosen bør kun økes etter rådføring med lege.

Inhalasjon av innholdet i én 300 mikrogram kapsel én gang daglig ved bruk av Onbrez Breezhaler inhalatoren har vist å gi ytterligere klinisk nytte med hensyn til kortpustethet, særlig hos pasienter med alvorlig KOLS. Maksimal dose er 300 mikrogram én gang daglig.

Onbrez Breezhaler bør tas på samme tidspunkt på dagen, hver dag.

Dersom en dose glemmes bør neste dose tas til vanlig tid neste dag.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Maksimal plasmakonsentrasjon og total systemisk eksponering øker med alderen, men dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det er ingen data tilgjengelig for bruk av Onbrez Breezhaler hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Onbrez Breezhaler i den pediatrike populasjonen (under 18 år).

Administrasjonsmåte

Kun til inhalasjon. Onbrez Breezhaler kapsler må ikke svelges.

Kapslene må kun tas ut av blisteren umiddelbart før bruk.

Kapslene må kun administreres ved bruk av Onbrez Breezhaler inhalatoren (se pkt. 6.6). Onbrez Breezhaler inhalatoren som følger med hver ny utlevering skal benyttes.

Pasienter skal instrueres i hvordan legemidlet administreres riktig. Man bør spørre pasienter som ikke opplever forbedret pust om de svelger legemidlet isteden for å inhalere det.

For instruksjoner vedrørende bruk av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Astma

Onbrez Breezhaler er en langtidsvirkende beta₂-adrenerg agonist som kun er indisert for KOLS og skal ikke brukes ved astma fordi det mangler langtidsdata på utfallet ved bruk hos astmapasienter.

Langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister kan øke risikoen for alvorlige astmarelaterte bivirkninger, inkludert astmarelatert død, når det brukes som behandling for astma.

Hypersensitivitet

Akutte hypersensitivitetsreaksjoner etter bruk av Onbrez Breezhaler har vært rapportert. Hvis tegn på allergiske reaksjoner (spesielt vanskeligheter med å puste eller svelge, hevelse i tunge, lepper og ansikt, urtikaria, hudutslett) oppstår, bør Onbrez Breezhaler seponeres umiddelbart og alternativ behandling startes.

Paradoksall bronkospasme

Som for annen inhalasjonsbehandling kan bruk av Onbrez Breezhaler medføre paradoksall bronkospasme som kan være livstruende. Dersom paradoksall bronkospasme oppstår skal Onbrez Breezhaler seponeres umiddelbart og erstattes med alternativ behandling.

Forverring av sykdommen

Onbrez Breezhaler er ikke indisert for behandling av akutte episoder med bronkospasme, f.eks. som anfallsmedisin. Dersom det skjer en forverring av KOLS under behandling med Onbrez Breezhaler bør det gjøres en ny vurdering av pasienten og behandlingsregimet for KOLS. En økning av den daglige dosen Onbrez Breezhaler utover maksimaldosen på 300 mikrogram er ikke hensiktsmessig.

Systemiske effekter

Selv om det vanligvis ikke sees noen klinisk relevant effekt på det kardiovaskulære systemet etter administrasjon av Onbrez Breezhaler ved anbefalte doser bør indakaterol, som andre beta₂-adrenerge agonister, brukes med forsiktighet hos pasienter med kardiovaskulære sykdommer (koronararteriesykdom, akutt hjerteinfarkt, hjertearytmier, hypertensjon), hos pasienter med konvulsive sykdommer eller tyreotoksikose og hos pasienter som er uvanlig følsomme overfor beta₂-adrenerge agonister.

Kardiovaskulære effekter

Som andre beta₂-adrenerge agonister kan indakaterol gi en klinisk signifikant kardiovaskulær effekt hos noen pasienter målt ved økt puls, blodtrykk og/eller symptomer. Hvis slike effekter forekommer kan seponering være nødvendig. I tillegg har det vært rapportert at beta-adrenerge agonister medfører endringer i elektrokardiogram (EKG) som utflating av T-bølgen, forlengelse av QT_c-intervallet og senkning av ST-segmentet. Den kliniske signifikansen av disse observasjonene er imidlertid ikke kjent. Langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister som Onbrez Breezhaler bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent eller mistenkt forlenget QT-intervall eller som behandles med legemidler som påvirker QT-intervallet.

Klinisk relevante effekter av forlengelse av QT_c-intervall har ikke blitt observert i kliniske studier med Onbrez Breezhaler ved anbefalte terapeutiske doser (se pkt. 5.1).

Hypokalemi

Beta₂-adrenerge agonister kan medføre signifikant hypokalemi hos noen pasienter og kan potensielt gi uønskede kardiovaskulære effekter. Reduksjon av serum kalium er vanligvis forbigående og tilskudd er vanligvis ikke nødvendig. Hos pasienter med alvorlig KOLS kan hypokalemi potensielt forverres av hypoksi og samtidig behandling med andre legemidler (se pkt. 4.5) og kan øke sannsynligheten for hjertearytmier.

Hyperglykemi

Inhalasjon av høye doser beta₂-adrenerge agonister kan medføre en økning av glukose i plasma. Etter initiering av behandling med Onbrez Breezhaler bør glukose i plasma monitoreres mer nøye hos pasienter med diabetes.

I kliniske studier var klinisk merkbare endringer i blodglukose generelt mer hyppig, 1-2 %, hos pasienter behandlet med anbefalte doser Onbrez Breezhaler sammenlignet med placebo. Onbrez Breezhaler har ikke blitt undersøkt hos pasienter med diabetes mellitus som ikke er godt kontrollert.

Hjelpestoffer

Kapslene inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sympatomimetiske legemidler

Samtidig administrasjon av andre sympatomimetiske legemidler (alene eller som del av kombinasjonsbehandling) kan potensierte bivirkningene av Onbrez Breezhaler.

Onbrez Breezhaler bør ikke brukes sammen med andre langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister eller legemidler som inneholder langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister.

Hypokalemisk behandling

Samtidig hypokalemisk behandling med metylxantinderivater, steroider eller ikke-kaliumsparende diuretika kan potensierte den mulige hypokalemiske effekten av beta₂-adrenerge agonister og forsiktighet er derfor påkrevd (se pkt. 4.4).

Adrenerge betablokkere

Adrenerge betablokkere og beta₂-adrenerge agonister kan svekke eller antagonisere effekten av hverandre når de blir gitt samtidig. Indakaterol bør derfor ikke gis sammen med adrenerge betablokkere (inkludert øyedråper) med mindre det ikke er mulig å unngå. Hvis det er nødvendig bør kardioselektive adrenerge betablokkere foretrekkes, men de skal gis med forsiktighet.

Metabolske og transportørbaserte interaksjoner

Hemming av faktorer som er viktige for utskillelse av indakaterol, CYP3A4 og P-glykoprotein (P-gp) øker systemisk eksponering av indakaterol opp til to ganger. Man har sikkerhetserfaringen med Onbrez Breezhaler behandling i kliniske studier av opp til ett års varighet med doser opp til to ganger maksimal anbefalt terapeutisk dose, den økte eksponeringen forårsaket av interaksjoner medfører derfor ingen nye bekymringer vedrørende sikkerhet.

Indakaterol har ikke vist å forårsake interaksjoner med legemidler administrert samtidig. *In vitro* undersøkelser har indikert at indakaterol har ubetydelig potensiale til å forårsake metabolske interaksjoner med legemidler ved det systemiske eksponeringsnivået som oppnås ved klinisk bruk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av indakaterol hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet ved klinisk relevant eksponering (se pkt. 5.3) I likhet med andre beta₂-adrenerge agonister kan indakaterol hemme fødsel på grunn av relakserende effekt på glatt muskulatur i livmoren. Onbrez Breezhaler bør kun brukes under graviditet dersom forventet nytte oppveier for mulig risiko.

Amming

Det er ikke kjent om indakaterol/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av indakaterol/metabolitter i melk (se pkt. 5.3). En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Onbrez Breezhaler skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Redusert drektighetsrate er observert hos rotter. Det er imidlertid vurdert som lite sannsynlig at indakaterol vil påvirke fertiliteten hos mennesker etter inhalasjon av maksimal anbefalt dose (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Onbrez Breezhaler har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene ved anbefalte doser var nasofaryngitt (14,3 %), infeksjon i øvre luftveier (14,2 %), hoste (8,2 %), hodepine (3,7 %) og muskelspasmer (3,5%). Disse var i all hovedsak milde eller moderate og ble mindre hyppige hvis behandlingen fortsatte.

Ved anbefalte doser viser bivirkningsprofilen til Onbrez Breezhaler hos pasienter med KOLS ikke klinisk signifikante systemiske effekter av beta₂-adrenerg stimulering. Gjennomsnittlige endringer i hjerterytme var mindre enn ett slag per minutt. Takykardi var sjeldent og ble rapportert med en hyppighet tilsvarende placebobehandling. Relevante forlengelser av QT_cF var ikke mulig å måle sammenlignet med placebo. Frekvensen av merkbare QT_cF intervaller [f.eks. >450 ms (menn) og >470 ms (kvinner)] og rapporter på hypokalemi var tilsvarende placebo. Gjennomsnitt av maksimale endringer i blodglukose var tilsvarende for Onbrez Breezhaler og placebo.

Sammendrag av bivirkninger i tabellformat

Fase III klinisk utviklingsprogram for Onbrez Breezhaler inkluderte pasienter med den kliniske diagnosen moderat til alvorlig KOLS. 4764 pasienter ble eksponert for indakaterol i opp til ett år med doser opp til to ganger maksimal anbefalt dose. Av disse pasientene ble 2611 behandlet med 150 mikrogram én gang daglig og 1157 behandlet med 300 mikrogram én gang daglig. Ca. 41 % av pasientene hadde alvorlig KOLS. Pasientenes gjennomsnittsalder var 64 år og 48 % av pasientene var 65 år eller eldre. Hovedandelen var kaukasere (80 %).

Bivirkninger i Tabell 1 er listet opp etter MedDRA organklassesystem i KOLS sikkerhetsdatabasen. Innen hver organklasse er bivirkningene rangert etter synkende frekvens. Følgende frekvensinndeling er brukt: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Bivirkninger

Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Infeksjon i øvre luftveier	Vanlige
Nasofaryngitt	Vanlige
Sinusitt	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	
Hypersensitivitet ¹	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Diabetes mellitus og hyperglykemi	Mindre vanlige

Nevrologiske sykdommer	
Hodepine	Vanlige
Svimmelhet	Vanlige
Parestesi	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	
Iskemisk hjertesykdom	Mindre vanlige
Atrieflimmer	Mindre vanlige
Hjertebank	Mindre vanlige
Takykardi	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Hoste	Vanlige
Oropharyngeal smerte inkludert halsirritasjon	Vanlige
Rhinoré	Vanlige
Paradoksal bronkospasme	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	
Kløe/utslett	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Muskelspasmer	Vanlige
Myalgi	Mindre vanlige
Muskel-skjelett-smerter	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Brystsmerter	Vanlige
Perifert ødem	Vanlige

¹ Rapporter på hypersensitivitet assosiert med bruk av Onbrez Breezhaler har blitt mottatt etter markedsføringstillatelse. Disse ble rapportert spontant fra en populasjon med usikker størrelse, og det er derfor ikke alltid mulig å beregne frekvensen eller etablere en årsakssammenheng med eksponering for legemidlet. Frekvensen ble derfor beregnet ut fra erfaring fra kliniske studier.

Ved 600 mikrogram en gang daglig var sikkerhetsprofilen til Onbrez Breezhaler generelt tilsvarende den ved anbefalte doser. En annen bivirkning som ble sett var tremor (vanlig).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I fase III kliniske studier observerte helsepersonell at gjennomsnittlig 17-20 % av pasientene i løpet av studiebesøket opplevde en sporadisk hoste som vanligvis kom innen 15 sekunder etter inhalasjon og varte i 5 sekunder (ca. 10 sekunder hos røykere). Dette ble observert med en høyere frekvens hos kvinner sammenlignet med menn, og høyere frekvens hos røykere sammenlignet med tidligere røykere. Denne hosten etter inhalasjon medførte ikke at noen pasienter avsluttet studien ved behandling med anbefalte doser (hoste er et symptom ved KOLS og kun 8,2 % av pasientene rapporterte hoste som en bivirkning). Det er ikke vist at hoste etter inhalasjon er forbundet med bronkospasme, eksaserbasjoner, forverring av sykdommen eller tap av effekt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Hos pasienter med KOLS var enkeltdoser på 10 ganger maksimalt anbefalt terapeutisk dose forbundet med en moderat økning i puls, systolisk blodtrykk og QT_c-intervall.

Det er sannsynlig at en overdose indakaterol kan gi unormalt kraftige effekter typisk for beta₂-adrenerge stimulerende midler, f.eks. takykardi, tremor, palpitasjoner, hodepine, kvalme, oppkast, søvnighet, ventrikulære arytmier, metabolsk acidose, hypokalemi og hyperglykemi.

Støttende og symptomatisk behandling er indisert. I alvorlige tilfeller bør pasienter legges inn på sykehus. Bruk av kardioselektive betablokkere kan vurderes, men kun under tilsyn av en lege og med stor forsiktighet siden bruk av betablokkere kan medføre bronkospasme.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom, selektive beta₂-agonister, ATC-kode: R03A C18

Virkningsmekanisme

Farmakologiske effekter av beta₂-adrenoceptor agonister kan, i det minste delvis, tilskrives stimulering av intracellulær adenyl cyclase. Dette enzymet katalyserer omdannelse av adenosintrifosfat (ATP) til syklisk-3', 5'-adenosinmonofosfat (syklisk monofosfat). Økte nivåer av syklisk AMP medfører relaxering av bronkial glatt muskulatur. *In vitro* studier har vist at indakaterol, en langtidsvirkende beta₂-adrenerg agonist, har mer enn 24 ganger større agonistaktivitet på beta₂-reseptorer sammenlignet med beta₁-reseptorer og 20 ganger større agonistaktivitet sammenlignet med beta₃-reseptorer.

Ved inhalasjon virker indakaterol lokalt i lungene som en bronkodilatator. Indakaterol er en partiell agonist på den humane beta₂-adrenerge reseptoren ved nanomolar potens. I isolerte humane bronkier har indakaterol en hurtig innsettende og langvarig virkning.

Selv om beta₂-reseptorer er de dominerende adrenerge reseptorene i bronkial glatt muskulatur og beta₁-reseptorer er de dominerende reseptorene i menneskehjertet er det også beta₂-adrenerge reseptorer i menneskehjertet. Disse utgjør 10-50 % av det totale antallet adrenerge reseptorer. Den eksakte funksjonen til beta₂-adrenerge reseptorer i hjertet er ukjent, men deres tilstedeværelse gir en mulighet for at selv veldig selektive beta₂-adrenerge agonister kan ha effekter på hjertet.

Farmakodynamiske effekter

Onbrez Breezhaler gitt én gang daglig i doser på 150 og 300 mikrogram ga en klinisk signifikant bedring av lungefunksjonen (målt som forsert ekspiratorisk volum over ett sekund FEV₁) i 24 timer i en rekke klinisk farmakodynamiske- og effektstudier. Det var en hurtig innsettende effekt, innen 5 minutter etter inhalasjon med en økning i FEV₁ i forhold til baseline på 110-160 ml. Dette er sammenlignbart med effekten til den hurtigvirkende beta₂-agonisten salbutamol 200 mikrogram og statistisk signifikant hurtigere enn salmeterol/fluticason 50/500 mikrogram. Gjennomsnittlige maksimale forbedringer av FEV₁ i forhold til baseline var 250-330 ml ved steady state.

Den bronkodilaterende effekten var ikke avhengig av tidspunktet for dosering, morgen eller kveld.

Det ble vist at Onbrez Breezhaler reduserte hyperinflasjon av lungene, og dette medførte økt innåndingskapasitet ved trening og hvile sammenlignet med placebo.

Effekter på hjertets elektrofysiologi

En dobbeltblind placebo- og aktiv (moxifloxacin)-kontrollert studie av 2 ukers varighet med 404 friske frivillige viste maksimal gjennomsnittlig (90 % konfidensintervall) forlengelse av QT_cF intervallet (i millisekunder) på 2,66 (0,55, 4,77) 2,98 (1,02, 4,93) og 3,34 (0,86, 5,82) etter gjentatte doser med henholdsvis 150 mikrogram, 300 mikrogram og 600 mikrogram. Det er derfor ingen bekymring for pro-arytmisk potensiale relatert til forlengelse av QT-intervallet ved anbefalte terapeutiske doser eller ved to ganger maksimalt anbefalt dose. Det var ingen bevis for en sammenheng mellom konsentrasjon og delta QT_c i doseintervallet som ble testet.

Som vist i en 26 uker, dobbeltblind, placebokontrollert fase III studie med 605 KOLS-pasienter var det ingen klinisk relevant forskjell i utvikling av arrytmiske hendelser hos pasienter som fikk anbefalt dose av Onbrez Breezhaler og de pasientene som fikk placebo eller behandling med tiotropium. Dette ble monitorert over 24 timer ved baseline og opp til 3 ganger i løpet av den 26 uker lange behandlingsperioden.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det kliniske utviklingsprogrammet inkluderte en 12 uker, to 6 måneder (en som ble utvidet til ett år for å vurdere sikkerhet og tolerabilitet) og en ettårig randomisert kontrollert studie hos pasienter med den kliniske diagnosen KOLS. Disse studiene inkluderte mål av lungefunksjon og helseutfall som dyspné, eksaserbasjoner og helserelatert livskvalitet.

Lungefunksjon

Onbrez Breezhaler gitt én gang daglig i doser på 150 mikrogram og 300 mikrogram viste klinisk betydningsfulle forbedringer i lungefunksjon. Etter 12 uker viste 150 mikrogram dosen en 130-180 ml økning sammenlignet med placebo ($p < 0,001$) og 60 ml økning sammenlignet med salmeterol 50 mikrogram gitt to ganger daglig ($p < 0,001$) for det primære endepunktet (24 timer FEV₁). Dosen på 300 mikrogram resulterte i en 170-180 ml økning sammenlignet med placebo ($p < 0,001$) og en 100 ml økning sammenlignet med formoterol 12 mikrogram to ganger daglig ($p < 0,001$). Begge dosene medførte en økning på 40-50 ml i forhold til åpen tiotropium 18 mikrogram gitt én gang daglig (150 mikrogram, $p = 0,004$; 300 mikrogram, $p = 0,01$). Den 24 timer bronkodilaterende effekten av Onbrez Breezhaler vedvarte fra første dose og gjennom en ett års behandlingsperiode uten tegn til tap av effekt (taktylaksi).

Symptomatisk utbytte

Begge dosene viste en statistisk signifikant bedring av symptomer sammenlignet med placebo for dyspné og helsestatus (vurdert ved henholdsvis 'Transitional Dyspnoea Index' [TDI] og St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Størrelsen på responsen var generelt større enn den sett med aktive komparatorer (Tabell 2). I tillegg trengte pasienter behandlet med Onbrez Breezhaler signifikant mindre anfallsmedisin, hadde flere dager der det ikke var behov for anfallsmedisin sammenlignet med placebo og hadde signifikant økt prosentandel dager der de ikke hadde noen symptomer i løpet av dagen.

Sammenslåtte (pooled) effektanalyser av 6 måneders behandling viste at hyppigheten av KOLS eksaserbasjoner var statistisk signifikant lavere enn hyppigheten for placebo. Hyppighetsforholdet sammenlignet med placebo var 0,68 (95 % KI [0,47, 0,98]; p -verdi 0,036) og 0,74 (95 % KI [0,56, 0,96]; p -verdi 0,026) for henholdsvis 150 mikrogram og 300 mikrogram

Det er begrenset erfaring fra individer av afrikansk avstamning.

Tabell 2 Symptombedring etter 6 måneders behandling

Behandling Dose (mikrogram)	Indakaterol 150 én gang daglig	Indakaterol 300 én gang daglig	Tiotropium 18 én gang daglig	Salmeterol 50 to ganger daglig	Formoterol 12 to ganger daglig	Placebo
Prosentandel av pasienter som oppnådde MCID TDI [†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Prosentandel av pasienter som oppnådde MCID SGRQ [†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Reduksjon i puff/dag av anfallsmedisin sammenlignet med baseline	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	i/v	0,3 ^a 0,4 ^b
Prosentandel dager uten bruk av anfallsmedisin	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	i/v	42 ^a 42 ^b

Studiedesign med ^a: indakaterol 150 mikrogram, salmeterol og placebo; ^b: indakaterol 150 og 300 mikrogram, tiotropium og placebo; ^c: indakaterol 300 mikrogram, formoterol og placebo
[†] MCID = minimal clinically important difference (≥ 1 poeng endring i TDI, ≥ 4 poeng endring i SGRQ)

i/v= ikke vurdert ved 6 måneder

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Onbrez Breezhaler i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Indakaterol er et kiralt molekyl med R-konfigurasjon.

Farmakokinetiske data kommer fra en rekke kliniske studier, fra friske frivillige og fra KOLS-pasienter.

Absorpsjon

Median tid for å nå maksimal serumkonsentrasjon av indakaterol var ca. 15 minutter etter en enkelt eller gjentatte inhalerte doser. Systemisk eksponering av indakaterol økte proporsjonalt med økende dose (150 mikrogram til 600 mikrogram). Absolutt biotilgjengelighet av indakaterol etter en inhalert dose var i gjennomsnitt 43 % til 45 %. Systemisk eksponering er resultat av både pulmonær og gastrointestinal absorpsjon. Ca. 75 % av systemisk eksponering var fra pulmonær absorpsjon og ca. 25 % fra gastrointestinal absorpsjon.

Serumkonsentrasjon av indakaterol økte med gjentatt dosering én gang daglig. Steady state ble oppnådd innen 12 til 14 dager. Gjennomsnittlig akkumuleringsratio for indakaterol f.eks. AUC over 24 timers doseringsintervall ved dag 14 sammenlignet med dag 1 var i området 2,9 til 3,5 for doser mellom 150 mikrogram og 600 mikrogram inhalert én gang daglig.

Distribusjon

Etter intravenøs infusjon var indakaterols distribusjonsvolum 2557 liter i den terminale eliminasjonsfasen noe som indikerer en omfattende distribusjon. *In vitro* var human serum og plasmaproteinbinding henholdsvis 94,1-95,3 % og 95,1-96,2 %.

Biotransformasjon

Etter oral administrasjon av radiomerket indakaterol i en ADME (absorpsjon, distribusjon, metabolisme, utskillelse) studie hos mennesker, var uendret indakaterol hovedkomponenten i serum og utgjorde omtrent en tredel av total legemiddelrelatert AUC over 24 timer. Et hydroksylert derivat var metabolitten det var mest av i serum. Fenoliske O-glukuronider av indakaterol og hydroksylert indakaterol var også metabolitter det var mye av. En diastereomer av det hydroksylerte derivatet, et N-glukuronid av indakaterol og C- og N-dealkylerte produkter var metabolitter som også ble identifisert.

In vitro undersøkelser indikerte at UGT1A1 er den eneste UGT isoformen som metaboliserte indakaterol til det fenoliske O-glukuronidet. De oksidative metabolittene ble funnet i inkubasjoner med rekombinant CYP1A1, CYP2D6, og CYP3A4. CYP3A4 er isoenzymet hovedsakelig ansvarlig for hydroksylering av indakaterol. *In vitro* undersøkelser indikerte videre at indakaterol er et substrat med lav affinitet for efflukspumpen P-gp.

Eliminasjon

I kliniske studier der det ble samlet inn urinprøver var mengden indakaterol utskilt uendret i urinen generelt lavere enn 2 % av dosen. Renal clearance av indakaterol var i gjennomsnitt mellom 0,46 og 1,20 liter/time. Sammenlignet med clearance av indakaterol via serum som er 23,3 liter/time er det tydelig at renal clearance spiller en mindre rolle (ca. 2 til 5 % av systemisk clearance) i eliminering av systemisk tilgjengelig indakaterol.

I en human ADME-studie der indakaterol ble gitt oralt dominerte fekal utskillelse over renal. Indakaterol ble utskilt i human fæces primært som uendret modersubstans (54 % av dosen), og i mindre grad som hydroksylerte indakaterolmetabolitter (23 % av dosen). Massebalansen var komplett ved at ≥ 90 % ble gjenfunnet i ekskretorer.

Serumkonsentrasjoner av indakaterol ble redusert på en fler-fasisk måte med en gjennomsnittlig terminal halveringstid i området fra 45,5 til 126 timer. Den effektive halveringstiden beregnet ut fra akkumulering av indakaterol etter gjentatt dosering var i området fra 40 til 52 timer som stemmer overens med den observerte tiden til "steady state" på ca. 12-14 dager.

Spesielle populasjoner

En populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at alder (voksne opp til 88 år), kjønn, vekt (32-168 kg) eller rase ikke har klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til indakaterol. Det ble ikke antydning av noen forskjell mellom ulike etniske undergrupper i denne populasjonen.

Pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon viste ingen relevant endring i C_{max} eller AUC for indakaterol. Proteinbinding var heller ikke forskjellig hos individer med mild og moderat nedsatt leverfunksjon og de friske kontrollene. Studier hos individer med alvorlig nedsatt leverfunksjon ble ikke utført.

Fordi bidraget fra renal utskillelse er så lite sammenlignet med den totale utskillelsen er det ikke utført studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Effekter på det kardiovaskulære systemet som kan tilskrives indakaterols beta₂-agonistiske egenskaper inkluderte takykardi, arytmier og myokardielle lesjoner hos hunder. Mild irritasjon i nesehulen og larynx ble sett hos gnagere. Alle disse funnene forekom ved eksponering tilstrekkelig over det som er forventet hos mennesker.

Selv om indakaterol ikke påvirket generell reproduksjon i en fertilitetsstudie hos rotter ble det observert et redusert antall drektige F₁ avkom i en peri- og post-utviklingsstudie hos rotter ved eksponering 14-ganger høyere enn hos mennesker behandlet med Onbrez Breezhaler. Indakaterol var ikke embryotoksisk eller teratogent hos rotter eller kaniner.

Genotoksisitetsstudier viste ikke mutagent eller klastogent potensiale. Karsinogenitet ble vurdert i en to-årig studie hos rotter og en seks måneders studie hos transgene mus. Økt insidens av benign ovarieleiomyoma og fokal hyperplasi av glatt muskulatur i ovariene hos rotter stemte med tilsvarende funn rapportert for andre beta₂-adrenerge agonister. Ingen tegn på karsinogenitet ble sett hos mus. Systemisk eksponering (AUC) hos rotter og mus ved det nivået der det ikke ble observert bivirkninger var henholdsvis minst 7 og 49 ganger høyere enn hos mennesker behandlet med Onbrez Breezhaler én gang daglig med en dose på 300 mikrogram.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Laktosemonohydrat

Kapselskall

Gelatin (kapselskall)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet og tas kun ut rett før bruk.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Onbrez Breezhaler er en enkeltdose inhalator. Inhalatoren og beskyttelseshetten er laget av akrylonitril-butadien-styren, knappene som trykkes på er laget av metylmetakrylate-akrylonitril-butadien-styren. Nåler og fjærer er laget av rustfritt stål.

PA/Alu/PVC - Alu blister som inneholder 10 harde kapsler.

Pakning som inneholder 10 kapsler og en Onbrez Breezhaler inhalator.

Pakning som inneholder 30 kapsler og en Onbrez Breezhaler inhalator.

Multipakning som inneholder 2 pakninger (hver inneholder 30 kapsler og 1 inhalator).
Multipakning som inneholder 3 pakninger (hver inneholder 30 kapsler og 1 inhalator).
Multipakning som inneholder 30 pakninger (hver inneholder 10 kapsler og 1 inhalator).

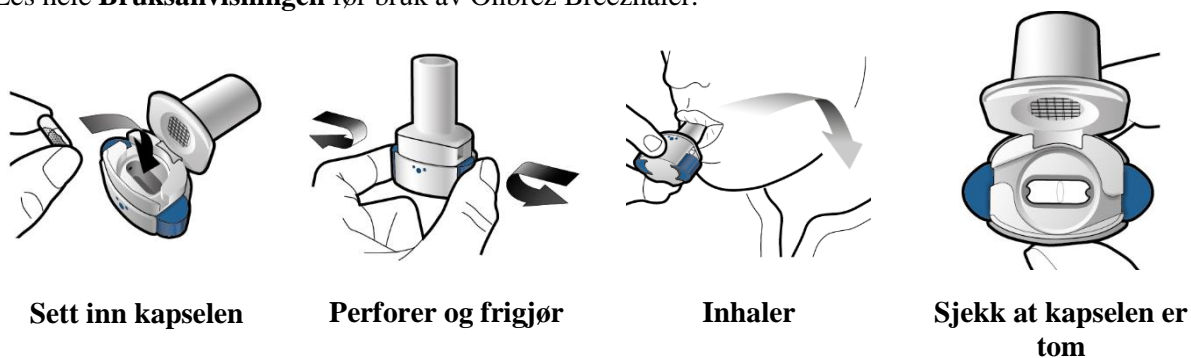
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

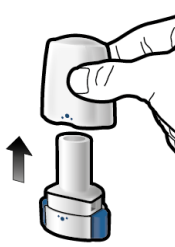
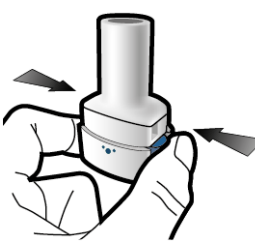

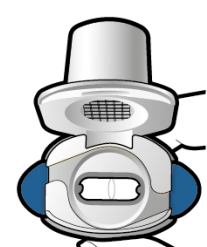
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

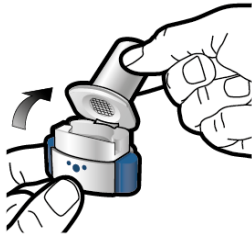
Hver inhalator bør kastes etter at alle kapslene i pakningen har blitt brukt.

Instruksjoner for håndtering og bruk

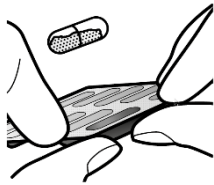
Les hele **Bruksanvisningen** før bruk av Onbrez Breezhaler.



1	2	3	Sjekk
			
Trinn 1a: Ta av beskyttelseshetten	Trinn 2a: Stikk hull på kapselen én gang Hold inhalatoren loddrett. Stikk hull på kapselen ved å trykke hardt på begge sideknappene samtidig.	Trinn 3a: Pust ut fullstendig Ikke blås inn i inhalatoren.	Sjekk at kapselen er tom Åpne inhalatoren og se om det er noe pulver igjen i kapselen.

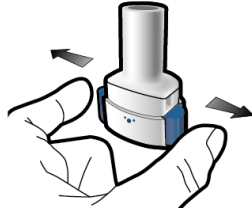


Trinn 1b:
Åpne inhalatoren

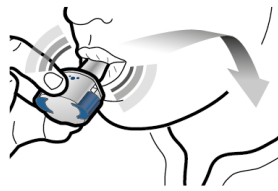


Trinn 1c:
Ta ut kapsel fra blister
Ta ut én kapsel fra blisteret.
Ikke svelg kapselen.

Du skal høre en lyd når det stikkes hull på kapselen.
Stikk hull på kapselen kun én gang.



Trinn 2b:
Slipp sideknappene



Trinn 3b:
Inhale legemidlet
Hold inhalatoren som vist på bildet.
Ta munnstykket i munnen og lukk leppene tett rundt det.
Ikke trykk på sideknappene.
Pust inn hurtig og så dypt du kan.
Under inhalering skal du høre en surrende lyd.
Det kan hende du smaker legemiddelet når du inhalerer.



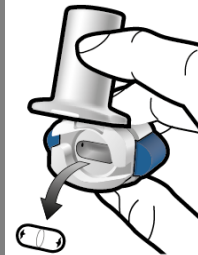
Trinn 3c:
Hold pusten
Hold pusten i opptil 5 sekunder.

Dersom det er pulver igjen i kapselen:
Lukk inhalatoren.
Gjenta trinn 3a til 3c.



Gjenværende pulver

Tom



Fjern tom kapsel
Kast den tomme kapselen sammen med husholdningsavfallet.

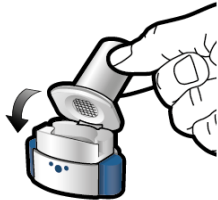
Lukk inhalatoren og sett på beskyttelsehetten.



Trinn 1d:

Innsetting av kapsel

Legg aldri en kapsel direkte inn i munnstykket.



Trinn 1e:

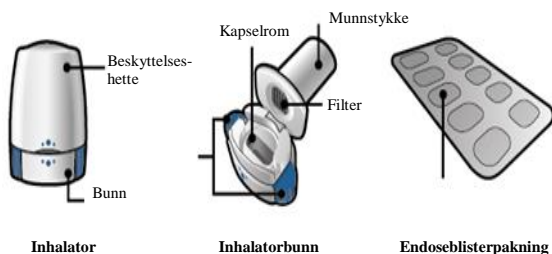
Lukk inhalatoren

Viktig informasjon

- **Onbrez Breezhaler** kapsler må alltid oppbevares i blisterpakningen og skal kun fjernes rett før bruk.
- Ikke svelg kapselen.
- Ikke bruk **Onbrez Breezhaler** kapsler sammen med andre inhalatorer
- Ikke bruk **Onbrez Breezhaler** inhalatoren til å ta andre legemidler som er kapsler.
- Legg aldri kapselen inn i munnen din eller i munnstykket på inhalatoren.
- Ikke trykk på sideknappene mer enn én gang.
- Ikke blås inn i munnstykket.
- Ikke trykk sideknappene samtidig som du inhalerer gjennom munnstykket.
- Ikke håndter kapslene med våte hender.
- Vask aldri inhalatoren med vann.

Onbrez Breezhaler inhalator-pakning inneholder:

- Én Onbrez Breezhaler inhalator
- En eller flere endoseblisterpakninger, hver inneholder enten 6 eller 10 Onbrez Breezhaler kapsler som skal brukes i inhalatoren



Inhalator

Inhalatorbunn

Endoseblisterpakning

Ofte stilte spørsmål

Hvorfor laget ikke inhalatoren lyd når jeg inhalerte?

Kapselen kan sitte fast i kapselrommet. Dersom dette skjer, løsne kapselen ved å slå forsiktig på bunnen av inhalatoren. Inhalere legemiddelet igjen ved å gjenta trinn 3a til 3c.

Hva skal jeg gjøre dersom det er pulver igjen i kapselen?

Du har ikke fått nok av legemidlet ditt. Lukk inhalatoren og gjenta trinn 3a til 3c.

Jeg hostet etter inhalering, gjør dette noe?

Dette kan skje. Så lenge kapselen er tom, har du fått nok av legemidlet ditt.

Jeg kjente små biter av kapselen på tungen min, gjør dette noe?

Dette kan skje. Det er ikke skadelig. Sannsynligheten for at kapselen brytes ned i små biter vil øke dersom kapselen stikkes hull på mer enn én gang.

Rengjøring av inhalatoren

Tørk munnstykket på inn- og utsiden med en ren, tørr klut som ikke loer for å fjerne rester av pulver. Hold inhalatoren tørr. Vask aldri inhalatoren med vann.

Kast inhalatoren etter bruk

Hver inhalator skal kastes etter at alle kapslene er brukt. Spør på apoteket hvordan legemidler og inhalatorer, som ikke lenger er i bruk, skal kastes.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/593/001-005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. november 2009

Dato for siste fornyelse: 18. september 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 300 mikrogram inhalasjonspulver, harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder indakaterol maleat tilsvarende 300 mikrogram indakaterol.

Den avgitte dosen som forlater munnstykket på inhalatoren er indakaterol maleat tilsvarende 240 mikrogram indakaterol.


Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 24,6 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, hard kapsel

Transparente (ufargede) kapsler inneholdende et hvitt pulver, med "IDL 300" trykt i blått over en blå linje og firmalogo () trykt i blått under den blå linjen.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Onbrez Breezhaler er indisert som bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling av luftveisobstruksjon hos voksne pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er inhalasjon av innholdet i én 150 mikrogram kapsel én gang daglig ved bruk av Onbrez Breezhaler inhalatoren. Dosen bør kun økes etter rådføring med lege.

Inhalasjon av innholdet i én 300 mikrogram kapsel én gang daglig ved bruk av Onbrez Breezhaler inhalatoren har vist å gi ytterligere klinisk nytte med hensyn til kortpustethet, særlig hos pasienter med alvorlig KOLS. Maksimal dose er 300 mikrogram én gang daglig.

Onbrez Breezhaler bør tas på samme tidspunkt på dagen, hver dag.

Dersom en dose glemmes bør neste dose tas til vanlig tid neste dag.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Maksimal plasmakonsentrasjon og total systemisk eksponering øker med alderen, men dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det er ingen data tilgjengelig for bruk av Onbrez Breezhaler hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pediatriisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Onbrez Breezhaler i den pediatriiske populasjonen (under 18 år).

Administrasjonsmåte

Kun til inhalasjon. Onbrez Breezhaler kapsler må ikke svelges.

Kapslene må kun tas ut av blisteren umiddelbart før bruk.

Kapslene må kun administreres ved bruk av Onbrez Breezhaler inhalatoren (se pkt. 6.6). Onbrez Breezhaler inhalatoren som følger med hver ny utlevering skal benyttes.

Pasienter skal instrueres i hvordan legemidlet administreres riktig. Man bør spørre pasienter som ikke opplever forbedret pust om de svelger legemidlet isteden for å inhalere det.

For instruksjoner vedrørende bruk av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Astma

Onbrez Breezhaler er en langtidsvirkende beta₂-adrenerg agonist som kun er indisert for KOLS og skal ikke brukes ved astma fordi det mangler langtidsdata på utfallet ved bruk hos astmapasienter.

Langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister kan øke risikoen for alvorlige astmarelaterte bivirkninger, inkludert astmarelatert død, når det brukes som behandling for astma.

Hypersensitivitet

Akutte hypersensitivitetsreaksjoner etter bruk av Onbrez Breezhaler har vært rapportert. Hvis tegn på allergiske reaksjoner (spesielt vanskeligheter med å puste eller svelge, hevelse i tunge, lepper og ansikt, urtikaria, hudutslett) oppstår, bør Onbrez Breezhaler seponeres umiddelbart og alternativ behandling startes.

Paradoksall bronkospasme

Som for annen inhalasjonsbehandling kan bruk av Onbrez Breezhaler medføre paradoksall bronkospasme som kan være livstruende. Dersom paradoksall bronkospasme oppstår skal Onbrez Breezhaler seponeres umiddelbart og erstattes med alternativ behandling.

Forverring av sykdommen

Onbrez Breezhaler er ikke indisert for behandling av akutte episoder med bronkospasme, f.eks. som anfallsmedisin. Dersom det skjer en forverring av KOLS under behandling med Onbrez Breezhaler

bør det gjøres en ny vurdering av pasienten og behandlingsregimet for KOLS. En økning av den daglige dosen Onbrez Breezhaler utover maksimaldosen på 300 mikrogram er ikke hensiktsmessig.

Systemiske effekter

Selv om det vanligvis ikke sees noen klinisk relevant effekt på det kardiovaskulære systemet etter administrasjon av Onbrez Breezhaler ved anbefalte doser bør indakaterol, som andre beta₂-adrenerge agonister, brukes med forsiktighet hos pasienter med kardiovaskulære sykdommer (koronararteriesykdom, akutt hjerteinfarkt, hjertearytmier, hypertensjon), hos pasienter med konvulsive sykdommer eller tyreotoksikose og hos pasienter som er uvanlig følsomme overfor beta₂-adrenerge agonister.

Kardiovaskulære effekter

Som andre beta₂-adrenerge agonister kan indakaterol gi en klinisk signifikant kardiovaskulær effekt hos noen pasienter målt ved økt puls, blodtrykk og/eller symptomer. Hvis slike effekter forekommer kan seponering være nødvendig. I tillegg har det vært rapportert at beta-adrenerge agonister medfører endringer i elektrokardiogram (EKG) som utflating av T-bølgen, forlengelse av QT_c-intervallet og senkning av ST-segmentet. Den kliniske signifikansen av disse observasjonene er imidlertid ikke kjent. Langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister som Onbrez Breezhaler bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent eller mistenkt forlenget QT-intervall eller som behandles med legemidler som påvirker QT-intervallet.

Klinisk relevante effekter av forlengelse av QT_c-intervall har ikke blitt observert i kliniske studier med Onbrez Breezhaler ved anbefalte terapeutiske doser (se pkt. 5.1).

Hypokalemi

Beta₂-adrenerge agonister kan medføre signifikant hypokalemi hos noen pasienter og kan potensielt gi uønskede kardiovaskulære effekter. Reduksjon av serum kalium er vanligvis forbigående og tilskudd er vanligvis ikke nødvendig. Hos pasienter med alvorlig KOLS kan hypokalemi potensielt forverres av hypoksi og samtidig behandling med andre legemidler (se pkt. 4.5) og kan øke sannsynligheten for hjertearytmier.

Hyperglykemi

Inhalasjon av høye doser beta₂-adrenerge agonister kan medføre en økning av glukose i plasma. Etter initiering av behandling med Onbrez Breezhaler bør glukose i plasma monitoreres mer nøye hos pasienter med diabetes.

I kliniske studier var klinisk merkbare endringer i blodglukose generelt mer hyppig, 1-2 %, hos pasienter behandlet med anbefalte doser Onbrez Breezhaler sammenlignet med placebo. Onbrez Breezhaler har ikke blitt undersøkt hos pasienter med diabetes mellitus som ikke er godt kontrollert.

Hjelpestoffer

Kapslene inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sympatomimetiske legemidler

Samtidig administrasjon av andre sympatomimetiske legemidler (alene eller som del av kombinasjonsbehandling) kan potensielt forverre bivirkningene av Onbrez Breezhaler.

Onbrez Breezhaler bør ikke brukes sammen med andre langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister eller legemidler som inneholder langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister.

Hypokalemisk behandling

Samtidig hypokalemisk behandling med metylxantinderivater, steroider eller ikke-kaliumsparende diuretika kan potensierte den mulige hypokalemiske effekten av beta₂-adrenerge agonister og forsiktighet er derfor påkrevd (se pkt. 4.4).

Adrenerge betablokkere

Adrenerge betablokkere og beta₂-adrenerge agonister kan svekke eller antagonisere effekten av hverandre når de blir gitt samtidig. Indakaterol bør derfor ikke gis sammen med adrenerge betablokkere (inkludert øyedråper) med mindre det ikke er mulig å unngå. Hvis det er nødvendig bør kardioselektive adrenerge betablokkere foretrekkes, men de skal gis med forsiktighet.

Metabolske og transportørbaserte interaksjoner

Hemming av faktorer som er viktige for utskillelse av indakaterol, CYP3A4 og P-glykoprotein (P-gp) øker systemisk eksponering av indakaterol opp til to ganger. Man har sikkerhetserfaringen med Onbrez Breezhaler behandling i kliniske studier av opp til ett års varighet med doser opp til to ganger maksimal anbefalt terapeutisk dose, den økte eksponeringen forårsaket av interaksjoner medfører derfor ingen nye bekymringer vedrørende sikkerhet.

Indakaterol har ikke vist å forårsake interaksjoner med legemidler administrert samtidig. *In vitro* undersøkelser har indikert at indakaterol har ubetydelig potensiale til å forårsake metabolske interaksjoner med legemidler ved det systemiske eksponeringsnivået som oppnås ved klinisk bruk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av indakaterol hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet ved klinisk relevant eksponering (se pkt. 5.3) I likhet med andre beta₂-adrenerge agonister kan indakaterol hemme fødsel på grunn av relakserende effekt på glatt muskulatur i livmoren. Onbrez Breezhaler bør kun brukes under graviditet dersom forventet nytte oppveier for mulig risiko.

Amming

Det er ikke kjent om indakaterol/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av indakaterol/metabolitter i melk (se pkt. 5.3). En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Onbrez Breezhaler skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Redusert drektighetsrate er observert hos rotter. Det er imidlertid vurdert som lite sannsynlig at indakaterol vil påvirke fertiliteten hos mennesker etter inhalasjon av maksimal anbefalt dose (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Onbrez Breezhaler har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene ved anbefalte doser var nasofaryngitt (14,3 %), infeksjon i øvre luftveier (14,2 %), hoste (8,2 %), hodepine (3,7 %) og muskelspasmer (3,5%). Disse var i all hovedsak milde eller moderate og ble mindre hyppige hvis behandlingen fortsatte.

Ved anbefalte doser viser bivirkningsprofilen til Onbrez Breezhaler hos pasienter med KOLS ikke klinisk signifikante systemiske effekter av beta₂-adrenerg stimulering. Gjennomsnittlige endringer i hjerterytme var mindre enn ett slag per minutt. Takykardi var sjeldent og ble rapportert med en hyppighet tilsvarende placebobehandling. Relevante forlengelser av QT_{cF} var ikke mulig å måle sammenlignet med placebo. Frekvensen av merkbare QT_{cF} intervaller [f.eks. >450 ms (menn) og >470 ms (kvinner)] og rapporter på hypokalemi var tilsvarende placebo. Gjennomsnitt av maksimale endringer i blodglukose var tilsvarende for Onbrez Breezhaler og placebo.

Sammendrag av bivirkninger i tabellformat

Fase III klinisk utviklingsprogram for Onbrez Breezhaler inkluderte pasienter med den kliniske diagnosen moderat til alvorlig KOLS. 4764 pasienter ble eksponert for indakaterol i opp til ett år med doser opp til to ganger maksimal anbefalt dose. Av disse pasientene ble 2611 behandlet med 150 mikrogram én gang daglig og 1157 behandlet med 300 mikrogram én gang daglig. Ca. 41 % av pasientene hadde alvorlig KOLS. Pasientenes gjennomsnittsalder var 64 år og 48 % av pasientene var 65 år eller eldre. Hovedandelen var kaukasere (80 %).

Bivirkninger i Tabell 1 er listet opp etter MedDRA organklassesystem i KOLS sikkerhetsdatabasen. Innen hver organklasse er bivirkningene rangert etter synkende frekvens. Følgende frekvensinndeling er brukt: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Bivirkninger

Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Nasofaryngitt	Svært vanlige
Infeksjon i øvre luftveier	Svært vanlige
Sinusitt	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	
Hypersensitivitet ¹	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Diabetes mellitus og hyperglykemi	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	
Hodepine	Vanlige
Svimmelhet	Vanlige
Parestesi	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	
Iskemisk hjertesykdom	Vanlige
Hjertebank	Vanlige
Atrieflimmer	Mindre vanlige
Takykardi	Mindre vanlige

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Hoste	Vanlige
Oropharyngeal smerte inkludert halsirritasjon	Vanlige
Rhinoré	Vanlige
Paradoksal bronkospasme	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	
Kløe/utslett	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Muskelspasmer	Vanlige
Muskel-skjelett-smerter	Vanlige
Myalgi	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Brystsmerter	Vanlige
Perifert ødem	Vanlige

¹ Rapporter på hypersensitivitet assosiert med bruk av Onbrez Breezhaler har blitt mottatt etter markedsføringstillatelse. Disse ble rapportert spontant fra en populasjon med usikker størrelse, og det er derfor ikke alltid mulig å beregne frekvensen eller etablere en årsakssammenheng med eksponering for legemidlet. Frekvensen ble derfor beregnet ut fra erfaring fra kliniske studier.

Ved 600 mikrogram en gang daglig var sikkerhetsprofilen til Onbrez Breezhaler generelt tilsvarende den ved anbefalte doser. En annen bivirkning som ble sett var tremor (vanlig).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I fase III kliniske studier observerte helsepersonell at gjennomsnittlig 17-20 % av pasientene i løpet av studiebesøket opplevde en sporadisk hoste som vanligvis kom innen 15 sekunder etter inhalasjon og varte i 5 sekunder (ca. 10 sekunder hos røykere). Dette ble observert med en høyere frekvens hos kvinner sammenlignet med menn, og høyere frekvens hos røykere sammenlignet med tidligere røykere. Denne hosten etter inhalasjon medførte ikke at noen pasienter avsluttet studien ved behandling med anbefalte doser (hoste er et symptom ved KOLS og kun 8,2 % av pasientene rapporterte hoste som en bivirkning). Det er ikke vist at hoste etter inhalasjon er forbundet med bronkospasme, eksaserbasjoner, forverring av sykdommen eller tap av effekt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Hos pasienter med KOLS var enkeltdoser på 10 ganger maksimalt anbefalt terapeutisk dose forbundet med en moderat økning i puls, systolisk blodtrykk og QT_c-intervall.

Det er sannsynlig at en overdose indakaterol kan gi unormalt kraftige effekter typisk for beta₂-adrenerge stimulerende midler, f.eks. takykardi, tremor, palpitasjoner, hodepine, kvalme, oppkast, søvnighet, ventrikulære arytmier, metabolsk acidose, hypokalemi og hyperglykemi.

Støttende og symptomatisk behandling er indisert. I alvorlige tilfeller bør pasienter legges inn på sykehus. Bruk av kardioselektive betablokkere kan vurderes, men kun under tilsyn av en lege og med stor forsiktighet siden bruk av betablokkere kan medføre bronkospasme.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom, selektive beta₂-agonister, ATC-kode: R03A C18

Virkningsmekanisme

Farmakologiske effekter av beta₂-adrenoceptor agonister kan, i det minste delvis, tilskrives stimulering av intracellulær adenylyl cyclase. Dette enzymet katalyserer omdannelse av adenosintrifosfat (ATP) til syklisk-3', 5'-adenosinmonofosfat (syklisk monofosfat). Økte nivåer av syklisk AMP medfører relaksering av bronkial glatt muskulatur. *In vitro* studier har vist at indakaterol, en langtidsvirkende beta₂-adrenerg agonist, har mer enn 24 ganger større agonistaktivitet på beta₂-reseptorer sammenlignet med beta₁-reseptorer og 20 ganger større agonistaktivitet sammenlignet med beta₃-reseptorer.

Ved inhalasjon virker indakaterol lokalt i lungene som en bronkodilatator. Indakaterol er en partiell agonist på den humane beta₂-adrenerge reseptoren ved nanomolar potens. I isolerte humane bronkier har indakaterol en hurtig innsettende og langvarig virkning.

Selv om beta₂-reseptorer er de dominerende adrenerge reseptorene i bronkial glatt muskulatur og beta₁-reseptorer er de dominerende reseptorene i menneskehjertet er det også beta₂-adrenerge reseptorer i menneskehjertet. Disse utgjør 10-50 % av det totale antallet adrenerge reseptorer. Den eksakte funksjonen til beta₂-adrenerge reseptorer i hjertet er ukjent, men deres tilstedeværelse gir en mulighet for at selv veldig selektive beta₂-adrenerge agonister kan ha effekter på hjertet.

Farmakodynamiske effekter

Onbrez Breezhaler gitt én gang daglig i doser på 150 og 300 mikrogram ga en klinisk signifikant bedring av lungefunksjonen (målt som forsert ekspiratorisk volum over ett sekund FEV₁) i 24 timer i en rekke klinisk farmakodynamiske- og effektstudier. Det var en hurtig innsettende effekt, innen 5 minutter etter inhalasjon med en økning i FEV₁ i forhold til baseline på 110-160 ml. Dette er sammenlignbart med effekten til den hurtigvirkende beta₂-agonisten salbutamol 200 mikrogram og statistisk signifikant hurtigere enn salmeterol/fluticason 50/500 mikrogram. Gjennomsnittlige maksimale forbedringer av FEV₁ i forhold til baseline var 250-330 ml ved steady state.

Den bronkodilaterende effekten var ikke avhengig av tidspunktet for dosering, morgen eller kveld.

Det ble vist at Onbrez Breezhaler reduserte hyperinflasjon av lungene, og dette medførte økt innåndingskapasitet ved trening og hvile sammenlignet med placebo.

Effekter på hjertets elektrofysiologi

En dobbeltblind placebo- og aktiv (moxifloxacin)-kontrollert studie av 2 ukers varighet med 404 friske frivillige viste maksimal gjennomsnittlig (90 % konfidensintervall) forlengelse av QT_cF intervallet (i millisekunder) på 2,66 (0,55, 4,77) 2,98 (1,02, 4,93) og 3,34 (0,86, 5,82) etter gjentatte doser med henholdsvis 150 mikrogram, 300 mikrogram og 600 mikrogram. Det er derfor ingen bekymring for pro-arytmisk potensiale relatert til forlengelse av QT-intervallet ved anbefalte terapeutiske doser eller ved to ganger maksimalt anbefalt dose. Det var ingen bevis for en sammenheng mellom konsentrasjon og delta QT_c i doseintervallet som ble testet.

Som vist i en 26 uker, dobbeltblind, placebokontrollert fase III studie med 605 KOLS-pasienter var det ingen klinisk relevant forskjell i utvikling av arrytmiske hendelser hos pasienter som fikk anbefalt dose av Onbrez Breezhaler og de pasientene som fikk placebo eller behandling med tiotropium. Dette ble monitorert over 24 timer ved baseline og opp til 3 ganger i løpet av den 26 uker lange behandlingsperioden.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det kliniske utviklingsprogrammet inkluderte en 12 uker, to 6 måneder (en som ble utvidet til ett år for å vurdere sikkerhet og tolerabilitet) og en ettårig randomisert kontrollert studie hos pasienter med den kliniske diagnosen KOLS. Disse studiene inkluderte mål av lungefunksjon og helseutfall som dyspné, eksaserbasjoner og helserelatert livskvalitet.

Lungefunksjon

Onbrez Breezhaler gitt én gang daglig i doser på 150 mikrogram og 300 mikrogram viste klinisk betydningsfulle forbedringer i lungefunksjon. Etter 12 uker viste 150 mikrogram dosen en 130-180 ml økning sammenlignet med placebo ($p < 0,001$) og 60 ml økning sammenlignet med salmeterol 50 mikrogram gitt to ganger daglig ($p < 0,001$) for det primære endepunktet (24 timer FEV₁). Dosen på 300 mikrogram resulterte i en 170-180 ml økning sammenlignet med placebo ($p < 0,001$) og en 100 ml økning sammenlignet med formoterol 12 mikrogram to ganger daglig ($p < 0,001$). Begge dosene medførte en økning på 40-50 ml i forhold til åpen tiotropium 18 mikrogram gitt én gang daglig (150 mikrogram, $p = 0,004$; 300 mikrogram, $p = 0,01$). Den 24 timer bronkodilaterende effekten av Onbrez Breezhaler vedvarte fra første dose og gjennom en ett års behandlingsperiode uten tegn til tap av effekt (taktyfylaksi).

Symptomatisk utbytte

Begge dosene viste en statistisk signifikant bedring av symptomer sammenlignet med placebo for dyspné og helsestatus (vurdert ved henholdsvis 'Transitional Dyspnoea Index' [TDI] og St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Størrelsen på responsen var generelt større enn den sett med aktive komparatorer (Tabell 2). I tillegg trengte pasienter behandlet med Onbrez Breezhaler signifikant mindre anfallsmedisin, hadde flere dager der det ikke var behov for anfallsmedisin sammenlignet med placebo og hadde signifikant økt prosentandel dager der de ikke hadde noen symptomer i løpet av dagen.

Sammenslåtte (pooled) effektanalyser av 6 måneders behandling viste at hyppigheten av KOLS eksaserbasjoner var statistisk signifikant lavere enn hyppigheten for placebo. Hyppighetsforholdet sammenlignet med placebo var 0,68 (95 % KI [0,47, 0,98]; p -verdi 0,036) og 0,74 (95 % KI [0,56, 0,96]; p -verdi 0,026) for henholdsvis 150 mikrogram og 300 mikrogram

Det er begrenset erfaring fra individer av afrikansk avstamning.

Tabell 2 Symptombedring etter 6 måneders behandling

Behandling Dose (mikrogram)	Indakaterol 150 én gang daglig	Indakaterol 300 én gang daglig	Tiotropium 18 én gang daglig	Salmeterol 50 to ganger daglig	Formoterol 12 to ganger daglig	Placebo
Prosentandel av pasienter som oppnådde MCID TDI [†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Prosentandel av pasienter som oppnådde MCID SGRQ [†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Reduksjon i puff/dag av anfallsmedisin sammenlignet med baseline	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	i/v	0,3 ^a 0,4 ^b
Prosentandel dager uten bruk av anfallsmedisin	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	i/v	42 ^a 42 ^b

Studiedesign med ^a: indakaterol 150 mikrogram, salmeterol og placebo; ^b: indakaterol 150 og 300 mikrogram, tiotropium og placebo; ^c: indakaterol 300 mikrogram, formoterol og placebo
[†] MCID = minimal clinically important difference (≥ 1 poeng endring i TDI, ≥ 4 poeng endring i SGRQ)

i/v= ikke vurdert ved 6 måneder

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Onbrez Breezhaler i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Indakaterol er et kiralt molekyl med R-konfigurasjon.

Farmakokinetiske data kommer fra en rekke kliniske studier, fra friske frivillige og fra KOLS-pasienter.

Absorpsjon

Median tid for å nå maksimal serumkonsentrasjon av indakaterol var ca. 15 minutter etter en enkelt eller gjentatte inhalerte doser. Systemisk eksponering av indakaterol økte proporsjonalt med økende dose (150 mikrogram til 600 mikrogram). Absolutt biotilgjengelighet av indakaterol etter en inhalert dose var i gjennomsnitt 43 % til 45 %. Systemisk eksponering er resultat av både pulmonær og gastrointestinal absorpsjon. Ca. 75 % av systemisk eksponering var fra pulmonær absorpsjon og ca. 25 % fra gastrointestinal absorpsjon.

Serumkonsentrasjon av indakaterol økte med gjentatt dosering én gang daglig. Steady state ble oppnådd innen 12 til 14 dager. Gjennomsnittlig akkumuleringsratio for indakaterol f.eks. AUC over 24 timers doseringsintervall ved dag 14 sammenlignet med dag 1 var i området 2,9 til 3,5 for doser mellom 150 mikrogram og 600 mikrogram inhalert én gang daglig.

Distribusjon

Etter intravenøs infusjon var indakaterols distribusjonsvolum 2557 liter i den terminale eliminasjonsfasen noe som indikerer en omfattende distribusjon. *In vitro* var human serum og plasmaproteinbinding henholdsvis 94,1-95,3 % og 95,1-96,2 %.

Biotransformasjon

Etter oral administrasjon av radiomerket indakaterol i en ADME (absorpsjon, distribusjon, metabolisme, utskillelse) studie hos mennesker, var uendret indakaterol hovedkomponenten i serum og utgjorde omtrent en tredel av total legemiddelrelatert AUC over 24 timer. Et hydroksylert derivat var metabolitten det var mest av i serum. Fenoliske O-glukuronider av indakaterol og hydroksylert indakaterol var også metabolitter det var mye av. En diastereomer av det hydroksylerte derivatet, et N-glukuronid av indakaterol og C- og N-dealkylerte produkter var metabolitter som også ble identifisert.

In vitro undersøkelser indikerte at UGT1A1 er den eneste UGT isoformen som metaboliserte indakaterol til det fenoliske O-glukuronidet. De oksidative metabolittene ble funnet i inkubasjoner med rekombinant CYP1A1, CYP2D6, og CYP3A4. CYP3A4 er isoenzymet hovedsakelig ansvarlig for hydroksylering av indakaterol. *In vitro* undersøkelser indikerte videre at indakaterol er et substrat med lav affinitet for efflukspumpen P-gp.

Eliminasjon

I kliniske studier der det ble samlet inn urinprøver var mengden indakaterol utskilt uendret i urinen generelt lavere enn 2 % av dosen. Renal clearance av indakaterol var i gjennomsnitt mellom 0,46 og 1,20 liter/time. Sammenlignet med clearance av indakaterol via serum som er 23,3 liter/time er det tydelig at renal clearance spiller en mindre rolle (ca. 2 til 5 % av systemisk clearance) i eliminering av systemisk tilgjengelig indakaterol.

I en human ADME-studie der indakaterol ble gitt oralt dominerte fekal utskillelse over renal. Indakaterol ble utskilt i human fæces primært som uendret modersubstans (54 % av dosen), og i mindre grad som hydroksylerte indakaterolmetabolitter (23 % av dosen). Massebalansen var komplett ved at ≥ 90 % ble gjenfunnet i ekskretorer.

Serumkonsentrasjoner av indakaterol ble redusert på en fler-fasisk måte med en gjennomsnittlig terminal halveringstid i området fra 45,5 til 126 timer. Den effektive halveringstiden beregnet ut fra akkumulering av indakaterol etter gjentatt dosering var i området fra 40 til 52 timer som stemmer overens med den observerte tiden til "steady state" på ca. 12-14 dager.

Spesielle populasjoner

En populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at alder (voksne opp til 88 år), kjønn, vekt (32-168 kg) eller rase ikke har klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til indakaterol. Det ble ikke antydning av noen forskjell mellom ulike etniske undergrupper i denne populasjonen.

Pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon viste ingen relevant endring i C_{max} eller AUC for indakaterol. Proteinbinding var heller ikke forskjellig hos individer med mild og moderat nedsatt leverfunksjon og de friske kontrollene. Studier hos individer med alvorlig nedsatt leverfunksjon ble ikke utført.

Fordi bidraget fra renal utskillelse er så lite sammenlignet med den totale utskillelsen er det ikke utført studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Effekter på det kardiovaskulære systemet som kan tilskrives indakaterols beta₂-agonistiske egenskaper inkluderte takykardi, arytmier og myokardielle lesjoner hos hunder. Mild irritasjon i nesehulen og larynx ble sett hos gnagere. Alle disse funnene forekom ved eksponering tilstrekkelig over det som er forventet hos mennesker.

Selv om indakaterol ikke påvirket generell reproduksjon i en fertilitetsstudie hos rotter ble det observert et redusert antall drektige F₁ avkom i en peri- og post-utviklingsstudie hos rotter ved eksponering 14-ganger høyere enn hos mennesker behandlet med Onbrez Breezhaler. Indakaterol var ikke embryotoksisk eller teratogent hos rotter eller kaniner.

Genotoksisitetsstudier viste ikke mutagent eller klastogent potensiale. Karsinogenitet ble vurdert i en to-årig studie hos rotter og en seks måneders studie hos transgene mus. Økt insidens av benign ovarieleiomyoma og fokal hyperplasi av glatt muskulatur i ovariene hos rotter stemte med tilsvarende funn rapportert for andre beta₂-adrenerge agonister. Ingen tegn på karsinogenitet ble sett hos mus. Systemisk eksponering (AUC) hos rotter og mus ved det nivået der det ikke ble observert bivirkninger var henholdsvis minst 7 og 49 ganger høyere enn hos mennesker behandlet med Onbrez Breezhaler én gang daglig med en dose på 300 mikrogram.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Laktosemonohydrat

Kapselskall

Gelatin (kapselskall)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet og tas kun ut rett før bruk.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Onbrez Breezhaler er en enkeltdose inhalator. Inhalatoren og beskyttelseshetten er laget av akrylonitril-butadien-styren, knappene som trykkes på er laget av metylmetakrylate-akrylonitril-butadien-styren. Nåler og fjærer er laget av rustfritt stål.

PA/Alu/PVC - Alu blister som inneholder 10 harde kapsler.

Pakning som inneholder 10 kapsler og en Onbrez Breezhaler inhalator.

Pakning som inneholder 30 kapsler og en Onbrez Breezhaler inhalator.

Multipakning som inneholder 2 pakninger (hver inneholder 30 kapsler og 1 inhalator).
 Multipakning som inneholder 3 pakninger (hver inneholder 30 kapsler og 1 inhalator).
 Multipakning som inneholder 30 pakninger (hver inneholder 10 kapsler og 1 inhalator).

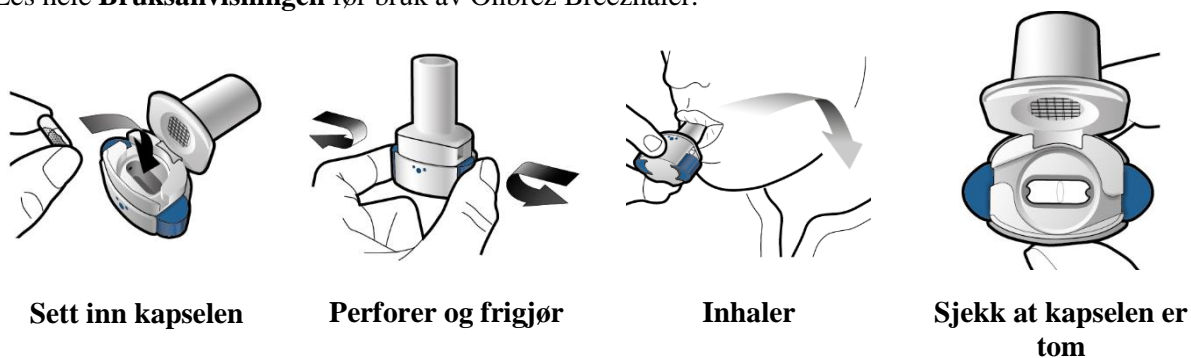
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

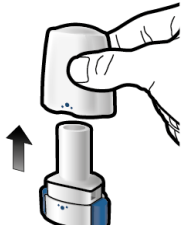
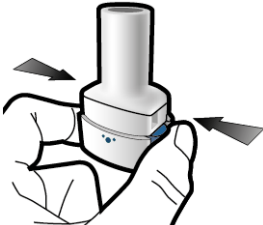

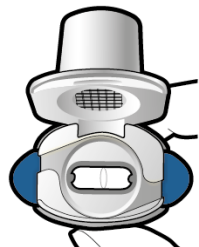
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

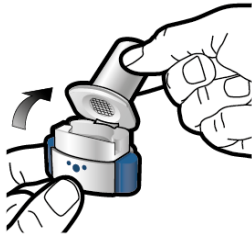
Hver inhalator bør kastes etterat alle kapslene i pakningen har blitt brukt.

Instruksjoner for håndtering og bruk

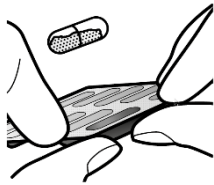
Les hele **Bruksanvisningen** før bruk av Onbrez Breezhaler.



1	2	3	Sjekk
			
<p>Trinn 1a: Ta av beskyttelseshetten</p>	<p>Trinn 2a: Stikk hull på kapselen én gang Hold inhalatoren loddrett. Stikk hull på kapselen ved å trykke hardt på begge sideknappene samtidig.</p>	<p>Trinn 3a: Pust ut fullstendig Ikke blås inn i inhalatoren.</p>	<p>Sjekk at kapselen er tom Åpne inhalatoren og se om det er noe pulver igjen i kapselen.</p>

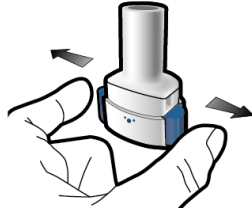


Trinn 1b:
Åpne inhalatoren

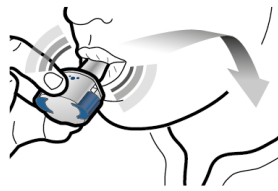


Trinn 1c:
Ta ut kapsel fra blister
Ta ut én kapsel fra blisteret.
Ikke svelg kapselen.

Du skal høre en lyd når det stikkes hull på kapselen.
Stikk hull på kapselen kun én gang.



Trinn 2b:
Slipp sideknappene

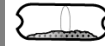


Trinn 3b:
Inhale legemidlet
Hold inhalatoren som vist på bildet.
Ta munnstykket i munnen og lukk leppene tett rundt det.
Ikke trykk på sideknappene.
Pust inn hurtig og så dypt du kan.
Under inhalering skal du høre en surrende lyd.
Det kan hende du smaker legemiddelet når du inhalerer.

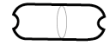


Trinn 3c:
Hold pusten
Hold pusten i opptil 5 sekunder.

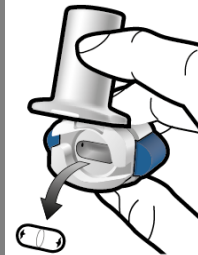
Dersom det er pulver igjen i kapselen:
Lukk inhalatoren.
Gjenta trinn 3a til 3c.



Gjenværende pulver



Tom



Fjern tom kapsel
Kast den tomme kapselen sammen med husholdningsavfallet.

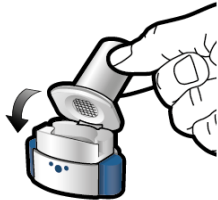
Lukk inhalatoren og sett på beskyttelsehetten.



Trinn 1d:

Innsetting av kapsel

Legg aldri en kapsel direkte inn i munnstykket.



Trinn 1e:

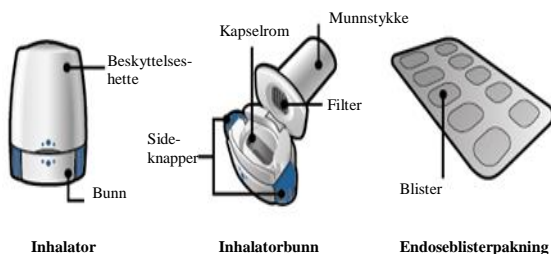
Lukk inhalatoren

Viktig informasjon

- **Onbrez Breezhaler** kapsler må alltid oppbevares i blisterpakningen og skal kun fjernes rett før bruk.
- Ikke svelg kapselen.
- Ikke bruk **Onbrez Breezhaler** kapsler sammen med andre inhalatorer
- Ikke bruk **Onbrez Breezhaler** inhalatoren til å ta andre legemidler som er kapsler.
- Legg aldri kapselen inn i munnen din eller i munnstykket på inhalatoren.
- Ikke trykk på sideknappene mer enn én gang.
- Ikke blås inn i munnstykket.
- Ikke trykk sideknappene samtidig som du inhalerer gjennom munnstykket.
- Ikke håndter kapslene med våte hender.
- Vask aldri inhalatoren med vann.

Onbrez Breezhaler inhalator-pakning inneholder:

- Én Onbrez Breezhaler inhalator
- En eller flere endoseblisterpakninger, hver inneholder enten 6 eller 10 Onbrez Breezhaler kapsler som skal brukes i inhalatoren



Ofte stilte spørsmål

Hvorfor laget ikke inhalatoren lyd når jeg inhalerte?

Kapselen kan sitte fast i kapselrommet. Dersom dette skjer, løsne kapselen ved å slå forsiktig på bunnen av inhalatoren. Inhalere legemiddelet igjen ved å gjenta trinn 3a til 3c.

Hva skal jeg gjøre dersom det er pulver igjen i kapselen?

Du har ikke fått nok av legemidlet ditt. Lukk inhalatoren og gjenta trinn 3a til 3c.

Jeg hostet etter inhalering, gjør dette noe?

Dette kan skje. Så lenge kapselen er tom, har du fått nok av legemidlet ditt.

Jeg kjente små biter av kapselen på tungen min, gjør dette noe?

Dette kan skje. Det er ikke skadelig. Sannsynligheten for at kapselen brytes ned i små biter vil øke dersom kapselen stikkes hull på mer enn én gang.

Rengjøring av inhalatoren

Tørk munnstykket på inn- og utsiden med en ren, tørr klut som ikke loer for å fjerne rester av pulver. Hold inhalatoren tørr. Vask aldri inhalatoren med vann.

Kast inhalatoren etter bruk

Hver inhalator skal kastes etter at alle kapslene er brukt. Spør på apoteket hvordan legemidler og inhalatorer, som ikke lenger er i bruk, skal kastes.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/593/006-010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. november 2009

Dato for siste fornyelse: 18. september 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringsystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR ENKELTPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 150 mikrog inhalasjonspulver, harde kapsler
indakaterol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder indakaterol maleat tilsvarende 150 mikrogram indakaterol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon) og gelatin.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, harde kapsler

10 kapsler + 1 inhalator

30 kapsler + 1 inhalator

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kapslene må ikke svelges.
Brukes kun med vedlagte inhalator.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til inhalasjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

Kapslene oppbevares i originalblister for å beskytte mot fuktighet og tas ut umiddelbart før bruk.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/593/001

10 kapsler + 1 inhalator

EU/1/09/593/002

30 kapsler + 1 inhalator

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Onbrez Breezhaler 150

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 150 mikrog inhalasjonspulver, harde kapsler
indakaterol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder indakaterol maleat tilsvarende 150 mikrogram indakaterol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon) og gelatin.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, harde kapsler

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

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

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kapslene må ikke svelges.

Brukes kun med vedlagte inhalator.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til inhalasjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

Kapslene oppbevares i originalblister for å beskytte mot fuktighet og tas ut umiddelbart før bruk.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Onbrez Breezhaler 150

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

INNERPAKNINGER I MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 150 mikrog inhalasjonspulver, harde kapsler
indakaterol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder indakaterol maleat tilsvarende 150 mikrogram indakaterol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon) og gelatin.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, harde kapsler

10 kapsler og 1 inhalator. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

30 kapsler og 1 inhalator. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kapslene må ikke svelges.
Brukes kun med vedlagt inhalator.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til inhalasjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

Kapslene oppbevares i originalblister for å beskytte mot fuktighet og tas ut umiddelbart før bruk.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Onbrez Breezhaler 150

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**INNSIDEN AV LOKKET PÅ YTTERKARTONGEN ENHETSPAKNINGENE OG
INNERPAKNINGENE AV MULTIPAKNINGER**

1. ANNET

- 1 Sett inn kapselen
- 2 Perforer og frigjør
- 3 Inhaler
- Sjekk Sjekk at kapselen er tom

Les pakningsvedlegget før bruk.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 150 mikrog inhalasjonspulver, harde kapsler
indakaterol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Kun til inhalasjon. Må ikke svelges.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR ENKELTPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 300 mikrog inhalasjonspulver, harde kapsler
indakaterol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder indakaterol maleat tilsvarende 300 mikrogram indakaterol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon) og gelatin.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, harde kapsler

10 kapsler + 1 inhalator

30 kapsler + 1 inhalator

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kapslene må ikke svelges.
Brukes kun med vedlagte inhalator.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til inhalasjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

Kapslene oppbevares i originalblister for å beskytte mot fuktighet og tas ut umiddelbart før bruk.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/593/006

10 kapsler + 1 inhalator

EU/1/09/593/007

30 kapsler + 1 inhalator

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Onbrez Breezhaler 300

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 300 mikrog inhalasjonspulver, harde kapsler
indakaterol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder indakaterol maleat tilsvarende 300 mikrogram indakaterol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon) og gelatin.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, harde kapsler

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

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

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kapslene må ikke svelges.

Brukes kun med vedlagte inhalator.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til inhalasjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

Kapslene oppbevares i originalblister for å beskytte mot fuktighet og tas ut umiddelbart før bruk.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Onbrez Breezhaler 300

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

INNERPAKNINGER I MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 300 mikrog inhalasjonspulver, harde kapsler
indakaterol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder indakaterol maleat tilsvarende 300 mikrogram indakaterol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon) og gelatin.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, harde kapsler

10 kapsler og 1 inhalator. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

30 kapsler og 1 inhalator. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kapslene må ikke svelges.
Brukes kun med vedlagt inhalator.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til inhalasjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

Kapslene oppbevares i originalblister for å beskytte mot fuktighet og tas ut umiddelbart før bruk.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Onbrez Breezhaler 300

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**INNSIDEN AV LOKKET PÅ YTTERKARTONGEN ENHETSPAKNINGENE OG
INNERPAKNINGENE AV MULTIPAKNINGER**

1. ANNET

- 1 Sett inn kapselen
- 2 Perforer og frigjør
- 3 Inhaler
- Sjekk Sjekk at kapselen er tom

Les pakningsvedlegget før bruk.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 300 mikrog inhalasjonspulver, harde kapsler
indakaterol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Kun til inhalasjon. Må ikke svelges.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Onbrez Breezhaler 150 mikrogram inhalasjonspulver, harde kapsler Onbrez Breezhaler 300 mikrogram inhalasjonspulver, harde kapsler indakaterol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Onbrez Breezhaler er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Onbrez Breezhaler
3. Hvordan du bruker Onbrez Breezhaler
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Onbrez Breezhaler
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Onbrez Breezhaler er og hva det brukes mot

Hva Onbrez Breezhaler er

Onbrez Breezhaler inneholder virkestoffet indakaterol som tilhører en gruppe legemidler kalt bronkodilatorer. Når du inhalerer den, slapper musklene i de små forgreningene i luftveiene av. Dette bidrar til å åpne luftveiene, og det blir lettere å få luft inn og ut.

Hva Onbrez Breezhaler brukes for

Onbrez Breezhaler brukes til å gjøre det lettere å puste for voksne pasienter som har vansker med å puste på grunn av en lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Ved KOLS strammes musklene rundt luftveiene og dette gjør det vanskelig å puste. Dette legemidlet gjør at disse musklene i lungene slapper av, slik at det blir lettere for luft å komme inn og ut av lungene.

2. Hva du må vite før du bruker Onbrez Breezhaler

Bruk ikke Onbrez Breezhaler

- dersom du er allergisk overfor indakaterol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Onbrez Breezhaler

- dersom du har astma (du skal isåfall ikke bruke Onbrez Breezhaler).
- dersom du har hjerteproblemer.
- dersom du har epilepsi.
- dersom du har problemer med skjoldbruskkjertelen (tyreotoksikose).
- dersom du har diabetes.

Under behandling med Onbrez Breezhaler,

- **Stopp å bruke medisinen og si ifra til legen din umiddelbart** hvis du opplever tetthet i brystet, hoste, pipende pust eller kortpustethet umiddelbart etter bruk av medisinen. Dette kan være tegn på en tilstand som kalles bronkospasme.
- **Si ifra til legen din umiddelbart** hvis KOLS symptomene (kortpustethet, pipende pust, hoste) ikke blir bedre eller blir verre.

Barn og ungdom

Onbrez Breezhaler **bør ikke** gis til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Onbrez Breezhaler

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig at du sier ifra til legen din dersom du bruker:

- legemidler for pusteproblemer som ligner Onbrez Breezhaler (f.eks. medisiner slik som salmeterol og formoterol). Det kan være større sannsynlighet for at du får bivirkninger.
- legemidler som kalles betablokkere som brukes til behandling av høyt blodtrykk eller andre hjerteproblemer (f. eks. propranolol), eller for øyelidelsen glaukom (f. eks. timolol).
- legemidler som reduserer mengden kalium i blodet. Disse inkluderer:
 - steroider (f.eks. prednisolon),
 - diuretika (vanndrivende medisin) brukt til behandling av høyt blodtrykk som f.eks. hydroklortiazid,
 - legemidler for pusteproblemer som f.eks. teofyllin.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Ikke bruk Onbrez Breezhaler med mindre legen din sier du skal.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at Onbrez Breezhaler påvirker din evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

Onbrez Breezhaler inneholder laktose

Denne medisinen inneholder laktose (melkesukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Onbrez Breezhaler

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye Onbrez Breezhaler som skal brukes

- Den vanlige dosen er å inhalere innholdet i én kapsel hver dag. Legen din vil fortelle deg om du skal bruke 150 mikrogram kapsel eller 300 mikrogram kapsel avhengig av din tilstand og hvordan du responderer på behandlingen. Ikke bruk mer enn det legen sier du skal bruke.
- Bruk inhalatoren til same tid hver dag, effekten varer i 24 timer. Dette sikrer at det alltid er nok medisin i kroppen din til å hjelpe deg å puste lettere i løpet av dagen og natten. Det vil også hjelpe deg å huske å ta den.

Hvordan Onbrez Breezhaler brukes

- I denne pakningen finner du en inhalator og kapsler (i blistere) som inneholder medisinen som inhalasjonspulver. Onbrez Breezhaler inhalatoren gjør det mulig å inhalere medisinen i en kapsel.
- Bruk kun kapslene sammen med inhalatoren vedlagt i denne pakningen (Onbrez Breezhaler inhalator). Kapslene skal være i blisteren til du skal bruke dem.
- Når du starter på en ny pakning, bruk Onbrez Breezhaler inhalatoren som følger med i pakningen.
- Kast inhalatoren etterat alle kapslene i pakningen har blitt brukt.
- Kapslene må ikke svelges.
- **Les instruksjonen i slutten av dette pakningsvedlegget for mer informasjon om hvordan inhalatoren brukes.**

Dersom du tar for mye av Onbrez Breezhaler

Hvis du har inhalert for mye Onbrez Breezhaler eller noen andre har brukt kapslene dine, si ifra til legen din umiddelbart eller gå til nærmeste akuttmottak. Vis Onbrez Breezhaler pakningen. Medisinsk tilsyn kan være nødvendig. Du kan oppleve at hjertet ditt slår raskere enn normalt eller du kan ha vondt i hodet, føle deg søvnig, føle deg kvalm eller måtte kaste opp.

Dersom du har glemt å ta Onbrez Breezhaler

Dersom du glemmer å inhalere en dose, inhaler kun én dose til vanlig tidspunkt neste dag. Du må ikke inhalere en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Hvor lenge skal behandling med Onbrez Breezhaler fortsette

- Fortsett å bruke Onbrez Breezhaler så lenge legen din sier det.
- KOLS er en kronisk sykdom og du skal bruke Onbrez Breezhaler **hver dag** og ikke bare når du har pusteproblemer eller andre symptomer på KOLS.

Dersom du har spørsmål om hvor lenge du skal fortsette behandling med Onbrez Breezhaler, snakk med legen din eller apoteket.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige. Si ifra til legen din umiddelbart

- dersom du opplever en klemmende smerte i brystet (vanlig).
- dersom du får høye nivåer av sukker i blodet ditt (diabetes). Du vil føle deg trøtt, veldig tørst og sulten (uten å legge på deg) og vil late vannet hyppigere enn normalt (vanlig).
- dersom du får uregelmessig hjerterytme (mindre vanlig).
- dersom du får symptomer på en allergisk reaksjon som utslett, kløe, elveblest, vanskeligheter med å puste eller svelge, svimmelhet (mindre vanlig).
- dersom du har pusteproblemer med hvesing eller hosting (mindre vanlig).

Andre bivirkninger kan være:

Svært vanlige bivirkninger (forekommer hos flere enn 1 av 10 brukere)

- forkjølelseslignende symptomer. Du kan få alle eller de fleste av følgende: sår hals, rennende nese, tett nese, nysing, hosting og hodepine.

Vanlige bivirkninger (forekommer hos opp til 1 av 10 brukere)

- følelse av trykk eller smerte i kinnene og pannen (betennelse i bihulene)
- rennende nese
- hoste
- sår hals
- hodepine
- svimmelhet
- hjerteklapp
- muskelkramper
- hovne hender, ankler og føtter (ødem)
- kløe/utslett
- brystmerter
- smerter i muskler, ben og ledd

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 100 brukere)

- rask hjerterytme
- prikking eller nummenhet
- muskelsmerter

Noen kan av og til hoste rett etter inhalering av legemidlet. Hoste er et vanlig symptom ved KOLS. Dersom du opplever kortvarig hoste etter inhalasjon av legemidlet trenger du ikke bekymre deg. Sjekk inhalatoren for å se om kapselen er tom og at du har fått i deg hele dosen. Dersom kapselen er tom trenger du ikke bekymre deg. Dersom kapselen ikke er tom kan du inhalere en gang til.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Onbrez Breezhaler

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisteren etter "EXP/Utløpsdato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og tas ikke ut før umiddelbart før bruk. Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er ødelagt eller viser tegn på ødeleggelse. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Onbrez Breezhaler

- Hver Onbrez Breezhaler 150 mikrogram kapsel inneholder 150 mikrogram indakaterol som indakaterol maleat. Andre innholdsstoffer inkluderer laktose og kapselen er laget av gelatin.
- Hver Onbrez Breezhaler 300 mikrogram kapsel inneholder 300 mikrogram indakaterol som indakaterol maleat. Andre innholdsstoffer inkluderer laktose og kapselen er laget av gelatin.

Hvordan Onbrez Breezhaler ser ut og innholdet i pakningen

I denne pakningen vil du finne en inhalator sammen med kapsler pakket i blistere. Kapslene er gjennomsiktige (ufargede) og inneholder et hvitt pulver.

- Onbrez Breezhaler 150 mikrogram kapsler har en **svart** produktkode ”**IDL 150**” trykket over en **svart** strek og en **svart** firmalogo (ℓ) trykket under den **svarte** streken.
- Onbrez Breezhaler 300 mikrogram kapsler har en **blå** produktkode ”**IDL 300**” trykket over en **blå** strek og en **blå** firmalogo (ℓ) trykket under den **blå** streken.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelig:

Pakning som inneholder 10 kapsler og 1 inhalator.

Pakning som inneholder 30 kapsler og 1 inhalator.

Multipakning som inneholder 2 pakninger (hver inneholder 30 kapsler og 1 inhalator).

Multipakning som inneholder 3 pakninger (hver inneholder 30 kapsler og 1 inhalator).

Multipakning som inneholder 30 pakninger (hver inneholder 10 kapsler og 1 inhalator).

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis være tilgjengelig i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUKSJONER FOR BRUK AV ONBREZ BREEZHALER INHALATOR

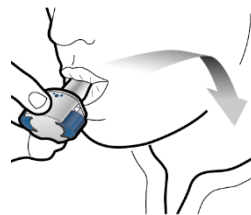
Les hele **Bruksanvisningen** før bruk av Onbrez Breezhaler.



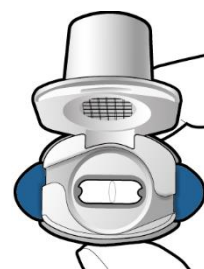
Sett inn kapselen



Perforer og frigjør

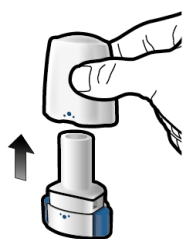


Inhaler

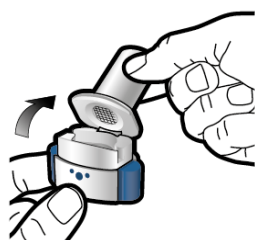


Sjekk at kapselen er tom

1

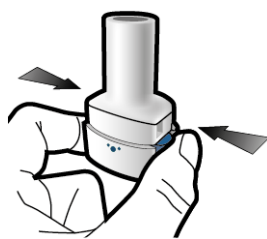


Trinn 1a:
Ta av beskyttelsehetten

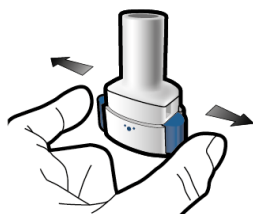


Trinn 1b:
Åpne inhalatoren

2



Trinn 2a:
Stikk hull på kapselen én gang
Hold inhalatoren loddrett.
Stikk hull på kapselen ved å trykke hardt på begge sideknappene samtidig.
Du skal høre en lyd når det stikkes hull på kapselen.
Stikk hull på kapselen kun én gang.



Trinn 2b:
Slipp sideknappene

3

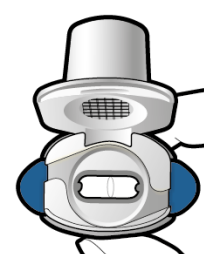


Trinn 3a:
Pust ut fullstendig
Ikke blås inn i inhalatoren.



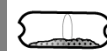
Trinn 3b:
Inhaler legemidlet
Hold inhalatoren som vist på bildet.
Ta munnstykket i munnen og lukk leppene tett rundt det.
Ikke trykk på sideknappene.

Sjekk



Sjekk at kapselen er tom
Åpne inhalatoren og se om det er noe pulver igjen i kapselen.

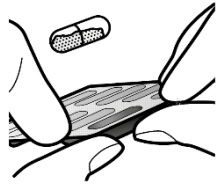
Dersom det er pulver igjen i kapselen:
Lukk inhalatoren.
Gjenta trinn 3a til 3c.



Gjenstående pulver



Tom

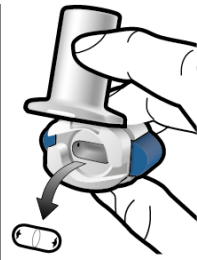


Trinn 1c:
Ta ut kapsel fra blister
Ta ut én kapsel fra blisteret.
Ikke svelg kapselen.

Pust inn hurtig og så dypt du kan.
Under inhalering skal du høre en surrende lyd.
Det kan hende du smaker legemiddelet når du inhalerer.



Trinn 3c:
Hold pusten
Hold pusten i opptil 5 sekunder.

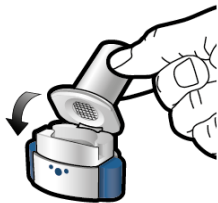


Fjern tom kapsel
Kast den tomme kapselen sammen med husholdningsavfallet.

Lukk inhalatoren og sett på beskyttelsehetten.



Trinn 1d:
Innsetting av kapsel
Legg aldri en kapsel direkte inn i munnstykket.



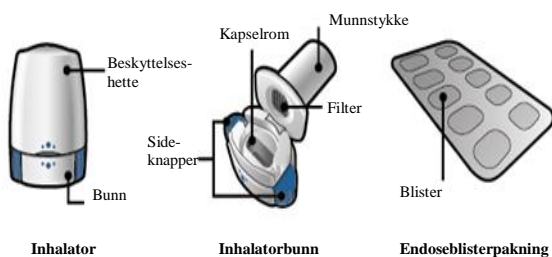
Trinn 1e:
Lukk inhalatoren

Viktig informasjon

- **Onbrez Breezhaler** kapsler må alltid oppbevares i blisterpakningen og skal kun fjernes rett før bruk.
- Ikke svelg kapselen.
- Ikke bruk **Onbrez Breezhaler** kapsler sammen med andre inhalatorer
- Ikke bruk **Onbrez Breezhaler** inhalatoren til å ta andre legemidler som er kapsler.
- Legg aldri kapselen inn i munnen din eller i munnstykket på inhalatoren.
- Ikke trykk på sideknappene mer enn én gang.
- Ikke blås inn i munnstykket.
- Ikke trykk sideknappene samtidig som du inhalerer gjennom munnstykket.
- Ikke håndter kapslene med våte hender.
- Vask aldri inhalatoren med vann.

Onbrez Breezhaler inhalator-pakning inneholder:

- Én Onbrez Breezhaler inhalator
- En eller flere endoseblisterpakninger, hver inneholder enten 6 eller 10 Onbrez Breezhaler kapsler som skal brukes i inhalatoren



Ofte stilte spørsmål

Hvorfor laget ikke inhalatoren lyd når jeg inhalerte?

Kapselen kan sitte fast i kapselrommet. Dersom dette skjer, løsne kapselen ved å slå forsiktig på bunnen av inhalatoren. Inhalere legemiddelet igjen ved å gjenta trinn 3a til 3c.

Hva skal jeg gjøre dersom det er pulver igjen i kapselen?

Du har ikke fått nok av legemidlet ditt. Lukk inhalatoren og gjenta trinn 3a til 3c.

Jeg hostet etter inhalering, gjør dette noe?

Dette kan skje. Så lenge kapselen er tom, har du fått nok av legemidlet ditt.

Jeg kjente små biter av kapselen på tungen min, gjør dette noe?

Dette kan skje. Det er ikke skadelig. Sannsynligheten for at kapselen brytes ned i små biter vil øke dersom kapselen stikkes hull på mer enn én gang.

Rengjøring av inhalatoren

Tørk munnstykket på inn- og utsiden med en ren, tørr klut som ikke loer for å fjerne rester av pulver. Hold inhalatoren tørr. Vask aldri inhalatoren med vann.

Kast inhalatoren etter bruk

Hver inhalator skal kastes etter at alle kapslene er brukt. Spør på apoteket hvordan legemidler og inhalatorer, som ikke lenger er i bruk, skal kastes.