

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Onbrez Breezhaler 150 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén capsule bevat indacaterolmaleaat overeenkomend met 150 microgram indacaterol.

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


Hulpstoffen:

Eén capsule bevat 24,8 mg lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Inhalatiepoeder in harde capsule

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

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

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

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

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

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

#### Ouderen

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

#### Kinderen

Er is geen relevant gebruik van Onbrez Breezhaler bij kinderen (jonger dan 18 jaar).

### Leverfunctiestoornis

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

### Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

### Wijze van toediening

Uitsluitend voor inhalatie.

Onbrez Breezhaler capsules dienen alleen met de Onbrez Breezhaler inhalator te worden gebruikt (zie rubriek 6.6).

Onbrez Breezhaler capsules dienen niet te worden ingeslikt.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, voor lactose of voor één van de andere hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Astma

Onbrez Breezhaler mag niet worden gebruikt bij astma vanwege gebrek aan langetermijn uitkomstgegevens bij astma met Onbrez Breezhaler.

### Paradoxe bronchospasmen

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

### Verslechtering van de aandoening

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

### Systemische effecten

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

### Cardiovasculaire effecten

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

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

#### Hypokaliëmie

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

#### Hyperglykemie

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

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Sympathicomimetische stoffen

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

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

#### Hypokaliëmische behandeling

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

#### Bèta-adrenerge blokkers

Bèta-adrenerge blokkers kunnen het effect van bèta-2-adrenerge agonisten verzwakken of tegenwerken. Daarom dient indacaterol niet samen met bèta-adrenerge blokkers (inclusief oogdruppels) te worden gegeven tenzij er noodzakelijke redenen zijn voor het gebruik ervan. Indien vereist, gaat de voorkeur uit naar cardioselectieve bèta-adrenerge blokkers, hoewel deze met de nodige voorzichtigheid dienen te worden gebruikt.

#### Metabole en transporter-gebaseerde interacties

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

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

### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens voorhanden over het gebruik van indacaterol bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de

reproductietoxiciteit bij klinisch relevante blootstellingen (zie rubriek 5.3). Net als andere bèta-2-adrenerge agonisten, kan indacaterol de bevalling remmen door een relaxerend effect op het gladde spierweefsel van de baarmoeder. Onbrez Breezhaler mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de verwachte voordelen opwegen tegen de potentiële risico's.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of indacaterol/metabolieten worden uitgescheiden in de humane moedermelk. Beschikbare farmacokinetische/toxicologische gegevens bij dieren lieten uitscheiding van indacaterol/metabolieten in de melk zien (zie rubriek 5.3). Een risico voor het kind dat borstvoeding krijgt kan niet worden uitgesloten. Er dient een beslissing te worden genomen om de borstvoeding te staken of om de Onbrez Breezhaler behandeling te staken/er van af te zien, met inachtneming van het voordeel van het geven van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

#### Fertiliteit

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

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst voorkomen bij de aanbevolen doses waren nasofaryngitis (9,1%), hoest (6,8%), infectie van de bovenste luchtwegen (6,2%) en hoofdpijn (4,8%). Deze waren bij de grote meerderheid mild of matig en werden minder frequent bij voortzetting van de behandeling.

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

#### Tabel met samenvatting van bijwerkingen

Het Onbrez Breezhaler Fase III klinisch ontwikkelingsprogramma omvatte patiënten met een klinische diagnose van matige tot ernstige COPD. 2.154 patiënten kregen indacaterol tot maximaal één jaar in doses tot twee keer de maximaal aanbevolen dosis. Van deze patiënten werden er 627 behandeld met eenmaal daags 150 microgram en werden 853 patiënten behandeld met eenmaal daags 300 microgram. Ongeveer 40% van de patiënten had ernstige COPD. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 63 jaar. 47% van de patiënten was 65 jaar of ouder, en de meerderheid (89%) was kaukasisch.

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

**Tabel 1 Bijwerkingen**

<b>Bijwerkingen</b>	<b>Categorie van frequentie</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Nasofaryngitis	Vaak
Bovenste luchtweginfectie	Vaak
Sinusitis	Vaak
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Diabetes mellitus en hyperglykemie	Vaak
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Hoofdpijn	Vaak
Paresthesie	Soms
<b>Hartaandoeningen</b>	
Ischemische hartziekte	Vaak
Atriumfibrillatie	Soms
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Hoest	Vaak
Faryngolaryngeale pijn	Vaak
Rhinorroe	Vaak
Congestie van de luchtwegen	Vaak
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	
Spierspasme	Vaak
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Perifeer oedeem	Vaak
Niet-cardiale borstpijn	Soms

Bij een dosis van twee keer de maximaal aanbevolen dosis was het veiligheidsprofiel van Onbrez Breezhaler in het algemeen vergelijkbaar met dat van de aanbevolen doses. Bijkomende bijwerkingen waren tremor (vaak) en anemie (soms).

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In Fase III klinische studies namen gezondheidszorgverleners tijdens klinische visites waar dat gemiddeld 17-20% van de patiënten een sporadisch optredende hoest hadden die meestal binnen 15 seconden na inhalatie optrad en die typisch 5 seconden duurde (ongeveer 10 seconden bij patiënten die roken). Het werd vaker waargenomen bij vrouwelijke patiënten dan bij mannelijke patiënten en vaker bij rokers dan bij ex-rokers. Deze postinhalatie hoest werd in het algemeen goed verdragen en leidde er niet toe dat patiënten stopten met de onderzoeken bij de aanbevolen doses (hoest is een symptoom bij COPD en slechts 6,8% van de patiënten in totaal meldde hoest als ongewenst effect). Er is geen bewijs dat de postinhalatie hoest is geassocieerd met bronchospasme, exacerbaties, verslechtering van de ziekte of verlies van werkzaamheid.

#### **4.9 Overdosering**

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

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

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Langwerkende bèta-2-adrenerge agonist, ATC-code: R03AC18

#### Werkingsmechanisme

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

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

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

#### Farmacodynamische effecten

In een aantal klinische onderzoeken naar farmacodynamiek en werkzaamheid gaf Onbrez Breezhaler, eenmaal daags toegediend in doses van 150 en 300 microgram, consistent klinisch significante verbeteringen in de longfunctie (gemeten als het geforceerd expiratoir secondevolume, FEV<sub>1</sub>) over 24 uur. Er was een snelle intrede van de werking binnen 5 minuten na inhalatie, met een toename in FEV<sub>1</sub> van 110-160 ml ten opzichte van de uitgangswaarde, wat vergelijkbaar is met het effect van de snelwerkende bèta-2-agonist salbutamol 200 microgram, en statistisch significant sneller vergeleken met salmeterol/fluticason 50/500 microgram. Gemiddelde piekverbeteringen in FEV<sub>1</sub> ten opzichte van de uitgangswaarde bedroegen 250-330 ml op "steady state".

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

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

#### Effecten op cardiale elektrofysiologie

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

Een 26 weken durend, dubbelblind, placebo-gecontroleerd Fase III onderzoek bij 605 patiënten met COPD liet zien dat er geen klinisch relevant verschil was in de ontwikkeling van aritmische voorvallen, geobserveerd gedurende 24 uur aan het begin van de studie en tot 3 keer gedurende de 26-

weekse behandelingsperiode, tussen patiënten die de aanbevolen doses van Onbrez Breezhaler behandeling kregen en patiënten die placebo of behandeling met tiotropium kregen.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

#### Longfunctie

Onbrez Breezhaler, eenmaal daags toegediend in doses van 150 microgram en 300 microgram, liet klinisch relevante verbeteringen in longfunctie zien. Bij het 12-weeken primaire eindpunt (24-uur dal FEV<sub>1</sub>) resulteerde de 150 microgram dosis in een toename van 130-180 ml in vergelijking met placebo (p<0,001) en een toename van 60 ml vergeleken met salmeterol 50 microgram tweemaal daags (p<0,001). De 300 microgram dosis resulteerde in een toename van 170-180 ml in vergelijking met placebo (p<0,001) en een toename van 100 ml in vergelijking met formoterol 12 microgram tweemaal daags (p<0,001). Beide doses resulteerden in een toename van 40-50 ml ten opzichte van open-label tiotropium 18 microgram eenmaal daags (150 microgram, p=0,004; 300 microgram, p=0,01). Het 24-uurs bronchodilerend effect van Onbrez Breezhaler werd gehandhaafd vanaf de eerste dosis gedurende een behandelingsperiode van een jaar, zonder dat er bewijs is van verlies in werkzaamheid (tachyfylaxie).

#### Symptomatische voordelen

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

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

Er is beperkte behandelingservaring beschikbaar bij personen van Afrikaanse afkomst.

**Tabel 2 Symptoomverlichting na 6 maanden behandelingsduur**

<b>Behandeling Dosis (microgram)</b>	<b>Indacaterol 150 eenmaal daags</b>	<b>Indacaterol 300 eenmaal daags</b>	<b>Tiotropium 18 eenmaal daags</b>	<b>Salmeterol 50 tweemaal daags</b>	<b>Formoterol 12 tweemaal daags</b>	<b>Placebo</b>
<b>Percentage patiënten dat MCID TDI<sup>†</sup> behaalde</b>	57 <sup>a</sup> 62 <sup>b</sup>	71 <sup>b</sup> 59 <sup>c</sup>	57 <sup>b</sup>	54 <sup>a</sup>	54 <sup>c</sup>	45 <sup>a</sup> 47 <sup>b</sup> 41 <sup>c</sup>
<b>Percentage patiënten dat MCID SGRQ<sup>†</sup> behaalde</b>	53 <sup>a</sup> 58 <sup>b</sup>	53 <sup>b</sup> 55 <sup>c</sup>	47 <sup>b</sup>	49 <sup>a</sup>	51 <sup>c</sup>	38 <sup>a</sup> 46 <sup>b</sup> 40 <sup>c</sup>

<b>Vermindering in puffs/dag van gebruik van “rescue” medicatie vs. basislijn</b>	1,3 <sup>a</sup> 1,5 <sup>b</sup>	1,6 <sup>b</sup>	1,0 <sup>b</sup>	1,2 <sup>a</sup>	n/e	0,3 <sup>a</sup> 0,4 <sup>b</sup>
<b>Percentage van dagen zonder gebruik van “rescue” medicatie</b>	60 <sup>a</sup> 57 <sup>b</sup>	58 <sup>b</sup>	46 <sup>b</sup>	55 <sup>a</sup>	n/e	42 <sup>a</sup> 42 <sup>b</sup>

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

### Kinderpopulatie

Het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) heeft afgezien van de verplichting om onderzoeksresultaten met Onbrez Breezhaler bij alle subgroepen van de kinderpulatie bij chronisch obstructieve longziekte (COPD) in te dienen (zie rubriek 4.2 voor informatie over het gebruik bij kinderen).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Indacaterol is een chiraal molecuul met R-configuratie.

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

### Absorptie

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

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

### Distributie

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

### Biotransformatie

Na orale toediening van radiogelabeld indacaterol in een humaan ADME (absorptie, distributie, metabolisme, excretie) onderzoek, was onveranderd indacaterol de hoofdcomponent in serum en nam ongeveer eenderde van de totale geneesmiddelgerelateerde AUC over 24 uur voor haar rekening. De meest prominente metaboliet in serum was een gehydroxyleerd derivaat. Andere prominente

metaboliëten waren fenol-O-glucuroniden van indacaterol en gehydroxyleerd indacaterol. Andere geïdentificeerde metaboliëten waren een diastereomeer van de gehydroxyleerde derivaat, een N-glucuronide van indacaterol, en C- en N-gedealkyleerde producten.

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

### Eliminatie

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

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

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

### Speciale populaties

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

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

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

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

Genotoxiciteitsonderzoeken lieten geen mutageen of clastogeen potentieel zien. Carcinogeniteit werd beoordeeld in een twee jaar durend onderzoek bij de rat en een zes maanden durend onderzoek bij

transgene muizen. Verhoogde incidenties van benigne ovariumleiomyomen en focale hyperplasie van glad spierweefsel in het ovarium bij de rat waren consistent met vergelijkbare bevindingen die gemeld zijn voor andere bèta-2-adrenerge agonisten. Er is geen bewijs van carcinogeniteit gezien bij de muis. Systemische blootstellingen (AUC) bij de rat en bij de muis bij de “no-observed adverse effect levels” in deze onderzoeken waren respectievelijk ten minste 7- en 49-voud hoger dan bij de mens, behandeld met Onbrez Breezhaler eenmaal daags 300 microgram per dag.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Capsule inhoud

Lactosemonohydraat

#### Capsule omhulsel

Gelatine

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

Onbrez Breezhaler capsules moeten altijd worden bewaard in de blisterverpakking ter bescherming tegen vocht en mogen uitsluitend direct voor gebruik uit de blisterverpakking worden gehaald.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

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

PA/Alu/PVC - Alu blisterverpakkingen, bevatten 10 harde capsules, met een inhalator gemaakt van plastic materialen, geleverd in elke verpakking.

Doos met 10 capsules (1x10 capsule blisterverpakkingen) en één Onbrez Breezhaler inhalator.

Doos met 30 capsules (3x10 capsule blisterverpakkingen) en één Onbrez Breezhaler inhalator.

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

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



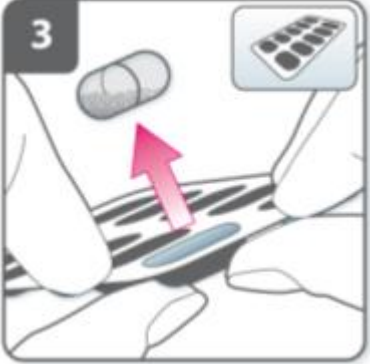

Multiverpakking met 30 verpakkingen (elk bevat 10 capsules en 1 inhalator).





Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

De Onbrez Breezhaler inhalator die wordt geleverd bij elk nieuw medisch voorschrift dient te worden gebruikt. Gooi elke inhalator weg na 30 dagen gebruik.

## Instructies voor gebruik

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

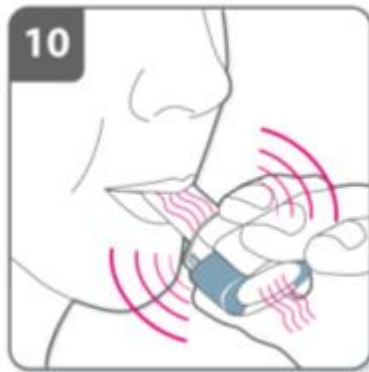
	<p><b>Sluit de inhalator:</b> Sluit de inhalator tot u een klik hoort.</p>
	<p><b>Prik de capsule door:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Houd de inhalator rechtop met het mondstuk naar boven gericht.</li> <li>• Prik de capsule door, door beide knoppen aan de zijkanten gelijktijdig stevig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



### **Inhaleer het geneesmiddel**

Om het geneesmiddel diep in uw luchtwegen in te ademen:

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



### **Let op:**

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

### **Aanvullende informatie**




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

### **Als u geen zoemend geluid hoort:**

De capsule kan vastzitten in de capsulehouder.

Als dit gebeurt:

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

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

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

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/09/593/001-005

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

30.11.2009

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

31.05.2011