

1. IME ZDRAVILA

Onbrez Breezhaler 150 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule

Onbrez Breezhaler 300 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Onbrez Breezhaler 150 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule

Ena kapsula vsebuje indakaterolijev maleat, kar ustreza 150 mikrogramom indakaterola.

Odmerek indakaterolijevega maleata, ki pride skozi ustnik inhalatorja, ustreza 120 mikrogramom indakaterola.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 24,8 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Onbrez Breezhaler 300 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule

Ena kapsula vsebuje indakaterolijev maleat, kar ustreza 300 mikrogramom indakaterola.

Odmerek indakaterolijevega maleata, ki pride skozi ustnik inhalatorja, ustreza 240 mikrogramom indakaterola.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 24,6 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje, trde kapsule

Onbrez Breezhaler 150 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule

Prosojne (neobarvane) kapsule, ki vsebujejo bel prašek in imajo črno tiskano oznako "IDL 150" nad črno črto in črno tiskan zaščitni znak družbe pod črno črto.

Onbrez Breezhaler 300 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule

Prosojne (neobarvane) kapsule, ki vsebujejo bel prašek in imajo modro tiskano oznako "IDL 300" nad modro črto in modro tiskan zaščitni znak družbe pod modro črto.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Onbrez Breezhaler je indicirano za vzdrževalno bronhodilatatorno zdravljenje obstrukcije dihalnih poti pri odraslih bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je inhalacija vsebine ene 150-mikrogramske kapsule enkrat na dan z uporabo inhalatorja Onbrez Breezhaler. Odmerek je mogoče zvišati samo po nasvetu zdravnika.

Pokazalo se je, da inhalacija vsebine ene 300-mikrogramske kapsule enkrat na dan z uporabo inhalatorja Onbrez Breezhaler še dodatno klinično koristi pri zadihanosti zlasti bolnikom s hudo KOPB. Najvišji odmerek je 300 mikrogramov enkrat dnevno.

Zdravilo Onbrez Breezhaler je treba jemati vsak dan ob istem času.

V primeru izpuščenega odmerka je treba naslednji odmerek vzeti naslednji dan ob običajnem času.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

S starostjo se zviša najvišja koncentracija v plazmi in poveča sistemska izpostavljenost zdravilu, vendar prilagajanje odmerjanja pri starejših bolnikih (starih 65 let in več) ni potrebno.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerjanja ni potrebno. O uporabi zdravila Onbrez Breezhaler pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni na voljo nobenih podatkov.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Pediatrska populacija

Zdravilo Onbrez Breezhaler ni namenjeno za uporabo pri pediatrski populaciji (starost pod 18 let).

Način uporabe

Samo za inhaliranje. Kapsul Onbrez Breezhaler se ne sme pogoltniti.

Kapsule je treba vzeti iz pretisnega omota šele tik pred uporabo.

Kapsule so namenjene samo uporabi z inhalatorjem Onbrez Breezhaler (glejte poglavje 6.6). Vedno je treba uporabiti inhalator Onbrez Breezhaler, ki je priložen novemu pakiranju zdravila.

Bolnike je treba poučiti, kako naj si pravilno aplicirajo zdravilo. Bolnike, pri katerih ne pride do izboljšanja dihanja, je treba vprašati, ali zdravilo morda pogoltnejo namesto da bi ga inhalirali.

Za navodila glede rokovanja z zdravilom pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Astma

Zdravilo Onbrez Breezhaler je dolgodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta-2, ki je indiciran samo za zdravljenje KOPB in se ne sme uporabljati pri astmi, saj ni nobenih podatkov o dolgoročnih rezultatih pri zdravljenju astme.

Dolgodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 lahko pri uporabi za zdravljenje astme povečajo tveganje za resne neželene učinke, ki so povezani z astmo, med drugim za smrt zaradi astme.

Preobčutljivost

Poročali so o primerih takojšnje preobčutljivostne reakcije po odmerjanju zdravila Onbrez Breezhaler. Če pride do znakov, ki kažejo na alergijsko reakcijo (zlasti oteženega dihanja ali požiranja, otekanja jezika, ustnic in obraza, urtikarije ali izpuščaja), je treba zdravljenje z zdravilom Onbrez Breezhaler takoj ukiniti in uvesti drugo zdravilo.

Paradoksni bronhospazem

Tako kot uporaba drugih inhalacijskih zdravil lahko uporaba zdravila Onbrez Breezhaler povzroči paradoksni bronhospazem, ki je lahko življenjsko nevaren. Če pride do paradoksnega bronhospazma, je treba takoj prenehati z jemanjem zdravila Onbrez Breezhaler in ga nadomestiti z drugačnim zdravljenjem.

Poslabšanje bolezni

Zdravilo Onbrez Breezhaler ni indicirano za zdravljenje akutnih epizod bronhospazma, t.j. kot zdravilo za nujne primere. Če pride med zdravljenjem z zdravilom Onbrez Breezhaler do poslabšanja KOPB, je treba ponovno pregledati bolnika in oceniti shemo zdravljenja KOPB. Zviševanje dnevnega odmerka zdravila Onbrez Breezhaler preko najvišjega odmerka 300 mikrogramov ni primerno.

Sistemiški učinki

Kot velja za druge agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2, je tudi pri indakaterolu potrebna previdnost pri uporabi pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi (s koronarno boleznijo, po akutnem miokardnem infarktu, z aritmijami, s hipertenzijo), pri bolnikih s konvulzivnimi motnjami ali s hipertiroidizmom in pri bolnikih, ki so neobičajno odzivni na agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2, čeprav pri uporabi zdravila Onbrez Breezhaler v okviru priporočenega odmerjanja običajno ni opaziti klinično pomembnih učinkov na kardiovaskularni sistem.

Kardiovaskularni učinki

Tako kot drugi agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2, tudi indakaterol pri nekaterih bolnikih lahko klinično pomembno vpliva na kardiovaskularni sistem, kar se kaže kot povečan srčni utrip, zvišan krvni tlak in/ali povzročanje drugih simptomov. Če pride do takega vpliva, je včasih treba zdravljenje prekiniti. Poleg tega so za agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2 poročali, da povzročajo elektrokardiografske (EKG) spremembe, na primer zmanjševanje vala T, podaljšanje intervala QT in depresijo segmenta ST, vendar klinični pomen teh opažanj ni znan. Iz navedenih razlogov je pri uporabi dolgodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 (LABA – long-acting beta₂-adrenergic agonists) oziroma zdravil, ki vsebujejo LABA, kot je zdravilo Onbrez Breezhaler, pri bolnikih z ugotovljenim ali domnevnim podaljšanjem intervala QT in pri tistih, ki prejema zdravila z vplivom na interval QT, potrebna previdnost.

Hipokaliemija

Agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 lahko pri nekaterih bolnikih povzročijo pomembno hipokaliemijo, zaradi katere lahko pride do neželenih kardiovaskularnih učinkov. Znižana koncentracija kalija v krvi je običajno le prehodna in zaradi nje ni treba nadomeščati kalija. Pri bolnikih s hudo KOPB lahko hipoksija in sočasna zdravila še poglobijo hipokaliemijo (glejte poglavje 4.5), kar lahko poveča možnost za razvoj aritmij.

Hiperglikemija

Inhaliranje visokih odmerkov agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 lahko povzroči zvišanje koncentracije glukoze v plazmi. Pri sladkornih bolnikih je treba po začetku zdravljenja z zdravilom Onbrez Breezhaler še bolj natančno spremljati koncentracije glukoze v plazmi.

V kliničnih študijah so bile klinično opazne spremembe v koncentraciji glukoze v krvi večinoma za 1 do 2 % bolj pogoste pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Onbrez Breezhaler v priporočenih odmerkih, kot pri tistih, ki so jemali placebo. Uporabe zdravila Onbrez Breezhaler niso proučevali pri bolnikih, ki niso imeli dobro urejene sladkorne bolezni.

Pomožne snovi

Kapsule vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Simpatikomimetična zdravila

Sočasna uporaba drugih simpatikomimetičnih zdravil (samih ali v sklopu kombinacije zdravil) lahko okrepi neželene učinke zdravila Onbrez Breezhaler.

Zdravila Onbrez Breezhaler se ne sme uporabljati v povezavi z drugimi dolgodelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 oziroma z zdravili, ki vsebujejo dolgodelujoče agoniste adrenergičnih receptorjev beta-2.

Zdravila, ki lahko povzročijo hipokaliemijo

Sočasno zdravljenje z derivati metilksantina, s steroidi ali z diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem, lahko okrepi možne hipokaliemične učinke agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2, zato je pri sočasni uporabi potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 lahko pri sočasni uporabi oslabijo ali zavrejo učinke drug drugega, zato se indakaterola ne sme jemati skupaj z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (kar pomeni tudi s kapljicami za oči), razen če za sočasno uporabo obstajajo nujni razlogi. Kadar je potrebno, je treba izbrati kardioselektivne zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, vendar jih je treba uporabljati previdno.

Interakcije na podlagi presnove in prenašalcev

Zaviranje delovanja dveh dejavnikov, ki sta bistveno vpletena v izločanje indakaterola - CYP3A4 in P-glikoproteina (P-gp), do dvakrat poveča sistemsko izpostavljenost indakaterolu. Povečanje izpostavljenosti zaradi interakcij ni zaskrbljujoče, in sicer zaradi izkušenj glede varnosti pri uporabi zdravila Onbrez Breezhaler v kliničnih študijah s trajanjem do enega leta v odmerkih, ki so dosegali tudi dvakratni priporočeni terapevtski odmerek.

Ne kaže, da bi indakaterol povzročal interakcije s sočasno uporabljanimi zdravili. Rezultati *in vitro* raziskav kažejo, da ima indakaterol pri ravneh sistemske izpostavljenosti, do katerih pride v klinični praksi, le zanemarljivo majhno možnost za povzročanje metaboličnih interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi indakaterola pri nosečnicah. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja pri klinično pomembnih izpostavljenostih zdravlilu (glejte poglavje 5.3). Kot drugi agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 lahko indakaterol zavira porod zaradi relaksantnega učinka na gladko mišičje maternice. Uporaba zdravila Onbrez Breezhaler je v času nosečnosti upravičena le v primeru, da pričakovane koristi presegajo možna tveganja.

Dojenje

Ni znano, ali se indakaterol/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje indakaterola/presnovkov v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Onbrez Breezhaler, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Pri podganah so opazili zmanjšano pogostnost zanositev. Kljub temu velja, da ni skoraj nobene možnosti, da bi indakaterol pri inhalaciji najvišjega priporočenega odmerka vplival na sposobnost za razmnoževanje ali plodnost pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Onbrez Breezhaler nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Najbolj pogosti neželeni učinki pri uporabi priporočenih odmerkov so bili nazofaringitis (14,3 %), okužbe zgornjih dihal (14,2 %), kašelj (8,2 %), glavobol (3,7 %) in mišični krči (3,5 %). V veliki večini so bili ti učinki blagi ali zmerni, njihova pogostnost pa se je z nadaljevanjem zdravljenja zmanjšala.

Pri uporabi priporočenih odmerkov so bili med neželenimi učinki zdravila Onbrez Breezhaler pri bolnikih s KOPB klinično nepomembni sistemski učinki beta-2-adrenergične stimulacije. Povprečna sprememba frekvence srčnega utripa je znašala manj kot en udarec na minuto in do tahikardije ni prišlo pogosto, o njej so poročali s podobno pogostnostjo kot pri uporabi placeba. Pomembnejšega podaljšanja intervala QTcF v primerjavi s tistim pri uporabi placeba ni bilo mogoče zaznati. O opaznih intervalih QTcF [kar pomeni > 450 ms (pri moških) in > 470 ms pri ženskah] in o hipokaliemiji so poročali s podobno pogostnostjo kot pri uporabi placeba. Povprečni največjih sprememb v koncentraciji glukoze v krvi sta bili podobni pri uporabi zdravila Onbrez Breezhaler in pri uporabi placeba.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V klinični program faze III v razvoju zdravila Onbrez Breezhaler so bili vključeni bolniki s klinično diagnozo zmene do hude KOPB. 4764 bolnikov je bilo izpostavljenih indakaterolu v trajanju do enega leta z uporabo odmerkov, ki so dosegali do dvakratno vrednost najvišjega priporočenega odmerka. Izmed teh bolnikov jih je 2611 prejelo odmerek 150 mikrogramov enkrat dnevno, 1157 pa odmerek 300 mikrogramov enkrat dnevno. Približno 41 % bolnikov je imelo hudo KOPB.

Povprečna starost bolnikov je znašala 64 let, pri čemer je bilo 48 % bolnikov starih 65 let ali več in je bila večina (80 %) belcev.

V preglednici 1 so neželeni učinki navedeni po MedDRA klasifikaciji organskih sistemov v bazi varnostnih podatkov za KOPB. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po padajoči pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1 Neželeni učinki

Neželeni učinki	Kategorija pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	
nazofaringitis	zelo pogosti
okužbe zgornjih dihal	zelo pogosti
sinusitis	pogosti
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost ¹	občasni
Presnovne in prehranske motnje	
sladkorna bolezen in hiperglikemija	pogosti
Bolezni živčevja	
glavobol	pogosti
omotičnost	pogosti
parestezije	občasni
Srčne bolezni	
ishemična bolezen srca	pogosti
palpitacije	pogosti
atrijska fibrilacija	občasni
tahikardija	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
kašelj	pogosti
orofaringealna bolečina, vključno z vnetjem žrela	pogosti
rinoreja	pogosti
paradoksni bronhospazem	občasni
Bolezni kože in podkožja	
srbenje/izpuščaj	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
mišični krči	pogosti
mišičnoskeletna bolečina	pogosti
bolečine v mišicah	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
bolečina v prsnem košu	pogosti
periferni edemi	pogosti
¹ Poročila o preobčutljivosti izhajajo iz izkušenj z uporabo zdravila Onbrez Breezhaler po njegovem prihodu na trg. Ker gre za spontano sporočene neželene učinke iz populacije nedoločljive velikosti, ni vedno mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti ali ugotoviti vzročne povezanosti z izpostavljenostjo zdravilu. Iz tega razloga je pogostnost izračunana na podlagi izkušenj v kliničnih študijah.	

Pri uporabi odmerka 600 mg enkrat na dan so bile varnostne lastnosti zdravila Onbrez Breezhaler večinoma podobne kot pri uporabi priporočenih odmerkov. Pojavil se je dodatni neželeni učinek, in sicer tremor (pogosto).

Opis izbranih neželenih dogodkov

V fazi III kliničnih študij so zdravstveni delavci na kliničnih obiskih bolnikov opazali, da je v povprečju pri 17 do 20 % bolnikov prišlo do občasnega kašlja, običajno v 15 sekundah po inhalaciji, z značilnim trajanjem 5 sekund (oziroma približno 10 sekund pri bolnikih, ki so bili kadilci). Kašelj so pogosteje opazili pri ženskah kot pri moških in pri bolnikih, ki so bili kadilci, v primerjavi s tistimi, ki so prenehali kaditi. Zaradi kašlja po inhalaciji nobenemu od bolnikov ni bilo treba prekiniti sodelovanja v študiji ob priporočenih odmerkih (kašelj je sicer simptom KOPB, a je le 8,2 % bolnikov poročalo o kašlju kot o neželenem učinku). Ni dokazov, da bi bil kašelj, do katerega pride po inhalaciji, povezan z brohospazmom, z zagoni oziroma s poslabšanji bolezni ali z izgubo učinka zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih s KOPB so bili posamezni odmerki, ki so dosegali 10-kratni najvišji priporočen terapevtski odmerek, povezani z zmernim povečanjem srčnega utripa, zvišanjem sistoličnega krvnega tlaka in podaljšanjem intervala QT_c.

Preveliko odmerjanje indakaterola verjetno povzroča prekomerno izražene učinke, ki so sicer značilni za stimulanse beta-2-adrenergičnega sistema: tahikardijo, tremor, palpitacije, glavobol, navzeo, bruhanje, zaspanost, ventrikularne aritmije, presnovno acidozo, hipokaliemijo in hiperglikemijo.

Indicirano je podporno in simptomatsko zdravljenje. V resnih primerih je treba bolnika sprejeti v bolnišnico. Razmisliti velja o uporabi kardioselektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, vendar le pod zdravniškim nadzorom in z izjemno previdnostjo, saj zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko sprožijo bronhospazem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, bronhoselektivni agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2, oznaka ATC: R03AC18

Mehanizem delovanja

Farmakološko delovanje agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 je vsaj deloma mogoče pripisati stimulaciji znotrajcelične adenilat-ciklaze, encima, ki katalizira pretvorbo adenozin-trifosfata (ATP) v ciklični adenozin-3',5'-monofosfat (ciklični monofosfat). Zvišana koncentracija cikličnega AMP povzroča relaksacijo gladkih mišic v bronhusih. Rezultati raziskav *in vitro* so pokazali, da ima

indakaterol, dolgodelujoč agonist adrenergičnih receptorjev beta-2, več kot 24-krat večjo agonistično aktivnost na receptorje beta-2 kot na receptorje beta-1 in 20-krat večjo kot na receptorje beta-3.

Inhaliran indakaterol deluje lokalno v pljučih kot bronhodilatator. Indakaterol je delni agonist humanih beta-2-adrenergičnih receptorjev, ki deluje že v nanomolarni koncentraciji. V izoliranem humanem bronhusu indakaterol začne delovati hitro in deluje dolgotrajno.

Kljub temu, da so v gladkem mišičju bronhusov od adrenergičnih receptorjev prisotni predvsem receptorji beta-2, v humanem srcu pa predvsem receptorji beta-1, so tudi v humanem srcu prisotni beta-2 adrenergični receptorji, ki lahko predstavljajo 10 do 50 % vseh adrenergičnih receptorjev. Ni znano, kakšna natančno naj bi bila vloga beta-2-adrenergičnih receptorjev v srcu, vendar zaradi njihove prisotnosti obstaja možnost, da celo visoko selektivni agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 lahko vplivajo na srce.

Farmakodinamični učinki

Zdravilo Onbrez Breezhaler je v odmerkih 150 in 300 mikrogramov na dan v več kliničnih farmakodinamičnih študijah in študijah učinkovitosti dosledno dosegalo klinično pomembno izboljšanje pljučne funkcije znotraj 24 ur (kar so merili z forsiranim ekspiracijskim volumnom v prvi sekundi, FEV₁). Začetek delovanja je bil hiter, v prvih 5 minutah po inhalaciji, s povečanjem FEV₁ za 110 do 160 ml od izhodiščne vrednosti, kar je primerljivo z delovanjem hitro delujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta-2 salbutamola v odmerku 200 mikrogramov in statistično značilno hitreje kot pri salmeterolu/flutikazonu 50/500 mikrogramov. V stanju dinamičnega ravnovesja je bilo povprečno izboljšanje najvišje vrednosti FEV₁ 250 do 330 ml od izhodiščne vrednosti.

Bronhodilatatorno delovanje ni bilo odvisno od časa odmerjanja, t.j. zjutraj ali zvečer.

Pokazalo se je, da zdravilo Onbrez Breezhaler v primerjavi s placebom zmanjša hiperinflacijo pljuč, kar poveča inspiracijsko kapaciteto med naporom in v mirovanju.

Učinki na elektrofiziologijo srca

Rezultati dvojno slepe 2-tedenske študije, kontrolirane s placebom in aktivno (z moksifloksacinom) pri 404 zdravih prostovoljcih so pokazali največje povprečno podaljšanje intervala QT_F za 2,66 milisekund (meje 90-odstotnega intervala zaupanja: 0,55; 4,77) po večkratnem odmerjanju 150 mikrogramov, za 2,98 milisekund (meje 90-odstotnega intervala zaupanja: 1,02; 4,93) po večkratnem odmerjanju 300 mikrogramov in za 3,34 milisekund (meje 90-odstotnega intervala zaupanja: 0,86; 5,82) po večkratnem odmerjanju 600 mikrogramov. Rezultati niso kazali nikakršne povezave med koncentracijo zdravila in dolžino intervala delta QT_c v okviru preučevanih odmerkov.

Kot se je pokazalo pri 605 bolnikih s KOPB v 26-tedenski, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji faze III, med bolniki, ki so prejeli priporočene odmerke zdravila Onbrez Breezhaler, in tistimi, ki so prejeli placebo ali zdravljenje s tiotropijem, ni prišlo do klinično pomembnih razlik glede razvoja aritmičnih dogodkov, ki so jih spremljali 24 ur ob izhodišču, nato pa še do 3-krat v 26-tedenskem obdobju zdravljenja.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinični razvojni program je obsegal eno 12-tedensko, dve 6-mesečni (od katerih so eno podaljšali na eno leto, da bi ocenili varnost in prenosljivost zdravila) in eno enoletno randomizirano kontrolirano študijo pri bolnikih s klinično diagnozo KOPB. Te študije so vključevale tudi meritve pljučne funkcije in zdravstvenih izidov, kot so dispneja, zagoni bolezni in z zdravjem povezana kakovost življenja.

Pljučna funkcija

Zdravilo Onbrez Breezhaler je pri odmerjanju 150 mikrogramov in 300 mikrogramov enkrat na dan klinično pomembno izboljšalo pljučno funkcijo. Po 12 tednih je odmerek 150 mikrogramov pri primarnem cilju študije (ki je bil najnižja vrednost FEV₁ v 24-urni meritvi) povzročil povečanje za 130 do 180 ml v primerjavi s placebom ($p < 0,001$) in povečanje za 60 ml v primerjavi s salmeterolom v

odmerku 50 mikrogramov dvakrat na dan ($p < 0,001$). Odmerek 300 mikrogramov je povzročil povečanje za 170 do 180 ml v primerjavi s placebom ($p < 0,001$) in povečanje za 100 ml v primerjavi s formoterolom v odmerku 12 mikrogramov dvakrat na dan ($p < 0,001$). Oba navedena odmerka sta povzročila povečanje za 40 do 50 ml v primerjavi z odprtim zdravljenjem s tiotropijem v odmerku 18 mikrogramov enkrat na dan (150 mikrogramov: $p = 0,004$; 300 mikrogramov: $p = 0,01$). 24-urni brohodilatatorni učinek zdravila Onbrez Breezhaler se je ohranjal od prvega odmerka skozi celotno enoletno obdobje zdravljenja brez znakov zmanjševanja učinkovitosti (tahifilaksije).

Zmanjševanje simptomov

Oba odmerka sta v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšala simptome, in sicer dispnejo in zdravstveno stanje glede na oceno sprememb dispneje po indeksu spreminjanja dispneje v času (TDI-Transitional Dyspnoea Index) in rezultate vprašalnika St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Obseg odziva je bil večinoma večji kot pri aktivnih primerjalnih zdravilih (preglednica 2). Poleg tega so bolniki, ki so uporabljali zdravilo Onbrez Breezhaler, potrebovali bistveno manj nadomestnih zdravil in v primerjavi s tistimi, ki so uporabljali placebo, preživeli so več dni, ko niso potrebovali hitrih olajševalcev, pri njih se je bistveno povečal delež dni, ko preko dneva niso imeli simptomov.

Združena analiza učinkovitosti zdravila pri 6-mesečnem zdravljenju je pokazala, da je bila pogostnost zagonov KOPB statistično značilno manjša kot pri uporabi placeba. Primerjava zdravljenja z uporabo placeba je pri odmerku 150 mikrogramov pokazala razmerje pogostnosti 0,68 (meje 95-odstotnega intervala zaupanja: 0,47; 0,98; vrednost p : 0,036), pri odmerku 300 mikrogramov pa 0,74 (meje 95-odstotnega intervala zaupanja: 0,56; 0,96; vrednost p : 0,026).

Izkušenj z zdravljenjem posameznikov afriškega rodu je malo.

Preglednica 2 Zmanjševanje simptomov po 6 mesecih zdravljenja

zdravljenje odmerek (v mikrogramih)	indakaterol 150 enkrat na dan	indakaterol 300 enkrat na dan	tiotropij 18 enkrat na dan	salmeterol 50 dvakrat na dan	formoterol 12 dvakrat na dan	placebo
odstotek bolnikov, ki so dosegli MCID TDI†	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
odstotek bolnikov, ki so dosegli MCID SGRQ†	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
zmanjšanje števila vpihov/dni, ko je potrebno nadomestno zdravilo, v primerjavi z izhodiščno vrednostjo	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/o	0,3 ^a 0,4 ^b
odstotek dni brez uporabe nadomestnega zdravila	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/o	42 ^a 42 ^b

Zasnova študije z uporabo a: indakaterola 150 mikrogramov, salmeterola in placeba; b: indakaterola 150 in 300 mikrogramov, tiotropija in placeba; c: indakaterola 300 mikrogramov, formoterola in placeba

† MCID = najmanjša klinično pomembna sprememba (minimal clinically important difference) (≥ 1 enota pri indeksu spreminjanja dispneje TDI; ≥ 4 točke razlike pri vprašalniku SGRQ)

n/o = ni bilo ocenjeno po šestih mesecih zdravljenja

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Onbrez Breezhaler za vse podskupine pediatrične populacije pri kronični obstruktivni pljučni bolezni (KOPB) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Indakaterol je kiralna molekula z R-konfiguracijo.

Farmakokinetični podatki izvirajo iz številnih kliničnih študij, v katere so bili vključeni zdravi prostovoljci in bolniki s KOPB.

Absorpcija

V povprečju je do najvišje koncentracije indakaterola v serumu prišlo približno 15 minut po inhaliranju enkratnega odmerka ali ponovljenih odmerkov. Sistemska izpostavljenost indakaterolu se je povečevala sorazmerno z višino odmerka (od 150 mikrogramov do 600 mikrogramov). Absolutna biološka uporabnost indakaterola po inhaliranju odmerka je bila povprečno od 43 do 45 %. K sistemski izpostavljenosti prispevata tako pljučna kot gastrointestinalna absorpcija; okoli 75 % sistemske izpostavljenosti je prispevala pljučna absorpcija in okoli 25 % gastrointestinalna absorpcija.

S ponavljanjem enkrat dnevnega odmerjanja se je koncentracija indakaterola v serumu zviševala. Do stanja dinamičnega ravnovesja je prišlo v 12 do 14 dneh. Pri enkrat dnevnem inhaliranju odmerkov od 150 mikrogramov do 600 mikrogramov je bilo povprečno razmerje kopičenja indakaterola, kar pomeni AUC v 24-urnem odmernem intervalu na 14. dan v primerjavi s 1. dnem, v obsegu od 2,9 do 3,5.

Porazdelitev

Po intravenski infuziji je bil volumen porazdelitve indakaterola v obdobju končne faze izločanja 2557 litrov, kar kaže na obsežno porazdelitev. *In vitro* je vezava na proteine v humanem serumu 94,1 do 95,3 %, na proteine v humani plazmi pa 95,1 do 96,2 %.

Biotransformacija

V študiji absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja pri ljudeh je bila po peroralnem odmerjanju radioaktivno označenega indakaterola glavna sestavina v serumu nespremenjeni indakaterol. Predstavljal je približno eno tretjino celotne AUC zdravila v 24 urah. Najbolj izrazit metabolit v serumu je bil hidroksiliran derivat, sledila pa sta mu fenol-O-glukuronid indakaterol in hidroksiliran indakater. Določili so še naslednje metabolite: diastereomer hidroksiliranega derivata, N-glukuronid indakaterola ter C- in N-dealkilirana presnovka.

V raziskavah *in vitro* se je pokazalo, da je UGT1A1 edina izooblika UGT, ki presnavlja indakaterol v fenolni O-glukuronid. Pri inkubaciji z rekombinantnimi CYP1A1, CYP2D6 in CYP3A4 so odkrili oksidativne metabolite. Ugotovili so, da je glavni encim za hidroksilacijo indakaterola izoencim CYP3A4. V *in vitro* raziskavah so ugotovili tudi, da je indakaterol substrat izlivne črpalke P-gp, a z majhno afiniteto.

Izločanje

V kliničnih študijah, v katerih so prestrezali urin, je bil delež nespremenjenega indakaterola, ki se je izločil z urinom, večinoma manjši od 2 % odmerka. Ledvični očistek indakaterola je bil v povprečju med 0,46 in 1,20 litra/uro. Primerjava s serumskim očistkom indakaterola 23,3 litra/uro jasno kaže, da ima izločanje preko ledvic le majhno vlogo (približno 2 do 5 % sistemskega očistka) pri izločanju sistemsko razpoložljivega indakaterola.

V študiji absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja pri ljudeh je bilo po peroralni uporabi indakaterola izločanje z blatom bolj pomembno od izločanja z urinom. Indakaterol se je izločal v blato predvsem v nespremenjeni osnovni obliki (54 % odmerka), v manjši meri pa še v obliki hidroksiliranih metabolitov indakaterola (23 % odmerka). V izločkih so prestregli ≥ 90 % odmerka, kar ustrezno dopolni masno bilanco.

Koncentracija indakaterola v serumu upada v več fazah s povprečnim končnim razpolovnim časom v obsegu od 45,5 do 126 ur. Efektivni razpolovni čas, izračunan iz kopičenja indakaterola po večkratnem odmerjanju, je znašal od 40 do 52 ur, kar se ujema z ugotovljenim časom do stanja dinamičnega ravnovesja, ki je približno 12 do 14 dni.

Posebne skupine bolnikov

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da starost (pri odraslih do 88. leta starosti), spol, telesna masa (32 do 168 kg) in rasa nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko indakaterola. Na podlagi te analize ne kaže, da bi med posameznimi etničnimi podskupinami te populacije obstajale kakršnekoli razlike.

Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter ni prišlo do pomembnih sprememb $C_{\max}$ ali AUC indakaterola, pa tudi vezava na proteine se pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter ni razlikovala od tiste pri zdravih kontrolah. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso izvajali študij.

Ker ima izločanje z urinom tako majhen pomen pri celotnem izločanju iz organizma, niso izvedli nobene študije pri bolnikih z okvaro ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri psih so med učinki na kardiovaskularni sistem, ki jih ima indakaterol zaradi svojega agonističnega delovanja na receptorje beta-2, opazili aritmije in poškodbe miokarda. Pri glodalcih so opazili blago draženje sluznice v nosni votlini in grlu. Do vseh teh izsledkov je prišlo pri izpostavljenosti zdravilu, ki je v zadostni meri presegla izpostavljenost, predvideno pri ljudeh.

Čeprav indakaterol ni vplival na splošno sposobnost za razmnoževanje v študiji plodnosti pri podganah, so v študiji obdobja pred razvojem in po zaključenem razvoju pri podganah opazili zmanjšano število nosečnosti v generaciji F_1 pri izpostavljenosti zdravilu, ki je bila 14-krat večja kot pri ljudeh, ki prejemajo zdravilo Onbrez Breezhaler. Pri podganah in kuncih indakaterol ni bil niti embriotoksičen niti teratogen.

V študijah genotoksičnosti se ni pokazalo, da bi bil indakaterol lahko mutagen ali klastogen. Kancerogenost so ocenjevali v dvoletni študiji na podganah in v šestmesečni študiji na transgenskih miših. Pri podganah so opazili povečani incidenti benignega ovarijskega leiomioma in fokalne hiperplazije gladkega mišičja jajčnika, kar se ujema s podobnimi izsledki, ki so jih opisovali pri drugih agonistih adrenergičnih receptorjev beta-2. Pri miših ni bilo nobenih znakov kancerogenega delovanja. V teh študijah je bila raven sistemske izpostavljenosti (AUC) brez pomembnih neželenih učinkov pri miših najmanj 7-krat višja, pri podganah pa najmanj 49-krat višja od izpostavljenosti pri ljudeh, ki prejemajo zdravilo Onbrez Breezhaler v odmerku 300 mikrogramov enkrat na dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Onbrez Breezhaler 150 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule

Vsebina kapsule

laktoza monohidrat

Ovojnica kapsule

želatina

Črno tiskarsko črnilo

šelak (E904)

črni železov oksid (E172)

propilenglikol (E1520)

koncentrirana raztopina amonijaka

Onbrez Breezhaler 300 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule

Vsebina kapsule

laktoza monohidrat

Ovojnica kapsule

želatina

Modro tiskarsko črnilo

šelak (E904)

briljantno modro FCF (E133)

propilenglikol (E1520)

titanov dioksid (E171)

črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Za zagotovitev zaščite pred vlago shranjujte kapsule v pretisnem omotu in jih vzemite iz njega šele tik pred uporabo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Onbrez Breezhaler je inhalator za inhaliranje posameznih odmerkov. Telo in pokrov inhalatorja sta iz akrilonitril-butadien-stirena, potisni gumbi so, narejeni iz metil-metakrilat-akrilonitril-butadien-stirena. Igle in vzmeti so iz nerjavečega jekla.

Pretisni omot iz PA/Alu/PVC – Alu vsebuje 10 trdih kapsul.

Škatla vsebuje 10 kapsul in en inhalator Onbrez Breezhaler.

Škatla vsebuje 30 kapsul in en inhalator Onbrez Breezhaler.

Skupno pakiranje obsega 2 pakiranj (vsako vsebuje 30 kapsul in 1 inhalator).

Skupno pakiranje obsega 3 pakiranja (vsako vsebuje 30 kapsul in 1 inhalator).

Skupno pakiranje obsega 30 pakiranj (vsako vsebuje 10 kapsul in 1 inhalator).

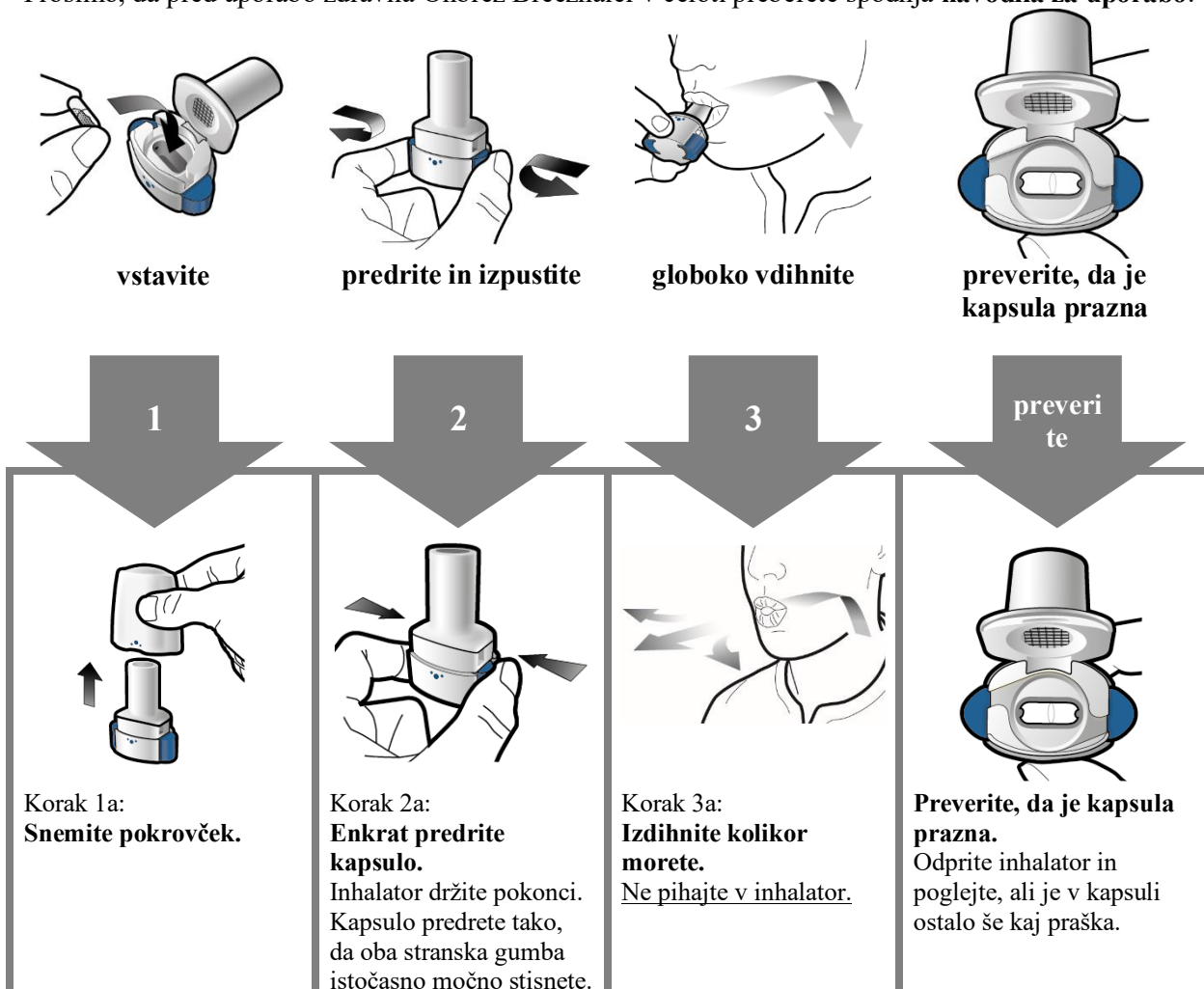
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

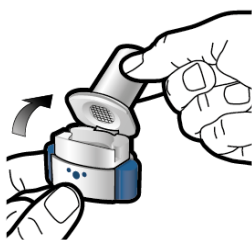
6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Vsak inhalator je treba zavreči, ko porabite vse kapsule.

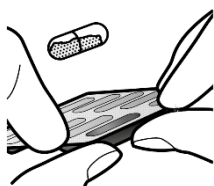
Navodila za uporabo

Prosimo, da pred uporabo zdravila Onbrez Breezhaler v celoti preberete spodnja **navodila za uporabo**.





Korak 1b:
Odprite inhalator.



Korak 1c:
Vzemite kapsulo.
Iz pretisnega omota
vzemite eno kapsulo.
Kapsule ne smete
pogoltniti.

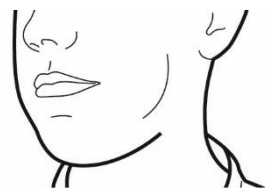
Ko se kapsula predre,
morate slišati zvok.
Kapsulo predrite samo
enkrat.



Korak 2b:
Stranska gumba
izpustite.



Korak 3b:
Zdravilo globoko
vdihnite.
Držite inhalator kot kaže
slika.
Ustnik namestite v usta
in ga čvrsto objemite z
ustnicami.
Pri tem ne pritiskajte
stranskih gumbov.
Vdihnite hitro in globoko
kolikor morete.
Med vdihovanjem boste
slišali brneč zvok.
Med vdihom lahko
začutite okus zdravila.



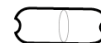
Korak 3c:
Zadržite dih.
Zadržite dih do 5 sekund.

Če je v kasuli še prašek:

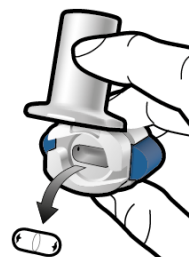
- zaprite inhalator.
- ponovite korake 3a do 3c.



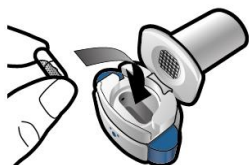
ostanki
praška



prazno



Odstranite prazno
kapsulo.
Prazno kapsulo odvrzite
med gospodinjske
odpadke.
Zaprite inhalator in ga
pokrijte s pokrovčkom.



Korak 1d:
Vstavite kapsulo.
Kapsule nikoli ne
nameščajte neposredno v
ustnik.



Korak 1e:
Zaprite inhalator.

Pomembne informacije

- Onbrez Breezhaler kapsule vedno shranjujte v pretisnem omotu in jih vzemite iz njega šele tik pred uporabo.
- Kapsule ne smete pogoltniti.
- Kapsul Onbrez Breezhaler ne uporabljajte z nobenim drugim inhalatorjem.
- Inhalatorja Onbrez Breezhaler ne uporabljajte za inhaliranje drugih zdravil iz kapsul.
- Kapsule nikoli ne dajajte v usta oziroma je ne nameščajte v ustnik inhalatorja.
- Stranska gumba pritisnite samo enkrat.
- Ne pihajte v ustnik.
- Ko vdihujete skozi ustnik, ne pritiskajte stranskih gumbov.
- Kapsule ne prijemajte z mokrimi rokami.
- Inhalatorja nikoli ne umivajte z vodo.

Vaše pakiranje zdravila Onbrez Breezhaler vsebuje:

- en inhalator Onbrez Breezhaler,
- enega ali več pretisnih omotov, vsak vsebuje 6 ali 10 kapsul zdravila Onbrez Breezhaler, ki jih vstavljate v inhalator.



Pogosta vprašanja

Zakaj med inhalacijo ni bilo slišati brnenja inhalatorja?

Kapsula se je morda zataknila v vdolbini. Če se to zgodi, previdno sprostite kapsulo z rahlim trkanjem ob spodnji del inhalatorja. Ponovno inhalirajte zdravilo, tako da ponovite korake 3a do 3c.

Kaj naj naredim, če je v kapsuli še prašek?

Niste prejeli dovolj zdravila. Zaprite inhalator in ponovite korake 3a do 3c.

Po inhaliranju kašljam – ali je to pomembno?

To se lahko zgodi. Če ste kapsulo izpraznili, ste prejeli dovolj zdravila.

Na jeziku sem začutil manjši delec kapsule – ali je to pomembno?

To se lahko zgodi. To vam ne bo škodovalo. Možnost, da se kapsula zdrobi v manjše delce, je večja, če kapsulo nehote predrete več kot enkrat.

Čiščenje inhalatorja

Ustnik z notranje in zunanje strani očistite s čisto, suho krpicco, ki ne pušča vlaken, da odstranite ostanke praška. Inhalator naj bo vedno suh. Inhalatorja nikoli ne umivajte z vodo.

Odstranjevanje inhalatorja po uporabi

Vsak inhalator je potrebno zavreči, ko porabite vse kapsule iz pakiranja. Vprašajte farmacevta o načinu odstranjevanja inhalatorja po uporabi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Onbrez Breezhaler 150 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule

EU/1/09/593/001-005

Onbrez Breezhaler 300 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule

EU/1/09/593/006-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. november 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 18. september 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

04. september 2025

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>