

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onbrez Breezhaler 150 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén capsule bevat indacaterolmaleaat overeenkomend met 150 microgram indacaterol.

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

Hulpstof met bekend effect

Eén capsule bevat 24,8 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in harde capsule

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

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

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

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

Leverfunctiestoornis

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

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

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

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

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Astma

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

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

Overgevoeligheid

Onmiddellijke overgevoeligheidsreacties zijn gemeld na toediening van Onbrez Breezhaler. Als verschijnselen die duiden op allergische reacties (in het bijzonder moeilijkheden met ademen of

slikken, zwelling van de tong, lippen en gezicht, urticaria, huiduitslag) optreden, dient het gebruik van Onbrez Breezhaler onmiddellijk te worden gestaakt en alternatieve behandeling te worden ingesteld.

Paradoxaal bronchospasmen

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

Verslechtering van de aandoening

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

Systemische effecten

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

Cardiovasculaire effecten

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

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

Hypokaliëmie

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

Hyperglykemie

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

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

Hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Sympathicomimetische geneesmiddelen

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

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

Hypokaliëmische behandeling

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

Bèta-adrenerge blokkers

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

Metabole en transporter-gebaseerde interacties

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Bij de aanbevolen doses laat het bijwerkingenprofiel van Onbrez Breezhaler bij patiënten met COPD klinisch niet-significante systemische effecten van bèta-2-adrenerge stimulatie zien. Gemiddelde veranderingen in hartslag waren minder dan één hartslag per minuut. Tachycardie kwam niet vaak voor en werd in een vergelijkbare frequentie als bij placebobehandeling gemeld. Relevante QT_cF-verlenging was niet detecteerbaar in vergelijking met placebo. De frequentie van opmerkelijke QT_cF-intervallen

[d.w.z. >450 ms (mannen) en >470 ms (vrouwen)] en meldingen van hypokaliëmie waren vergelijkbaar met placebo. De gemiddelde maximale veranderingen in bloedglucosespiegels waren vergelijkbaar voor Onbrez Breezhaler en placebo.

Tabel met samenvatting van bijwerkingen

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

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

Tabel 1 Bijwerkingen

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

| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | |
|--|------|
| Spierspasme | Vaak |
| Myalgie | Soms |
| Skeletspierpijn | Soms |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | |
| Borstpijn | Vaak |
| Perifeer oedeem | Vaak |

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

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

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

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

Farmacodynamische effecten

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

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

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

Effecten op cardiale elektrofysiologie

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

Longfunctie

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

Symptomatische voordelen

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

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

Er is beperkte behandelingservaring beschikbaar bij personen van Afrikaanse afkomst.

Tabel 2 Symptoomverlichting na 6 maanden behandelingsduur

| Behandeling Dosis (microgram) | Indacaterol 150 eenmaal daags | Indacaterol 300 eenmaal daags | Tiotropium 18 eenmaal daags | Salmeterol 50 tweemaal daags | Formoterol 12 tweemaal daags | Placebo |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|--------------------------------------|------------------------------------|------------------|------------------|-----------------|---|
| Percentage patiënten dat MCID TDI[†] behaalde | 57 ^a 62 ^b | 71 ^b 59 ^c | 57 ^b | 54 ^a | 54 ^c | 45 ^a 47 ^b 41 ^c |
| Percentage patiënten dat MCID SGRQ[†] behaalde | 53 ^a 58 ^b | 53 ^b 55 ^c | 47 ^b | 49 ^a | 51 ^c | 38 ^a 46 ^b 40 ^c |
| Vermindering in puffs/dag van gebruik van “rescue” medicatie vs. basislijn | 1,3 ^a 1,5 ^b | 1,6 ^b | 1,0 ^b | 1,2 ^a | n/e | 0,3 ^a 0,4 ^b |
| Percentage van dagen zonder gebruik van “rescue” medicatie | 60 ^a 57 ^b | 58 ^b | 46 ^b | 55 ^a | n/e | 42 ^a 42 ^b |

Onderzoeksopzet met ^a: indacaterol 150 microgram, salmeterol en placebo; ^b: indacaterol 150 en 300 microgram, tiotropium en placebo; ^c: indacaterol 300 microgram, formoterol en placebo

[†] MCID (“minimal clinically important difference”) = minimaal klinisch belangrijk verschil (≥ 1 punt verandering in TDI, ≥ 4 punten verandering in SGRQ)

n/e (“not evaluated”) = niet onderzocht na zes maanden

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Indacaterol is een chiraal molecuul met R-configuratie.

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

Absorptie

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

Indacaterol serumconcentraties namen toe met herhaalde eenmaaldaagse toediening. “Steady state” werd bereikt binnen 12 tot 14 dagen. De gemiddelde accumulatieverhouding van indacaterol, d.w.z. AUC (“area

under the curve”) over het 24-uurs doseringsinterval op Dag 14 ten opzichte van Dag 1, was in het bereik van 2,9 tot 3,5 voor eenmaal daags geïnhaleerde doses tussen 150 microgram en 600 microgram.

Distributie

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

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

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

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

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

Speciale populaties

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud

Lactosemonohydraat

Capsule omhulsel

Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

Doos met 10 capsules en één Onbrez Breezhaler inhalator.

Doos met 30 capsules en één Onbrez Breezhaler inhalator.

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

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

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

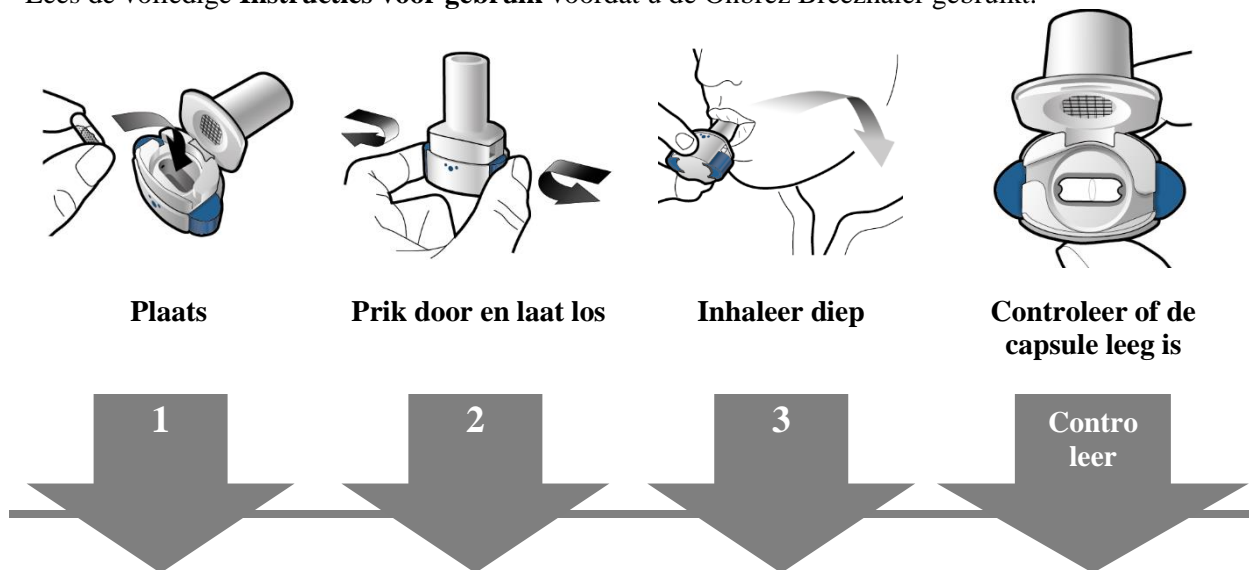
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

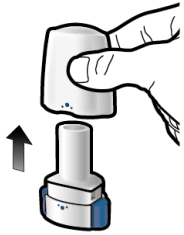
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke inhalator moet weggegooid worden nadat alle capsules zijn gebruikt.

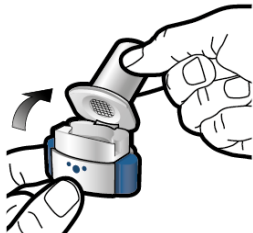
Instructies voor gebruik

Lees de volledige **Instructies voor gebruik** voordat u de Onbrez Breezhaler gebruikt.

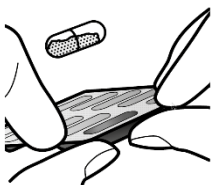




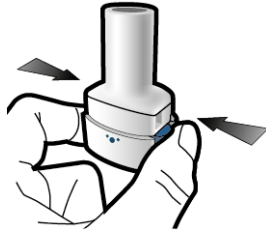
Stap 1a:
Verwijder het beschermkapje



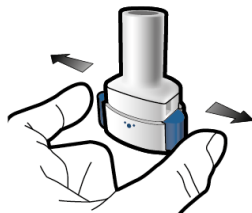
Stap 1b:
Open de inhalator



Stap 1c:
Verwijder de capsule
Haal één capsule uit de blisterverpakking.
Slik de capsule niet in.



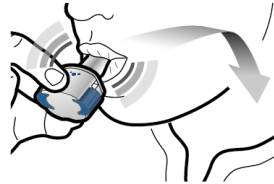
Stap 2a:
Prik de capsule één keer door
Houd de inhalator rechtop.
Prik de capsule door, door beide knoppen aan de zijkanten gelijktijdig stevig in te drukken.
U moet een geluid horen wanneer de capsule wordt doorgeprik.
Prik de capsule slechts één keer door.



Stap 2b:
Laat de knoppen aan de zijkanten los



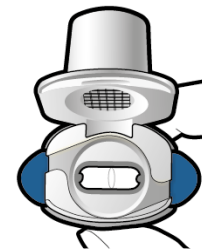
Stap 3a:
Adem volledig uit
Blaas niet in de inhalator.



Stap 3b:
Inhaleer het geneesmiddel diep
Houd de inhalator vast zoals op het plaatje.
Stop het mondstuk in uw mond en sluit uw lippen er stevig omheen.
Druk niet op de knoppen aan de zijkant.
Adem snel in en zo diep als u kunt.
Tijdens het inhaleren zult u een zoemend geluid horen.
U kunt het geneesmiddel proeven als u inhaleert.



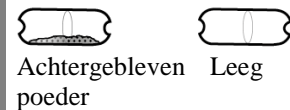
Stap 3c:
Houd uw adem in



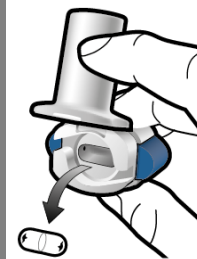
Controleer of de capsule leeg is

Open de inhalator om te zien of er poeder is achtergebleven in de capsule.

Als er poeder is achtergebleven in de capsule:
Sluit de inhalator.
Herhaal de stappen 3a tot 3c.





Achtergebleven poeder Leeg poeder



Verwijder de lege capsule
Gooi de lege capsule weg met uw huisvuil.

Sluit de inhalator en zet het beschermkapje er weer op.

| | | | |
|--|--|---|--|
| | | <p>Houd uw adem in gedurende maximaal 5 seconden.</p> | |
|  <p>Stap 1d: Stop een capsule in de inhalator Stop een capsule nooit direct in het mondstuk.</p>  <p>Stap 1e: Sluit de inhalator</p> | | | <p>Belangrijke Informatie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Onbrez Breezhaler capsules moeten altijd in de blisterverpakking worden bewaard en mogen uitsluitend direct voor gebruik uit de blisterverpakking worden gehaald. • Slik de capsule niet in. • Gebruik de Onbrez Breezhaler capsules niet met een andere inhalator. • Gebruik de Onbrez Breezhaler inhalator niet om een ander geneesmiddel in capsules in te nemen. • Plaats de capsule nooit in uw mond of in het mondstuk van de inhalator. • Druk de knoppen aan de zijkant niet meer dan één keer in. • Blaas niet in het mondstuk. • Druk niet op de knoppen aan de zijkant tijdens het inhaleren door het mondstuk. • Raak de capsules niet aan met natte handen. • Wasuw inhalator nooit met water. |

| | | |
|---|---|--|
| <p>Uw Onbrez Breezhaler Inhalator verpakking bevat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eén Onbrez Breezhaler inhalator • Eén of meer blisterverpakkingen, elk met 6 of 10 Onbrez Breezhaler capsules voor gebruik in de inhalator  | <p>Veelgestelde vragen</p> <p>Waarom maakte de inhalator geen geluid toen ik inhaleerde?</p> <p>De capsule kan vastzitten in de uitsparing voor de capsule. Als dit gebeurt, maak de capsule voorzichtig los door op de onderkant van de inhalator te tikken. Inhaleer het geneesmiddel opnieuw</p> | <p>Schoonmaken van de inhalator</p> <p>Veeg het mondstuk aan de binnen- en buitenkant af met een schoon, droog, pluisvrij doekje om poederresten te verwijderen. Houd de inhalator droog. Was uw inhalator nooit met water.</p> |
|---|---|--|

| | | |
|--|---|--|
| | <p>door de stappen 3a tot 3c te herhalen.</p> <p>Wat moet ik doen als er poeder is achtergebleven in de capsule? U heeft niet voldoende van het geneesmiddel binnengekregen. Sluit de inhalator en herhaal de stappen 3a tot 3c.</p> <p>Ik hoestte na inhalatie – maakt dit uit? Dit kan gebeuren. Als de capsule leeg is, heeft u voldoende van het geneesmiddel binnengekregen.</p> <p>Ik voelde kleine stukjes van de capsule op mijn tong –maakt dit uit? Dit kan gebeuren. Het is niet schadelijk. De kans op het verbrokkelen van de capsule neemt toe als de capsule meer dan één keer wordt doorgeprikt.</p> | <p>Weggoien van de inhalator na gebruik Elke inhalator dient te worden weggegooid zodra alle capsules zijn gebruikt. Vraag uw apotheker hoe u geneesmiddelen en inhalatoren moet weggoien die niet meer nodig zijn.</p> |
|--|---|--|

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

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

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

EU/1/09/593/001-005

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 november 2009
Datum van laatste verlenging: 18 september 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12 december 2019

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