

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onbrez Breezhaler 150 micrograme capsule cu pulbere de inhalat

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține maleat de indacaterol, echivalent cu indacaterol 150 micrograme.

Doza de maleat de indacaterol eliberată prin piesa bucală a inhalatorului este echivalentă cu indacaterol 120 micrograme.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 24,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu pulbere de inhalat

Capsule transparente (incolor), conținând pulbere de culoare albă, inscripționate cu negru cu „IDL 150” deasupra unei linii negre și cu logo-ul companiei producătoare (ℓ) sub linia neagră.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Onbrez Breezhaler este indicat pentru tratamentul bronhodilatator de întreținere al obstrucției căilor respiratorii la pacienți adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza recomandată reprezintă inhalarea conținutului unei capsule de 150 micrograme, o dată pe zi, utilizând inhalatorul Onbrez Breezhaler. Doza trebuie crescută numai la recomandarea medicului.

Inhalarea conținutului unei capsule de 300 micrograme, o dată pe zi, utilizând inhalatorul Onbrez Breezhaler, s-a dovedit a asigura beneficii clinice suplimentare în tulburările respiratorii, în special la pacienții cu BPOC severă. Doza maximă recomandată este de 300 micrograme, o dată pe zi.

Onbrez Breezhaler trebuie administrat zilnic, la aceeași oră.

Dacă se omite o doză, doza următoare trebuie luată la ora obișnuită în ziua următoare.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Concentrația plasmatică maximă și expunerea sistemică generală cresc odată cu vârsta, dar nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

##### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date privind utilizarea Onbrez Breezhaler la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

### *Copii și adolescenți*

Onbrez Breezhaler nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).

### Mod de administrare

Numai pentru administrare inhalatorie. Capsulele Onbrez Breezhaler nu trebuie înghițite.

Capsulele trebuie scoase din blister imediat înainte de utilizare.

Capsulele trebuie administrate utilizând doar inhalatorul Onbrez Breezhaler (vezi pct. 6.6). Trebuie utilizat inhalatorul Onbrez Breezhaler furnizat cu fiecare nouă prescripție medicală.

Pacienții trebuie instruiți cu privire la modul corect de administrare a medicamentului. Pacienții care nu prezintă o îmbunătățire a respirației trebuie întrebați dacă nu înghit medicamentul în loc să-l inhaleze.

Pentru instrucțiuni privind utilizarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Astm bronșic

Onbrez Breezhaler este un agonist beta<sub>2</sub>-adrenergic cu durată lungă de acțiune, care este indicat numai pentru BPOC și nu trebuie utilizat la pacienții cu astm bronșic, din cauza lipsei datelor pe termen lung la acești pacienți.

Agoniștii beta<sub>2</sub>-adrenergici cu durată lungă de acțiune pot crește riscul apariției evenimentelor adverse grave asociate cu astmul bronșic, inclusiv decese cauzate de astmul bronșic, când sunt utilizați în tratamentul astmului bronșic.

### Hipersensibilitate

Au fost raportate reacții imediate de hipersensibilitate după administrarea Onbrez Breezhaler. Dacă apar semne care sugerează reacții alergice (mai ales, dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței, urticarie, erupții cutanate tranzitorii), administrarea Onbrez Breezhaler trebuie întreruptă imediat și trebuie instituit tratament alternativ.

### Bronhospasm paradoxal

Similar altor tratamente inhalatorii, administrarea Onbrez Breezhaler poate determina bronhospasm paradoxal, care poate pune viața în pericol. Dacă apare bronhospasm paradoxal, terapia cu Onbrez Breezhaler trebuie întreruptă imediat și înlocuită cu un tratament alternativ.

### Agravare a bolii

Onbrez Breezhaler nu este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de bronhospasm, și anume ca tratament de urgență. În cazul agravării BPOC în timpul tratamentului cu Onbrez Breezhaler, trebuie efectuată reevaluarea pacientului și a schemei de tratament a BPOC. Nu se recomandă creșterea dozei zilnice de Onbrez Breezhaler peste doza maximă recomandată de 300 micrograme.

### Efecte sistemice

De regulă, deși după administrarea Onbrez Breezhaler în dozele recomandate nu se observă efecte relevante clinic asupra sistemului cardiovascular, cum s-a constatat în cazul altor agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici, indacaterol trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (boală arterială coronariană, infarct miocardic acut, aritmii cardiace, hipertensiune arterială), la pacienții cu tulburări convulsivante sau tireotxicoză și la pacienții care răspund în mod neobișnuit la tratamentul cu agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici.

### Efecte cardiovasculare

Similar altor agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici, la unii pacienți, indacaterolul poate avea un efect cardiovascular semnificativ clinic, evaluat prin creșterea alurii ventriculare, tensiunii arteriale și/sau agravarea simptomelor. Dacă apar astfel de efecte, tratamentul trebuie întrerupt. În plus, s-a raportat că agoniștii beta-adrenergici produc modificări ale electrocardiografei (ECG), cum sunt applatizarea undei T, prelungirea intervalului QT și subdenivelarea segmentului ST, deși semnificația clinică a acestor observații nu este cunoscută. Prin urmare, agoniștii beta<sub>2</sub>-adrenergici cu durată lungă de acțiune (BADLA) sau medicamente care conțin BADLA, cum este Onbrez Breezhaler, trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu prelungire a intervalului QT cunoscută sau suspionată sau la pacienții tratați cu medicamente care influențează intervalul QT.

### Hipokaliemie

Agoniștii beta<sub>2</sub>-adrenergici pot determina hipokaliemie semnificativă la unii pacienți, care poate determina reacții adverse cardiovasculare. De regulă, scăderea concentrației plasmatică a potasiului este tranzitorie și nu necesită administrarea de săruri de potasiu. La pacienții cu BPOC severă, hipokaliemia poate fi potențată de hipoxie și de tratamentul concomitent (vezi pct. 4.5), care pot crește susceptibilitatea la aritmii cardiace.

### Hiperglicemie

Inhalarea de doze mari de agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici poate determina creșterea glicemiei. După începerea tratamentului cu Onbrez Breezhaler, glicemia trebuie monitorizată mai atent la pacienții cu diabet zaharat.

În timpul studiilor clinice, modificările semnificative clinic ale glicemiei au fost, în general, mai frecvente cu 1-2% la administrarea Onbrez Breezhaler în dozele recomandate, comparativ cu administrarea de placebo. Onbrez Breezhaler nu a fost studiat la pacienții cu diabet zaharat care nu era bine controlat terapeutic.

### Excipienți

Capsulele conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Medicamente simpatomimetice

Administrarea concomitentă a altor medicamente simpatomimetice (în monoterapie sau ca parte a unei terapii asociate) poate potența reacțiile adverse la Onbrez Breezhaler.

Onbrez Breezhaler nu trebuie utilizat concomitent cu alți agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici cu durată lungă de acțiune sau cu medicamente care conțin agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici cu durată lungă de acțiune.

## Tratament hipokaliemiant

Administrarea concomitentă a tratamentului hipokaliemiant cu derivați de metilxantină, corticosteroizi sau diuretice care nu economisesc potasiu poate potența posibilul efect hipokaliemiant al agoniștilor beta<sub>2</sub>-adrenergici și, ca urmare, aceste medicamente trebuie utilizate cu precauție (vezi pct. 4.4).

## Blocante beta-adrenergice

Atunci când sunt administrate concomitent, blocantele beta-adrenergice și agoniștii beta<sub>2</sub>-adrenergici își pot reduce sau antagoniza reciproc efectul. Ca urmare, indacaterolul nu trebuie administrat în asociere cu blocante beta-adrenergice (incluzând picături oftalmice), decât dacă este absolut necesar. Dacă este necesar, trebuie preferate blocantele beta-adrenergice cardioselective, deși acestea trebuie administrate cu precauție.

## Interacțiuni metabolice și pe bază de transportator

Inhibarea factorilor-cheie care contribuie la clearance-ul indacaterolului, CYP3A4 și glicoproteina P (gp-P), crește expunerea sistemică la indacaterol până la de două ori. Amploarea creșterilor expunerii determinată de interacțiuni nu ridică probleme legate de siguranță, dată fiind experiența privind siguranța tratamentului cu Onbrez Breezhaler în studii clinice cu durată de până la un an, cu administrarea de doze de până la de două ori mai mari decât doza terapeutică maximă recomandată.

Nu s-a demonstrat că indacaterolul determină interacțiuni în cazul tratamentelor concomitente. Studiile *in vitro* au arătat că indacaterolul are un potențial neglijabil de a determina interacțiuni metabolice cu medicamente, la nivelurile de expunere sistemică atinse în practica clinică.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea indacaterolului la gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice nocive directe sau indirecte asupra funcției de reproducere la expuneri clinic relevante (vezi pct. 5.3). Similar altor agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici, indacaterolul poate inhiba travaliul, din cauza efectului relaxant asupra mușchiului neted uterin. Onbrez Breezhaler trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiile așteptate depășesc riscurile potențiale.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă indacaterolul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacocinetice/toxicologice la animale au evidențiat excreția indacaterolului/metaboliților acestuia în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a nu iniția tratamentul cu Onbrez Breezhaler având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

### Fertilitatea

S-a observat o rată redusă a fertilității la șobolani. Totuși, se consideră improbabil faptul că indacaterolul va influența funcția de reproducere sau fertilitatea la om, după inhalarea dozei maxime recomandate (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Onbrez Breezhaler nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la administrarea dozelor recomandate au fost nazofaringită (14,3%), infecție a căilor respiratorii superioare (14,2%), tuse (8,2%), cefalee (3,7%) și spasme musculare (3,5%). Acestea au fost, în marea lor majoritate, ușoare până la moderate și au devenit mai puțin frecvente dacă tratamentul a fost continuat.

La dozele recomandate, profilul reacțiilor adverse la administrarea Onbrez Breezhaler la pacienții cu BPOC evidențiază efecte sistemice ne semnificative clinic ale stimulării beta<sub>2</sub>-adrenergice. Modificările medii ale frecvenței cardiace au fost de mai puțin de o bătaie pe minut; tahicardia nu a fost frecventă, fiind raportată cu o frecvență similară cu cea observată în cazul administrării de placebo. Comparativ cu placebo, nu au fost detectabile prelungiri relevante ale QTcF. Incidența intervalelor notabile QTcF [și anume >450 ms (bărbați) și >470 ms (femei)] și raportările privind hipokaliemia au fost similare cu cele pentru placebo. Media modificărilor maxime ale glicemiei a fost similară la Onbrez Breezhaler și placebo.

##### Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Faza III a programului de dezvoltare clinică cu Onbrez Breezhaler a inclus pacienți cu un diagnostic clinic de BPOC moderată până la severă. 4764 pacienți au fost expuși la indacaterol pe o perioadă de până la un an, la doze de până la de două ori doza maximă recomandată. Dintre acești pacienți, 2611 erau tratați cu 150 micrograme o dată pe zi și 1157 erau tratați cu 300 micrograme o dată pe zi. Aproximativ 41% dintre pacienți aveau BPOC severă. Vârsta medie a pacienților a fost de 64 ani, cu 48% dintre pacienți cu vârsta de 65 ani și peste, iar majoritatea pacienților (80%) au fost albi.

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse, în conformitate cu baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe, din baza de date de siguranță privind BPOC. În cadrul fiecărei grupe de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței, conform următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 1 Reacții adverse**

<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvență</b>
<b>Infecții și infestări</b>	
Infecții ale căilor respiratorii superioare	Frecvente
Rinofaringită	Frecvente
Sinuzită	Frecvente
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Hipersensibilitate <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Diabet zaharat și hiperglicemie	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Cefalee	Frecvente
Amețeli	Frecvente
Parestezii	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări cardiace</b>	
Cardiopatie ischemică	Mai puțin frecvente
Fibrilație atrială	Mai puțin frecvente
Palpitații	Mai puțin frecvente
Tahicardie	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Tuse	Frecvente
Durere faringo-laringeală, inclusiv iritație la nivelul gâtului	Frecvente
Rinoree	Frecvente
Bronhospasm paradoxal	Mai puțin frecvente
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Prurit/erupții cutanate tranzitorii	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Spasm muscular	Frecvente
Mialgie	Mai puțin frecvente
Durere musculoscheletică	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Durere toracică	Frecvente
Edem periferic	Frecvente

<sup>1</sup> Au fost primite raportări privind reacții de hipersensibilitate, provenite din experiența de punere pe piață post-aprobare, asociate cu utilizarea Onbrez Breezhaler. Acestea au fost raportate în mod voluntar de o populație de dimensiuni incerte, prin urmare, nu sunt posibile o estimare precisă a frecvenței lor sau stabilirea unei relații cauzale cu expunerea la medicament. Prin urmare, frecvența a fost calculată pe baza experienței din cadrul studiului clinic.

În cazul administrării o dată pe zi a unei doze de 600 micrograme, profilul de siguranță al Onbrez Breezhaler a fost, în general, similar cu cel raportat la dozele recomandate. O reacție adversă raportată suplimentar a fost tremor (frecvente).

## Descrierea reacțiilor adverse selective

În studiile clinice Faza III, personalul medical a observat în timpul vizitelor clinice că, în medie, 17-20% dintre pacienți au prezentat tuse sporadică, apărută de regulă în decurs de 15 secunde după inhalare, cu o durată tipică de 5 secunde (aproximativ 10 secunde la fumători). Aceasta s-a observat cu o frecvență mai mare la femei decât la bărbați, și la fumători decât la foști fumători. În general, la administrarea dozelor recomandate, această tuse post-inhalare nu a dus la retragerea niciunui pacient din studii (tusea este un simptom al BPOC și numai 8,2% dintre pacienți au raportat tusea ca reacție adversă). Nu există dovezi că tusea post-inhalare este asociată cu bronhospasm, exacerbări, agravare a bolii sau pierdere a eficacității.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

La pacienții cu BPOC, administrarea dozelor unice de 10 ori mai mari decât doza terapeutică maximă recomandată a fost asociată cu o creștere moderată a alurii ventriculare, a tensiunii arteriale sistolice și a intervalului QT<sub>c</sub>.

Este posibil ca supradozajul cu indacaterol să determine accentuarea efectelor tipice ale stimulatoarelor beta<sub>2</sub>-adrenergice, și anume tahicardie, tremor, palpitații, cefalee, greață, vărsături, somnolență, aritmii ventriculare, acidoză metabolică, hipokaliemie și hiperglicemie.

Se recomandă tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. În cazurile grave, pacienții trebuie spitalizați. Poate fi avută în vedere utilizarea beta-blocanților cardioselectivi, dar numai sub supravegherea unui medic și cu maximă precauție, deoarece utilizarea blocanților beta-adrenergici poate determina bronhospasm.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru bolile obstructive ale căilor respiratorii, agoniști selectivi ai beta-2-adrenoreceptorilor, codul ATC: R03AC18

#### Mecanism de acțiune

Efectele farmacologice ale agoniștilor receptorilor beta<sub>2</sub>-adrenergici pot fi, cel puțin parțial, atribuite stimulării adenilciclazei intracelulare, enzima care catalizează conversia adenosintrifosfatului (ATP) în 3', 5'-adenozinmonofosfat ciclic (monofosfat ciclic). Creșterea concentrației AMP-ului ciclic duce la relaxarea mușchiului neted bronșic. Studiile *in vitro* au arătat că indacaterolul, un agonist beta<sub>2</sub>-adrenergic cu acțiune de lungă durată, are o activitate agonistă de peste 24 de ori mai mare pentru receptorii beta<sub>2</sub> comparativ cu receptorii beta<sub>1</sub> și o activitate agonistă de 20 de ori mai mare pentru receptorii beta<sub>3</sub>.

Atunci când este administrat inhalator, indacaterolul acționează local la nivelul plămânului ca bronhodilatator. Indacaterolul este un agonist parțial al receptorului uman beta<sub>2</sub>-adrenergic, cu potență nanomolară. În izolatele bronșice umane, indacaterolul are un debut de acțiune rapid și o durată lungă de acțiune.



Deși receptorii beta<sub>2</sub> sunt receptori adrenergici predominanți la nivelul mușchiului neted bronșic, iar receptorii beta<sub>1</sub> sunt receptori predominanți la nivelul inimii, există și receptori beta<sub>2</sub>-adrenergici la nivelul inimii care cuprind 10-50% din totalul receptorilor adrenergici. Funcția precisă a receptorilor beta<sub>2</sub>-adrenergici cardiaci nu este cunoscută, dar prezența lor crește posibilitatea efectelor cardiace, chiar și cele determinate de agoniștii beta<sub>2</sub>-adrenergici cu selectivitate înaltă.

### Efecte farmacodinamice

În cadrul unui număr de studii clinice de farmacodinamie și eficacitate, Onbrez Breezhaler administrat o dată pe zi în doze de 150 și 300 micrograme a determinat, în mod constant, ameliorări semnificative clinic ale funcției pulmonare (conform măsurătorilor volumului expirator forțat pe secundă, FEV<sub>1</sub>) într-un interval de 24 ore. Medicamentul a acționat rapid, în 5 minute de la inhalare, cu o creștere a FEV<sub>1</sub> raportată la valoarea inițială de 110-160 ml, comparativ cu efectul agonistului beta<sub>2</sub> cu acțiune rapidă - salbutamol 200 micrograme și semnificativ statistic mai rapid comparativ cu salmeterol/fluticazonă 50/500 micrograme. Îmbunătățirile medii maxime ale FEV<sub>1</sub> raportate la valoarea inițială au fost de 250-330 ml la starea de echilibru.

Efectul bronhodilatator nu a depins de ora administrării dozei, dimineața sau seara.

S-a demonstrat că Onbrez Breezhaler a redus hiperinflația plămânului, ducând la creșterea capacității inspiratorii în timpul efortului fizic și în repaus, comparativ cu placebo.

### Efecte asupra electrofiziologiei cardiace

Un studiu clinic dublu-orb, placebo și controlat activ (cu moxifloxacină), cu durata de 2 săptămâni efectuat la 404 voluntari sănătoși, a demonstrat prelungiri medii maxime (interval de încredere 90%) ale intervalului QT<sub>c</sub>F (exprimat în milisecunde) cu 2,66 (0,55, 4,77) 2,98 (1,02, 4,93) și 3,34 (0,86, 5,82) după administrarea de doze repetate de 150 micrograme, 300 micrograme, respectiv 600 micrograme. Nu s-a evidențiat o legătură concentrație-delta QT<sub>c</sub> în intervalul dozelor evaluate.

Într-un studiu clinic de fază III cu durata de 26 săptămâni, dublu-orb, controlat placebo, efectuat la 605 pacienți cu BPOC, pe perioada tratamentului de 26 săptămâni, la pacienții tratați cu dozele recomandate de Onbrez Breezhaler și la pacienții cărora li s-a administrat placebo sau tratament cu tiotropium, s-a demonstrat că nu există nicio diferență semnificativă clinic în ceea ce privește apariția evenimentelor aritmice monitorizate în decurs de 24 de ore, comparativ cu valoarea inițială și cu o valoare de până la 3 ori valoarea inițială.

### Eficacitate și siguranță clinică

Programul de dezvoltare clinică a inclus un studiu cu durata de 12 săptămâni, două studii cu durata de șase luni (dintre care unul a fost prelungit până la un an, pentru evaluarea siguranței și tolerabilității) și un studiu controlat randomizat, cu durata de un an, efectuate la pacienți cu diagnostic clinic BPOC. Aceste studii au inclus măsurători ale funcției pulmonare și rezultate privind starea de sănătate, cum sunt dispnee, exacerbări ale bolii și calitatea vieții prin perspectiva stării de sănătate.

### Funcția pulmonară

Onbrez Breezhaler administrat o dată pe zi, la doze de 150 micrograme și 300 micrograme, a demonstrat ameliorări semnificative clinic ale funcției pulmonare. Din punct de vedere al criteriului final principal de evaluare (FEV<sub>1</sub> minim 24 ore), după 12 săptămâni, administrarea dozei de 150 micrograme a avut ca rezultat o creștere de 130-180 ml comparativ cu placebo (p<0,001) și o creștere de 60 ml comparativ cu administrarea de salmeterol 50 micrograme de două ori pe zi (p<0,001). Administrarea dozei de 300 micrograme a avut ca rezultat o creștere cu 170-180 ml comparativ cu placebo (p<0,001) și o creștere de 100 ml comparativ cu administrarea de formoterol 12 micrograme de două ori pe zi (p<0,001). Administrarea ambelor doze a avut ca rezultat o creștere de 40-50 ml comparativ cu administrarea deschisă de tiotropium 18 micrograme o dată pe zi (150 micrograme, p=0,004; 300 micrograme, p=0,01). Efectul bronhodilatator pe parcursul a 24 de ore al Onbrez Breezhaler a fost menținut de la administrarea primei doze pe întreaga perioadă de tratament cu durata de un an, fără a exista dovezi ale pierderii eficacității (tahifilaxie).

### Beneficii simptomatice

Ambele doze demonstrează îmbunătățiri semnificative statistice ale ameliorărilor simptomelor, comparativ cu placebo, în ceea ce privește dispneea și starea de sănătate (conform evaluării prin Chestionarul Respirator privind Indicele Temporar al Dispneei [ITD] și St. George [SGRQ]). Dimensiunea răspunsului a fost, în general, mai mare decât cea observată la comparatorii activi (Tabelul 2). În plus, pacienții tratați cu Onbrez Breezhaler au necesitat semnificativ mai puțină medicație de urgență, au avut mai multe zile fără a necesita medicație de urgență comparativ cu placebo și un procentaj semnificativ mai mare de zile fără simptome diurne.

Analiza eficacității generale privind tratamentul cu durata de 6 luni a demonstrat că rata exacerbarilor BPOC a fost semnificativ statistic mai mică comparativ cu rata exacerbarilor în cazul administrării placebo. Compararea dintre tratament și placebo a arătat un raport de 0,68 (ÎI 95% [0,47, 0,98]; valoare p 0,036) și 0,74 (ÎI 95% [0,56, 0,96]; valoare p 0,026) pentru doza de 150 micrograme, respectiv 300 micrograme.

Pentru persoanele de origine africană este disponibilă o experiență limitată privind tratamentul.

**Tabelul 2 Ameliorarea simptomelor după 6 luni de tratament**

Doza terapeutică (micrograme)	Indacatero 1 150 o dată pe zi	Indacatero 1 300 o dată pe zi	Tiotropiu m 18 o dată pe zi	Salmeterol 50 de două ori pe zi	Formoterol 12 de două ori pe zi	Placebo
Procentul de pacienți care au atins DMSC ITD <sup>†</sup>	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>
Procentul de pacienți care au atins DMSC SGRQ <sup>†</sup>	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>
Reducerea numărului de pulverizări/zi de medicație de urgență comparativ cu valoarea inițială	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>
Procentul de zile, fără medicație de urgență	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>

Protocolul studiului cu <sup>a</sup>: indacaterol 150 micrograme, salmeterol și placebo; <sup>b</sup>: indacaterol 150 și 300 micrograme, tiotropium și placebo; <sup>c</sup>: indacaterol 300 micrograme, formoterol și placebo

<sup>†</sup> DMSC = diferență minimă semnificativă clinic (modificare a ITD  $\geq 1$  punct, modificare SGRQ  $\geq 4$  puncte)

n/e= neevaluat la șase luni

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Onbrez Breezhaler la toate subgrupele de copii și adolescenți în boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Indacaterolul este o moleculă chirală cu configurație R.

Datele de farmacocinetică au fost obținute dintr-un număr de studii clinice efectuate la voluntari sănătoși și pacienți cu BPOC.

### Absorbție

Timpul mediu până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime ale indacaterolului a fost de aproximativ 15 minute după inhalarea de doze unice sau de doze repetate. Expunerea sistemică la indacaterol a crescut proporțional cu creșterea dozei (150 micrograme până la 600 micrograme) și proporțional cu doza. Biodisponibilitatea absolută a indacaterolului după inhalarea unei doze a fost în medie de 43% până la 45%. Expunerea sistemică rezultă dintr-o absorbție combinată pulmonară și gastro-intestinală; aproximativ 75% din expunerea sistemică a rezultat din absorbția pulmonară și aproximativ 25% din absorbție intestinală.

Concentrațiile plasmatice ale indacaterolului au crescut odată cu administrarea repetată a unei doze pe zi. Starea de echilibru a fost atinsă în decurs de 12 până la 14 de zile. Rata medie de acumulare a indacaterolului, și anume ASC într-un interval de dozaj de 24 ore, în ziua 14 comparativ cu ziua 1, s-a situat între 2,9 până la 3,5 pentru dozele cuprinse între 150 micrograme și 600 micrograme, administrate inhalator o dată pe zi.

### Distribuție

După administrarea în perfuzie intravenoasă, volumul de distribuție a indacaterolului, în timpul fazei de eliminare terminală, a fost de 2557 litri, indicând o distribuție extensivă. *In vitro*, legarea de proteinele umane serice și plasmatice a fost de 94,1-95,3% respectiv, 95,1-96,2%.

### Metabolizare

După administrarea orală de indacaterol marcat radioactiv într-un studiu ADME la om (absorbție, distribuție, metabolizare, eliminare), indacaterolul nemodificat a fost principala componentă prezentă în plasmă, reprezentând aproximativ o treime din valoarea totală a ASC a medicamentului, într-un interval de 24 de ore. Principalul metabolit plasmatic a fost un derivat hidroxilat. Alți metaboliți principali au fost derivații O-glucuronoconjugați fenolici ai indacaterolului și indacaterol hidroxilat. Alți metaboliți identificați au fost un diastereomer al derivatului hidroxilat, un N-glucuronoconjugat al indacaterolului și derivați C- și N-dealchilați.

Investigațiile *in vitro* au indicat faptul că UGT1A1 este singura izoformă UGT care a metabolizat indacaterolul în derivatul O-glucuronoconjugat fenolic. Au fost găsiți metaboliți oxidativi în incubații cu izoenzimele CYP1A1, CYP2D6 și CYP3A4 recombinante. Se conchide că CYP3A4 este izoenzima responsabilă predominant de hidroxilarea indacaterolului. De asemenea, investigațiile *in vitro* au indicat că indacaterolul este un substrat cu afinitate mică pentru pompa de eflux a gp-P.

### Eliminare

În studiile clinice care au inclus recoltarea urinei, cantitatea de indacaterol excretată nemodificată prin urină a fost, în general, mai mică de 2% din doză. Clearance-ul renal al indacaterolului a fost, în medie, între 0,46 și 1,20 litri/oră. Comparativ cu clearance-ul plasmatic al indacaterolului de 23,3 litri/oră, este evident că clearance-ul renal are un rol minor (aproximativ 2 până la 5% din clearance-ul sistemic) în eliminarea indacaterolului disponibil sistemic.

Într-un studiu ADME la om în care indacaterolul a fost administrat oral, excreția prin materiile fecale a prevalat asupra excreției urinare. Indacaterolul a fost excretat prin materiile fecale, în primul rând ca substanță parentală nemodificată (54% din doză) și, într-o măsură mai mică, sub formă de metaboliți hidroxilați ai indacaterolului (23% din doză). Balanța masei a fost completă la  $\geq 90\%$  din doza recuperată din excreție.

Concentrațiile plasmatică ale indacaterolului au scăzut multifazic, cu un timp de înjumătățire plasmatică terminal mediu variind între 45,5 până la 126 ore. Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică, calculat din acumularea indacaterolului după administrarea de doze repetate, a variat între 40 și 52 ore, ceea ce este conform cu timpul observat de aproximativ 12-14 zile până la atingerea stării de echilibru.

#### Grupe speciale de pacienți

O analiză farmacocinetică populațională a arătat că nu există niciun efect relevant clinic legat de vârstă (adulți cu vârsta până la 88 de ani), sex, greutate (32-168 kg) sau rasă asupra farmacocineticii indacaterolului. Aceasta nu a sugerat nicio diferență între subgrupele etnice ale acestei populații.

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată nu au prezentat modificări relevante ale  $C_{max}$  sau ASC ale indacaterolului și nici legarea proteinelor nu a diferit între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și subiecții sănătoși. Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Datorită contribuției foarte mici a eliminării urinare din volumul total excretat de organism, nu a fost efectuat un studiu la pacienți cu insuficiență renală.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

La câini, efectele asupra sistemului cardiovascular atribuite proprietăților beta<sub>2</sub>-agoniste ale indacaterolului au inclus tahicardie, aritmii și leziuni miocardice. La rozătoare, s-a observat iritabilitate ușoară a cavității nazale și a laringelui. Toate aceste observații au fost înregistrate la expuneri semnificativ mai mari decât cele anticipate la om.

Deși indacaterolul nu a afectat capacitatea generală de reproducere în cadrul unui studiu privind fertilitatea la șobolani, s-a observat o scădere a numărului de descendente F<sub>1</sub> gestante în studiul efectuat la șobolani în faza de peridezvoltare și postdezvoltare, la o expunere de 14 ori mai mare decât la oamenii tratați cu Onbrez Breezhaler. Indacaterolul nu a fost embriotoxic sau teratogen la șobolani sau iepuri.

Studiile de genotoxicitate nu au arătat potențial mutagen sau clastogen. Carcinogenitatea a fost evaluată într-un studiu la șobolani, cu durata de doi ani, și un studiu transgenic la șoarece, cu durata de șase luni. Creșterea incidențelor de leiomiom ovarian benign și hiperplazie focală a mușchiului neted ovarian la șobolani au fost conforme cu datele similare raportate pentru alți agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici. Nu au fost observate dovezi de carcinogenitate la șoareci. În aceste studii, expunerile sistemice (ASC) la șobolani și șoareci, la doze la care nu s-au observat reacții adverse, au fost de cel puțin 7 respectiv, 49 de ori mai mari decât la om la administrarea Onbrez Breezhaler o dată pe zi, în doză de 300 micrograme.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat

#### Capsula

Gelatină

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra întotdeauna în blister, pentru a fi protejat de umiditate și trebuie scos numai imediat înainte de utilizare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Onbrez Breezhaler este un dispozitiv de inhalare care eliberează o doză unică. Corpul și capacul inhalatorului sunt confecționate din acrilonitril-butadien-stiren, butoanele sunt confecționate din metacrilat de metil acrilonitril-butadien-stiren. Acele și arcurile sunt din oțel inoxidabil.

Blister din PA-Al-PVC/Al, a câte 10 capsule.

Cutie cu 10 capsule și un inhalator Onbrez Breezhaler.

Cutie cu 30 capsule și un inhalator Onbrez Breezhaler.

Ambalaj multiplu cu 2 cutii (fiecare conținând 30 capsule și 1 inhalator).

Ambalaj multiplu cu 3 cutii (fiecare conținând 30 capsule și 1 inhalator).

Ambalaj multiplu cu 30 cutii (fiecare conținând 10 capsule și 1 inhalator).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fiecare inhalator trebuie aruncat după utilizarea tuturor capsulelor.

## Instrucțiuni de manipulare și utilizare

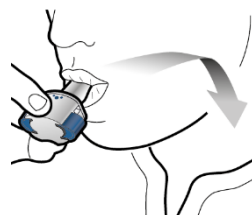
**Instrucțiunile de utilizare** se vor citi integral înainte de a utiliza Onbrez Breezhaler.



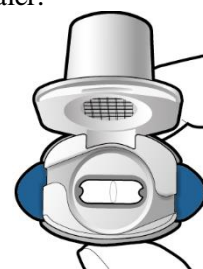
**Introducere**



**Perforare și eliberare**

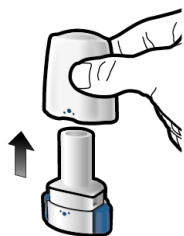


**Inhalare cu putere**

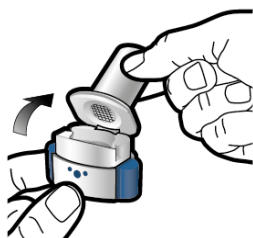


**Verificare dacă capsula este goală**

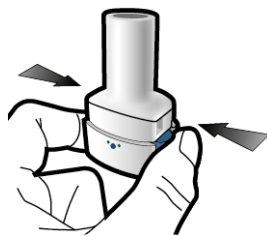
1



Pasul 1a:  
**Se scoate capacul.**



2



Pasul 2a:  
**Se perforază capsula o singură dată.**  
Se ține inhalatorul în poziție verticală.  
Se perforază capsula, ținând apăsat ferm și simultan ambele butoane laterale.  
Ar trebui să se audă un zgomot atunci când capsula este perforată.  
Se perforază capsula o singură dată.

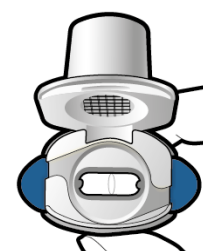
3



Pasul 3a:  
**Se expiră complet.**  
Nu se expiră în inhalator.



Verif  
icare

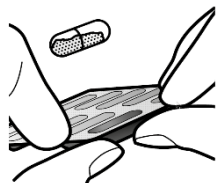


**Se verifică dacă capsula este goală.**  
Se deschide inhalatorul pentru a vedea dacă în capsulă a rămas pulbere.

Dacă în capsulă a rămas pulbere:

- Se închide inhalatorul.
- Se repetă pașii 3a până la 3c.

Pasul 1b:  
**Se deschide inhalatorul.**



Pasul 1c:  
**Se scoate capsula**  
Se separă o capsulă din blister.  
Nu se înghite capsula



Pasul 2b:  
**Se eliberează butoanele laterale.**

Pasul 3b:  
**Se inhalează adânc medicamentul.**  
Se ține inhalatorul ca în ilustrație.

Se pune piesa bucală în gură și se strâng ferm buzele în jurul acesteia.

Nu se apasă butoanele laterale.

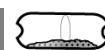
Se inspiră rapid și cât de adânc se poate.

În timpul inhalării, se va auzi un sunet de învârtire.

Este posibil să se simtă gustul medicamentului în timpul inhalării.



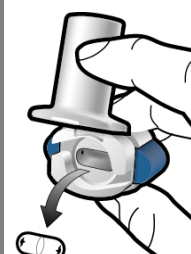
Pasul 3c:  
**Pacientul își va ține respirația.**  
Pacientul își va ține respirația timp de până la 5 secunde.



**Pulbere rămasă**

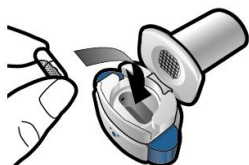


**Capsulă goală**



**Se scoate capsula goală.**

Se aruncă capsula goală la deșeurile menajere. Se închide inhalatorul și apoi i se pune capacul.



Pasul 1d:

**Se introduce capsula.**

Nu se pune niciodată capsula direct în piesa bucală.



Pasul 1e:

**Se închide inhalatorul**

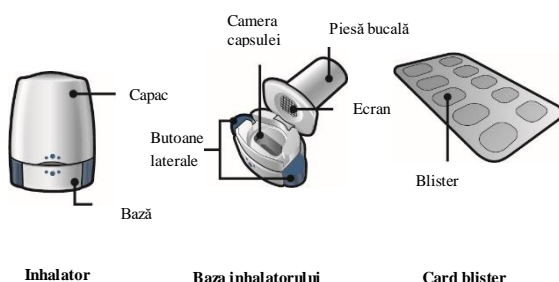
#### **Informații importante**

- Onbrez Breezhaler capsule trebuie păstrat numai în blisterul principal și scos numai înainte de utilizare.
- Nu se înghite capsula.
- Nu se utilizează Onbrez Breezhaler capsule cu niciun alt inhalator.
- Nu se utilizează inhalatorul Onbrez Breezhaler pentru a administra niciun alt medicament sub formă de capsule.
- Nu se pun niciodată capsulele direct în gură sau în piesa bucală a inhalatorului.
- Butoanele laterale nu se apasă de mai mult de o dată.
- Nu se suflă în piesa bucală.
- Nu se apasă butoanele laterale în timpul inhalării prin piesa bucală.
- Nu se umblă cu capsulele cu mâinile umede.
- Nu se spală niciodată inhalatorul cu apă.



Ambalajul cu inhalator Onbrez Breezhaler conține:

- Un inhalator Onbrez Breezhaler
- Unul sau mai multe carduri cu blister, fiecare conținând 6 sau 10 capsule Onbrez Breezhaler, care vor fi utilizate în inhalator



## Întrebări frecvente

### De ce inhalatorul nu a făcut un zgomot când am inhalat?

Este posibil să se fi blocat capsula în camera capsulei. Dacă se întâmplă acest lucru, se eliberează capsula, lovind ușor baza inhalatorului. Se inhalează medicamentul din nou, repetând pașii 3a până la 3c.

### Ce trebuie să fac dacă a mai rămas pulbere în capsulă?

Este posibil să nu fi administrat suficient medicament. Se închide inhalatorul și se repetă pașii 3a până la 3c.

### Am tușit în timpul inhalării – contează?

Acest lucru se poate întâmpla. Atâta timp cât capsula este goală, s-a administrat suficient medicament.

### Am simțit bucăți mici de capsulă pe limbă – contează?

Acest lucru se poate întâmpla, fără să fie nociv. Șansele de rupere a capsulei în bucăți mici cresc dacă aceasta este perforată de mai multe ori

## Curățarea inhalatorului

Se șterge piesa bucală în interior și exterior, cu o cârpă curată, uscată și fără scame pentru a îndepărta orice reziduuri de pulbere. Se păstrează inhalatorul uscat. Nu se spală niciodată inhalatorul cu apă.

## Eliminarea inhalatorului după utilizare

Se aruncă fiecare inhalator după ce au fost utilizate toate capsulele. Pacientul trebuie să întrebe farmacistul cum se aruncă medicamentele și inhalatoarele care nu mai sunt necesare.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/593/001-005

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 30 noiembrie 2009  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 septembrie 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onbrez Breezhaler 300 micrograme capsule cu pulbere de inhalat

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține maleat de indacaterol, echivalent cu indacaterol 300 micrograme.

Doza de maleat de indacaterol eliberată prin piesa bucală a inhalatorului este echivalentă cu indacaterol 240 micrograme.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 24,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu pulbere de inhalat

Capsule transparente (incolor), conținând pulbere de culoare albă, inscripționate cu albastru cu „IDL 300” deasupra unei linii albastre și cu logo-ul companiei producătoare (L) sub linia albastră.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Onbrez Breezhaler este indicat pentru tratamentul bronhodilatator de întreținere al obstrucției căilor respiratorii la pacienți adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza recomandată reprezintă inhalarea conținutului unei capsule de 150 micrograme, o dată pe zi, utilizând inhalatorul Onbrez Breezhaler. Doza trebuie crescută numai la recomandarea medicului.

Inhalarea conținutului unei capsule de 300 micrograme, o dată pe zi, utilizând inhalatorul Onbrez Breezhaler, s-a dovedit a asigura beneficii clinice suplimentare în tulburările respiratorii, în special la pacienții cu BPOC severă. Doza maximă recomandată este de 300 micrograme, o dată pe zi.

Onbrez Breezhaler trebuie administrat zilnic, la aceeași oră.

Dacă se omite o doză, doza următoare trebuie luată la ora obișnuită în ziua următoare.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Concentrația plasmatică maximă și expunerea sistemică generală cresc odată cu vârsta, dar nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

##### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date privind utilizarea Onbrez Breezhaler la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

### *Copii și adolescenți*

Onbrez Breezhaler nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).

### Mod de administrare

Numai pentru administrare inhalatorie. Capsulele Onbrez Breezhaler nu trebuie înghițite.

Capsulele trebuie scoase din blister imediat înainte de utilizare.

Capsulele trebuie administrate utilizând doar inhalatorul Onbrez Breezhaler (vezi pct. 6.6). Trebuie utilizat inhalatorul Onbrez Breezhaler furnizat cu fiecare nouă prescripție medicală.

Pacienții trebuie instruiți cu privire la modul corect de administrare a medicamentului. Pacienții care nu prezintă o îmbunătățire a respirației trebuie întrebați dacă nu înghit medicamentul în loc să-l inhaleze.

Pentru instrucțiuni privind utilizarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Astm bronșic

Onbrez Breezhaler este un agonist beta<sub>2</sub>-adrenergic cu durată lungă de acțiune, care este indicat numai pentru BPOC și nu trebuie utilizat la pacienții cu astm bronșic, din cauza lipsei datelor pe termen lung la acești pacienți.

Agoniștii beta<sub>2</sub>-adrenergici cu durată lungă de acțiune pot crește riscul apariției evenimentelor adverse grave asociate cu astmul bronșic, inclusiv decese cauzate de astmul bronșic, când sunt utilizați în tratamentul astmului bronșic.

### Hipersensibilitate

Au fost raportate reacții imediate de hipersensibilitate după administrarea Onbrez Breezhaler. Dacă apar semne care sugerează reacții alergice (mai ales, dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței, urticarie, erupții cutanate tranzitorii), administrarea Onbrez Breezhaler trebuie întreruptă imediat și trebuie instituit tratament alternativ.

### Bronhospasm paradoxal

Similar altor tratamente inhalatorii, administrarea Onbrez Breezhaler poate determina bronhospasm paradoxal, care poate pune viața în pericol. Dacă apare bronhospasm paradoxal, terapia cu Onbrez Breezhaler trebuie întreruptă imediat și înlocuită cu un tratament alternativ.

### Agravare a bolii

Onbrez Breezhaler nu este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de bronhospasm, și anume ca tratament de urgență. În cazul agravării BPOC în timpul tratamentului cu Onbrez Breezhaler, trebuie efectuată reevaluarea pacientului și a schemei de tratament a BPOC. Nu se recomandă creșterea dozei zilnice de Onbrez Breezhaler peste doza maximă recomandată de 300 micrograme.

## Efecte sistemice

De regulă, deși după administrarea Onbrez Breezhaler în dozele recomandate nu se observă efecte relevante clinic asupra sistemului cardiovascular, cum s-a constatat în cazul altor agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici, indacaterol trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (boală arterială coronariană, infarct miocardic acut, aritmii cardiace, hipertensiune arterială), la pacienții cu tulburări convulsivante sau tireotxicoză și la pacienții care răspund în mod neobișnuit la tratamentul cu agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici.

## Efecte cardiovasculare

Similar altor agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici, la unii pacienți, indacaterolul poate avea un efect cardiovascular semnificativ clinic, evaluat prin creșterea alurii ventriculare, tensiunii arteriale și/sau agravarea simptomelor. Dacă apar astfel de efecte, tratamentul trebuie întrerupt. În plus, s-a raportat că agoniștii beta-adrenergici produc modificări ale electrocardiografei (ECG), cum sunt applatizarea undei T, prelungirea intervalului QT și subdenivelarea segmentului ST, deși semnificația clinică a acestor observații nu este cunoscută. Prin urmare, agoniștii beta<sub>2</sub>-adrenergici cu durată lungă de acțiune (BADLA) sau medicamente care conțin BADLA, cum este Onbrez Breezhaler, trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu prelungire a intervalului QT cunoscută sau suspionată sau la pacienții tratați cu medicamente care influențează intervalul QT.

## Hipokaliemie

Agoniștii beta<sub>2</sub>-adrenergici pot determina hipokaliemie semnificativă la unii pacienți, care poate determina reacții adverse cardiovasculare. De regulă, scăderea concentrației plasmatică a potasiului este tranzitorie și nu necesită administrarea de săruri de potasiu. La pacienții cu BPOC severă, hipokaliemia poate fi potențată de hipoxie și de tratamentul concomitent (vezi pct. 4.5), care pot crește susceptibilitatea la aritmii cardiace.

## Hiperglicemie

Inhalarea de doze mari de agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici poate determina creșterea glicemiei. După începerea tratamentului cu Onbrez Breezhaler, glicemia trebuie monitorizată mai atent la pacienții cu diabet zaharat.

În timpul studiilor clinice, modificările semnificative clinic ale glicemiei au fost, în general, mai frecvente cu 1-2% la administrarea Onbrez Breezhaler în dozele recomandate, comparativ cu administrarea de placebo. Onbrez Breezhaler nu a fost studiat la pacienții cu diabet zaharat care nu era bine controlat terapeutic.

## Excipienți

Capsulele conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Medicamente simpatomimetice

Administrarea concomitentă a altor medicamente simpatomimetice (în monoterapie sau ca parte a unei terapii asociate) poate potența reacțiile adverse la Onbrez Breezhaler.

Onbrez Breezhaler nu trebuie utilizat concomitent cu alți agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici cu durată lungă de acțiune sau cu medicamente care conțin agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici cu durată lungă de acțiune.

## Tratament hipokaliemiant

Administrarea concomitentă a tratamentului hipokaliemiant cu derivați de metilxantină, corticosteroidi sau diuretice care nu economisesc potasiu poate potența posibilul efect hipokaliemiant al agoniștilor beta<sub>2</sub>-adrenergici și, ca urmare, aceste medicamente trebuie utilizate cu precauție (vezi pct. 4.4).

## Blocante beta-adrenergice

Atunci când sunt administrate concomitent, blocantele beta-adrenergice și agoniștii beta<sub>2</sub>-adrenergici își pot reduce sau antagoniza reciproc efectul. Ca urmare, indacaterolul nu trebuie administrat în asociere cu blocante beta-adrenergice (incluzând picături oftalmice), decât dacă este absolut necesar. Dacă este necesar, trebuie preferate blocantele beta-adrenergice cardioselective, deși acestea trebuie administrate cu precauție.

## Interacțiuni metabolice și pe bază de transportator

Inhibarea factorilor-cheie care contribuie la clearance-ul indacaterolului, CYP3A4 și glicoproteina P (gp-P), crește expunerea sistemică la indacaterol până la de două ori. Amploarea creșterilor expunerii determinată de interacțiuni nu ridică probleme legate de siguranță, dată fiind experiența privind siguranța tratamentului cu Onbrez Breezhaler în studii clinice cu durată de până la un an, cu administrarea de doze de până la de două ori mai mari decât doza terapeutică maximă recomandată.

Nu s-a demonstrat că indacaterolul determină interacțiuni în cazul tratamentelor concomitente. Studiile *in vitro* au arătat că indacaterolul are un potențial neglijabil de a determina interacțiuni metabolice cu medicamente, la nivelurile de expunere sistemică atinse în practica clinică.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea indacaterolului la gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice nocive directe sau indirecte asupra funcției de reproducere la expuneri clinic relevante (vezi pct. 5.3). Similar altor agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici, indacaterolul poate inhiba travaliul, din cauza efectului relaxant asupra mușchiului neted uterin. Onbrez Breezhaler trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiile așteptate depășesc riscurile potențiale.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă indacaterolul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacocinetice/toxicologice la animale au evidențiat excreția indacaterolului/metaboliților acestuia în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a nu iniția tratamentul cu Onbrez Breezhaler având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

### Fertilitatea

S-a observat o rată redusă a fertilității la șobolani. Totuși, se consideră improbabil faptul că indacaterolul va influența funcția de reproducere sau fertilitatea la om, după inhalarea dozei maxime recomandate (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Onbrez Breezhaler nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la administrarea dozelor recomandate au fost nazofaringită (14,3%), infecție a căilor respiratorii superioare (14,2%), tuse (8,2%), cefalee (3,7%) și spasme musculare (3,5%). Acestea au fost, în marea lor majoritate, ușoare până la moderate și au devenit mai puțin frecvente dacă tratamentul a fost continuat.

La dozele recomandate, profilul reacțiilor adverse la administrarea Onbrez Breezhaler la pacienții cu BPOC evidențiază efecte sistemice ne semnificative clinic ale stimulării beta<sub>2</sub>-adrenergice. Modificările medii ale frecvenței cardiace au fost de mai puțin de o bătaie pe minut; tahicardia nu a fost frecventă, fiind raportată cu o frecvență similară cu cea observată în cazul administrării de placebo. Comparativ cu placebo, nu au fost detectabile prelungiri relevante ale QTcF. Incidența intervalelor notabile QTcF [și anume >450 ms (bărbați) și >470 ms (femei)] și raportările privind hipokaliemia au fost similare cu cele pentru placebo. Media modificărilor maxime ale glicemiei a fost similară la Onbrez Breezhaler și placebo.

##### Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Faza III a programului de dezvoltare clinică cu Onbrez Breezhaler a inclus pacienți cu un diagnostic clinic de BPOC moderată până la severă. 4764 pacienți au fost expuși la indacaterol pe o perioadă de până la un an, la doze de până la de două ori doza maximă recomandată. Dintre acești pacienți, 2611 erau tratați cu 150 micrograme o dată pe zi și 1157 erau tratați cu 300 micrograme o dată pe zi. Aproximativ 41% dintre pacienți aveau BPOC severă. Vârsta medie a pacienților a fost de 64 ani, cu 48% dintre pacienți cu vârsta de 65 ani și peste, iar majoritatea pacienților (80%) au fost albi.

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse, în conformitate cu baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe, din baza de date de siguranță privind BPOC. În cadrul fiecărei grupe de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței, conform următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 1 Reacții adverse**

<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvență</b>
<b>Infecții și infestări</b>	
Rinofaringită	Foarte frecvente
Infecții ale căilor respiratorii superioare	Foarte frecvente
Sinuzită	Frecvente
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Hipersensibilitate <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Diabet zaharat și hiperglicemie	Frecvente
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Cefalee	Frecvente
Amețeli	Frecvente
Parestezii	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări cardiace</b>	
Cardiopatie ischemică	Frecvente
Palpitații	Frecvente
Fibrilație atrială	Mai puțin frecvente
Tahicardie	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Tuse	Frecvente
Durere faringo-laringeală, inclusiv iritație la nivelul gâtului	Frecvente
Rinoree	Frecvente
Bronhospasm paradoxal	Mai puțin frecvente
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Prurit/erupții cutanate tranzitorii	Frecvente
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Spasm muscular	Frecvente
Durere musculoscheletică	Frecvente
Mialgie	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Durere toracică	Frecvente
Edem periferic	Frecvente

<sup>1</sup> Au fost primite raportări privind reacții de hipersensibilitate, provenite din experiența de punere pe piață post-aprobare, asociate cu utilizarea Onbrez Breezhaler. Acestea au fost raportate în mod voluntar de o populație de dimensiuni incerte, prin urmare, nu sunt posibile o estimare precisă a frecvenței lor sau stabilirea unei relații cauzale cu expunerea la medicament. Prin urmare, frecvența a fost calculată pe baza experienței din cadrul studiului clinic.

În cazul administrării o dată pe zi a unei doze de 600 micrograme, profilul de siguranță al Onbrez Breezhaler a fost, în general, similar cu cel raportat la dozele recomandate. O reacție adversă raportată suplimentar a fost tremor (frecvente).



## Descrierea reacțiilor adverse selective

În studiile clinice Faza III, personalul medical a observat în timpul vizitelor clinice că, în medie, 17-20% dintre pacienți au prezentat tuse sporadică, apărută de regulă în decurs de 15 secunde după inhalare, cu o durată tipică de 5 secunde (aproximativ 10 secunde la fumători). Aceasta s-a observat cu o frecvență mai mare la femei decât la bărbați, și la fumători decât la foști fumători. În general, la administrarea dozelor recomandate, această tuse post-inhalare nu a dus la retragerea niciunui pacient din studii (tusea este un simptom al BPOC și numai 8,2% dintre pacienți au raportat tusea ca reacție adversă). Nu există dovezi că tusea post-inhalare este asociată cu bronhospasm, exacerbări, agravare a bolii sau pierdere a eficacității.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

La pacienții cu BPOC, administrarea dozelor unice de 10 ori mai mari decât doza terapeutică maximă recomandată a fost asociată cu o creștere moderată a alurii ventriculare, a tensiunii arteriale sistolice și a intervalului QT<sub>c</sub>.

Este posibil ca supradozajul cu indacaterol să determine accentuarea efectelor tipice ale stimulantele beta<sub>2</sub>-adrenergice, și anume tahicardie, tremor, palpitații, cefalee, greață, vărsături, somnolență, aritmii ventriculare, acidoză metabolică, hipokaliemie și hiperglicemie.

Se recomandă tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. În cazurile grave, pacienții trebuie spitalizați. Poate fi avută în vedere utilizarea beta-blocantelor cardioselective, dar numai sub supravegherea unui medic și cu maximă precauție, deoarece utilizarea blocantelor beta-adrenergice poate determina bronhospasm.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru bolile obstructive ale căilor respiratorii, agoniști selectivi ai beta-2-adrenoreceptorilor, codul ATC: R03AC18

#### Mecanism de acțiune

Efectele farmacologice ale agoniștilor receptorilor beta<sub>2</sub>-adrenergici pot fi, cel puțin parțial, atribuite stimulării adenilciclazei intracelulare, enzima care catalizează conversia adenzinotriposfatului (ATP) în 3', 5'-adenozinmonofosfat ciclic (monofosfat ciclic). Creșterea concentrației AMP-ului ciclic duce la relaxarea mușchiului neted bronșic. Studiile *in vitro* au arătat că indacaterolul, un agonist beta<sub>2</sub>-adrenergic cu acțiune de lungă durată, are o activitate agonistă de peste 24 de ori mai mare pentru receptorii beta<sub>2</sub> comparativ cu receptorii beta<sub>1</sub> și o activitate agonistă de 20 de ori mai mare pentru receptorii beta<sub>3</sub>.

Atunci când este administrat inhalator, indacaterolul acționează local la nivelul plămânului ca bronhodilatator. Indacaterolul este un agonist parțial al receptorului uman beta<sub>2</sub>-adrenergic, cu potență nanomolară. În izolatele bronșice umane, indacaterolul are un debut de acțiune rapid și o durată lungă de acțiune.

Deși receptorii beta<sub>2</sub> sunt receptori adrenergici predominanți la nivelul mușchiului neted bronșic, iar receptorii beta<sub>1</sub> sunt receptori predominanți la nivelul inimii, există și receptori beta<sub>2</sub>-adrenergici la nivelul inimii care cuprind 10-50% din totalul receptorilor adrenergici. Funcția precisă a receptorilor beta<sub>2</sub>-adrenergici cardiaci nu este cunoscută, dar prezența lor crește posibilitatea efectelor cardiace, chiar și cele determinate de agoniștii beta<sub>2</sub>-adrenergici cu selectivitate înaltă.

### Efecte farmacodinamice

În cadrul unui număr de studii clinice de farmacodinamie și eficacitate, Onbrez Breezhaler administrat o dată pe zi în doze de 150 și 300 micrograme a determinat, în mod constant, ameliorări semnificative clinic ale funcției pulmonare (conform măsurătorilor volumului expirator forțat pe secundă, FEV<sub>1</sub>) într-un interval de 24 ore. Medicamentul a acționat rapid, în 5 minute de la inhalare, cu o creștere a FEV<sub>1</sub> raportată la valoarea inițială de 110-160 ml, comparativ cu efectul agonistului beta<sub>2</sub> cu acțiune rapidă - salbutamol 200 micrograme și semnificativ statistic mai rapid comparativ cu salmeterol/fluticazonă 50/500 micrograme. Îmbunătățirile medii maxime ale FEV<sub>1</sub> raportate la valoarea inițială au fost de 250-330 ml la starea de echilibru.

Efectul bronhodilatator nu a depins de ora administrării dozei, dimineața sau seara.

S-a demonstrat că Onbrez Breezhaler a redus hiperinflația plămânului, ducând la creșterea capacității inspiratorii în timpul efortului fizic și în repaus, comparativ cu placebo.

### Efecte asupra electrofiziologiei cardiace

Un studiu clinic dublu-orb, placebo și controlat activ (cu moxifloxacină), cu durata de 2 săptămâni efectuat la 404 voluntari sănătoși, a demonstrat prelungiri medii maxime (interval de încredere 90%) ale intervalului QT<sub>c</sub>F (exprimat în milisecunde) cu 2,66 (0,55, 4,77) 2,98 (1,02, 4,93) și 3,34 (0,86, 5,82) după administrarea de doze repetate de 150 micrograme, 300 micrograme, respectiv 600 micrograme. Nu s-a evidențiat o legătură concentrație-delta QT<sub>c</sub> în intervalul dozelor evaluate.

Într-un studiu clinic de fază III cu durata de 26 săptămâni, dublu-orb, controlat placebo, efectuat la 605 pacienți cu BPOC, pe perioada tratamentului de 26 săptămâni, la pacienții tratați cu dozele recomandate de Onbrez Breezhaler și la pacienții cărora li s-a administrat placebo sau tratament cu tiotropium, s-a demonstrat că nu există nicio diferență semnificativă clinic în ceea ce privește apariția evenimentelor aritmice monitorizate în decurs de 24 de ore, comparativ cu valoarea inițială și cu o valoare de până la 3 ori valoarea inițială.

### Eficacitate și siguranță clinică

Programul de dezvoltare clinică a inclus un studiu cu durata de 12 săptămâni, două studii cu durata de șase luni (dintre care unul a fost prelungit până la un an, pentru evaluarea siguranței și tolerabilității) și un studiu controlat randomizat, cu durata de un an, efectuate la pacienți cu diagnostic clinic BPOC. Aceste studii au inclus măsurători ale funcției pulmonare și rezultate privind starea de sănătate, cum sunt dispnee, exacerbări ale bolii și calitatea vieții prin perspectiva stării de sănătate.

### Funcția pulmonară

Onbrez Breezhaler administrat o dată pe zi, la doze de 150 micrograme și 300 micrograme, a demonstrat ameliorări semnificative clinic ale funcției pulmonare. Din punct de vedere al criteriului final principal de evaluare (FEV<sub>1</sub> minim 24 ore), după 12 săptămâni, administrarea dozei de 150 micrograme a avut ca rezultat o creștere de 130-180 ml comparativ cu placebo (p<0,001) și o creștere de 60 ml comparativ cu administrarea de salmeterol 50 micrograme de două ori pe zi (p<0,001). Administrarea dozei de 300 micrograme a avut ca rezultat o creștere cu 170-180 ml comparativ cu placebo (p<0,001) și o creștere de 100 ml comparativ cu administrarea de formoterol 12 micrograme de două ori pe zi (p<0,001). Administrarea ambelor doze a avut ca rezultat o creștere de 40-50 ml comparativ cu administrarea deschisă de tiotropium 18 micrograme o dată pe zi (150 micrograme, p=0,004; 300 micrograme, p=0,01). Efectul bronhodilatator pe parcursul a 24 de ore al Onbrez Breezhaler a fost menținut de la administrarea primei doze pe întreaga perioadă de tratament cu durata de un an, fără a exista dovezi ale pierderii eficacității (tahifilaxie).

### Beneficii simptomatice

Ambele doze demonstrează îmbunătățiri semnificative statistice ale ameliorărilor simptomelor, comparativ cu placebo, în ceea ce privește dispneea și starea de sănătate (conform evaluării prin Chestionarul Respirator privind Indicele Temporar al Dispneei [ITD] și St. George [SGRQ]). Dimensiunea răspunsului a fost, în general, mai mare decât cea observată la comparatorii activi (Tabelul 2). În plus, pacienții tratați cu Onbrez Breezhaler au necesitat semnificativ mai puțină medicație de urgență, au avut mai multe zile fără a necesita medicație de urgență comparativ cu placebo și un procentaj semnificativ mai mare de zile fără simptome diurne.

Analiza eficacității generale privind tratamentul cu durata de 6 luni a demonstrat că rata exacerbarilor BPOC a fost semnificativ statistic mai mică comparativ cu rata exacerbarilor în cazul administrării placebo. Compararea dintre tratament și placebo a arătat un raport de 0,68 (ÎI 95% [0,47, 0,98]; valoare p 0,036) și 0,74 (ÎI 95% [0,56, 0,96]; valoare p 0,026) pentru doza de 150 micrograme, respectiv 300 micrograme.

Pentru persoanele de origine africană este disponibilă o experiență limitată privind tratamentul.

**Tabelul 2 Ameliorarea simptomelor după 6 luni de tratament**

Doza terapeutică (micrograme)	Indacaterol 150 o dată pe zi	Indacaterol 300 o dată pe zi	Tiotropiu m 18 o dată pe zi	Salmeterol 50 de două ori pe zi	Formoterol 12 de două ori pe zi	Placebo
Procentul de pacienți care au atins DMSC ITD <sup>†</sup>	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>
Procentul de pacienți care au atins DMSC SGRQ <sup>†</sup>	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>
Reducerea numărului de pulverizări/zi de medicație de urgență comparativ cu valoarea inițială	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>
Procentul de zile, fără medicație de urgență	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>

Protocolul studiului cu <sup>a</sup>: indacaterol 150 micrograme, salmeterol și placebo; <sup>b</sup>: indacaterol 150 și 300 micrograme, tiotropium și placebo; <sup>c</sup>: indacaterol 300 micrograme, formoterol și placebo

<sup>†</sup> DMSC = diferență minimă semnificativă clinic (modificare a ITD  $\geq 1$  punct, modificare SGRQ  $\geq 4$  puncte)

n/e= neevaluat la șase luni

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Onbrez Breezhaler la toate subgrupele de copii și adolescenți în boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Indacaterolul este o moleculă chirală cu configurație R.

Datele de farmacocinetică au fost obținute dintr-un număr de studii clinice efectuate la voluntari sănătoși și pacienți cu BPOC.

### Absorbție

Timpul mediu până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime ale indacaterolului a fost de aproximativ 15 minute după inhalarea de doze unice sau de doze repetate. Expunerea sistemică la indacaterol a crescut proporțional cu creșterea dozei (150 micrograme până la 600 micrograme) și proporțional cu doza. Biodisponibilitatea absolută a indacaterolului după inhalarea unei doze a fost în medie de 43% până la 45%. Expunerea sistemică rezultă dintr-o absorbție combinată pulmonară și gastro-intestinală; aproximativ 75% din expunerea sistemică a rezultat din absorbția pulmonară și aproximativ 25% din absorbție intestinală.

Concentrațiile plasmatice ale indacaterolului au crescut odată cu administrarea repetată a unei doze pe zi. Starea de echilibru a fost atinsă în decurs de 12 până la 14 de zile. Rata medie de acumulare a indacaterolului, și anume ASC într-un interval de dozaj de 24 ore, în ziua 14 comparativ cu ziua 1, s-a situat între 2,9 până la 3,5 pentru dozele cuprinse între 150 micrograme și 600 micrograme, administrate inhalator o dată pe zi.

### Distribuție

După administrarea în perfuzie intravenoasă, volumul de distribuție a indacaterolului, în timpul fazei de eliminare terminală, a fost de 2557 litri, indicând o distribuție extensivă. *In vitro*, legarea de proteinele umane serice și plasmatice a fost de 94,1-95,3% respectiv, 95,1-96,2%.

### Metabolizare

După administrarea orală de indacaterol marcat radioactiv într-un studiu ADME la om (absorbție, distribuție, metabolizare, eliminare), indacaterolul nemodificat a fost principala componentă prezentă în plasmă, reprezentând aproximativ o treime din valoarea totală a ASC a medicamentului, într-un interval de 24 de ore. Principalul metabolit plasmatic a fost un derivat hidroxilat. Alți metaboliți principali au fost derivații O-glucuronoconjugați fenolici ai indacaterolului și indacaterol hidroxilat. Alți metaboliți identificați au fost un diastereomer al derivatului hidroxilat, un N-glucuronoconjugat al indacaterolului și derivați C- și N-dealchilați.

Investigațiile *in vitro* au indicat faptul că UGT1A1 este singura izoformă UGT care a metabolizat indacaterolul în derivatul O-glucuronoconjugat fenolic. Au fost găsiți metaboliți oxidativi în incubații cu izoenzimele CYP1A1, CYP2D6 și CYP3A4 recombinante. Se conchide că CYP3A4 este izoenzima responsabilă predominant de hidroxilarea indacaterolului. De asemenea, investigațiile *in vitro* au indicat că indacaterolul este un substrat cu afinitate mică pentru pompa de eflux a gp-P.

### Eliminare

În studiile clinice care au inclus recoltarea urinei, cantitatea de indacaterol excretată nemodificată prin urină a fost, în general, mai mică de 2% din doză. Clearance-ul renal al indacaterolului a fost, în medie, între 0,46 și 1,20 litri/oră. Comparativ cu clearance-ul plasmatic al indacaterolului de 23,3 litri/oră, este evident că clearance-ul renal are un rol minor (aproximativ 2 până la 5% din clearance-ul sistemic) în eliminarea indacaterolului disponibil sistemic.

Într-un studiu ADME la om în care indacaterolul a fost administrat oral, excreția prin materiile fecale a prevalat asupra excreției urinare. Indacaterolul a fost excretat prin materiile fecale, în primul rând ca substanță parentală nemodificată (54% din doză) și, într-o măsură mai mică, sub formă de metaboliți hidroxilați ai indacaterolului (23% din doză). Balanța masei a fost completă la  $\geq 90\%$  din doză recuperată din excreție.

Concentrațiile plasmatice ale indacaterolului au scăzut multifazic, cu un timp de înjumătățire plasmatică terminal mediu variind între 45,5 până la 126 ore. Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică, calculat din acumularea indacaterolului după administrarea de doze repetate, a variat între 40 și 52 ore, ceea ce este conform cu timpul observat de aproximativ 12-14 zile până la atingerea stării de echilibru.

### Grupe speciale de pacienți

O analiză farmacocinetică populațională a arătat că nu există niciun efect relevant clinic legat de vârstă (adulți cu vârsta până la 88 de ani), sex, greutate (32-168 kg) sau rasă asupra farmacocineticii indacaterolului. Aceasta nu a sugerat nicio diferență între subgrupele etnice ale acestei populații.

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată nu au prezentat modificări relevante ale  $C_{max}$  sau ASC ale indacaterolului și nici legarea proteinelor nu a diferit între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și subiecții sănătoși. Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Datorită contribuției foarte mici a eliminării urinare din volumul total excretat de organism, nu a fost efectuat un studiu la pacienți cu insuficiență renală.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

La câini, efectele asupra sistemului cardiovascular atribuite proprietăților beta<sub>2</sub>-agoniste ale indacaterolului au inclus tahicardie, aritmii și leziuni miocardice. La rozătoare, s-a observat iritabilitate ușoară a cavității nazale și a laringelui. Toate aceste observații au fost înregistrate la expuneri semnificativ mai mari decât cele anticipate la om.

Deși indacaterolul nu a afectat capacitatea generală de reproducere în cadrul unui studiu privind fertilitatea la șobolani, s-a observat o scădere a numărului de descendente F<sub>1</sub> gestante în studiul efectuat la șobolani în faza de peridezvoltare și postdezvoltare, la o expunere de 14 ori mai mare decât la oamenii tratați cu Onbrez Breezhaler. Indacaterolul nu a fost embriotoxic sau teratogen la șobolani sau iepuri.

Studiile de genotoxicitate nu au arătat potențial mutagen sau clastogen. Carcinogenitatea a fost evaluată într-un studiu la șobolani, cu durată de doi ani, și un studiu transgenic la șoarece, cu durată de șase luni. Creșterea incidențelor de leiomiom ovarian benign și hiperplazie focală a mușchiului neted ovarian la șobolani au fost conforme cu datele similare raportate pentru alți agoniști beta<sub>2</sub>-adrenergici. Nu au fost observate dovezi de carcinogenitate la șoareci. În aceste studii, expunerile sistemice (ASC) la șobolani și șoareci, la doze la care nu s-au observat reacții adverse, au fost de cel puțin 7 respectiv, 49 de ori mai mari decât la om la administrarea Onbrez Breezhaler o dată pe zi, în doză de 300 micrograme.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat

#### Capsula

Gelatină

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra întotdeauna în blister, pentru a fi protejat de umiditate și trebuie scos numai imediat înainte de utilizare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Onbrez Breezhaler este un dispozitiv de inhalare care eliberează o doză unică. Corpul și capacul inhalatorului sunt confecționate din acrilonitril-butadien-stiren, butoanele sunt confecționate din metacrilat de metil acrilonitril-butadien-stiren. Acele și arcurile sunt din oțel inoxidabil.

Blister din PA-Al-PVC/Al, a câte 10 capsule.

Cutie cu 10 capsule și un inhalator Onbrez Breezhaler.

Cutie cu 30 capsule și un inhalator Onbrez Breezhaler.

Ambalaj multiplu cu 2 cutii (fiecare conținând 30 capsule și 1 inhalator).

Ambalaj multiplu cu 3 cutii (fiecare conținând 30 capsule și 1 inhalator).

Ambalaj multiplu cu 30 cutii (fiecare conținând 10 capsule și 1 inhalator).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fiecare inhalator trebuie aruncat după utilizarea tuturor capsulelor.

## Instrucțiuni de manipulare și utilizare

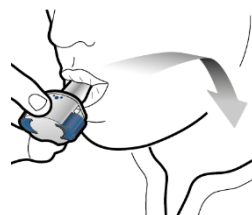
**Instrucțiunile de utilizare** se vor citi integral înainte de a utiliza Onbrez Breezhaler.



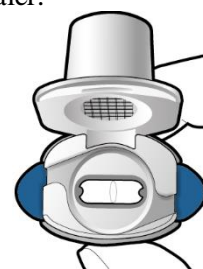
**Introducere**



**Perforare și eliberare**

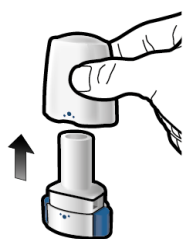


**Inhalare cu putere**

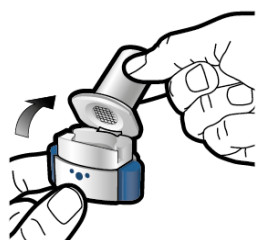


**Verificare dacă capsula este goală**

1

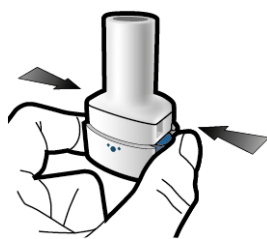


Pasul 1a:  
**Se scoate capacul.**

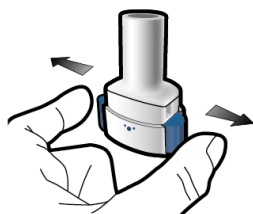


Pasul 1b:  
**Se deschide inhalatorul.**

2



Pasul 2a:  
**Se perforază capsula o singură dată.**  
Se ține inhalatorul în poziție verticală.  
Se perforază capsula, ținând apăsat ferm și simultan ambele butoane laterale.  
Ar trebui să se audă un zgomot atunci când capsula este perforată.  
Se perforază capsula o singură dată.



Pasul 2b:  
**Se eliberează butoanele laterale.**

3

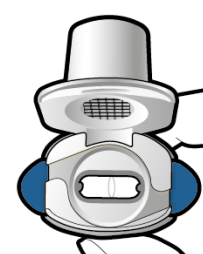


Pasul 3a:  
**Se expiră complet.**  
Nu se expiră în inhalator.



Pasul 3b:  
**Se inhalează adânc medicamentul.**  
Se ține inhalatorul ca în ilustrație.  
Se pune piesa bucală în gură și se strâng ferm buzele în jurul acesteia.  
Nu se apasă butoanele laterale.

Verificare



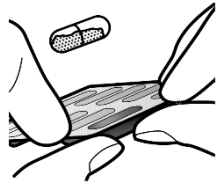
**Se verifică dacă capsula este goală.**  
Se deschide inhalatorul pentru a vedea dacă în capsulă a rămas pulbere.

Dacă în capsulă a rămas pulbere:

- Se închide inhalatorul.
- Se repetă pașii 3a până la 3c.

  
**Pulbere rămasă**

  
**Capsulă goală**



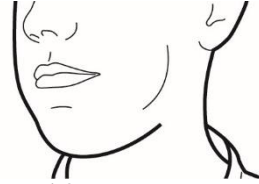
Pasul 1c:

**Se scoate capsula**

Se separă o capsulă din blister.

Nu se înghite capsula.

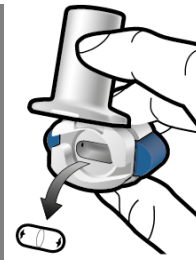
Se inspiră rapid și cât de adânc se poate. În timpul inhalării, se va auzi un sunet de învârtire. Este posibil să se simtă gustul medicamentului în timpul inhalării.



Pasul 3c:

**Pacientul își va ține respirația.**

Pacientul își va ține respirația timp de până la 5 secunde.



**Se scoate capsula goală.**

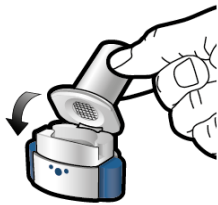
Se aruncă capsula goală la deșeurile menajere. Se închide inhalatorul și apoi i se pune capacul.



Pasul 1d:

**Se introduce capsula.**

Nu se pune niciodată capsula direct în piesa bucală.



Pasul 1e:

**Se închide inhalatorul**

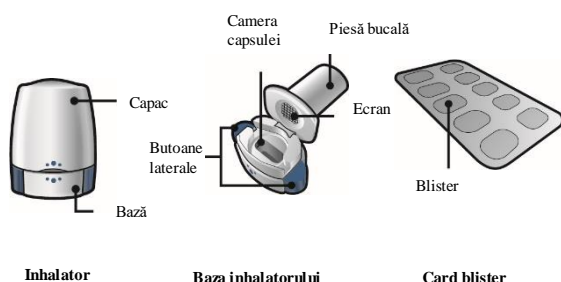
**Informații importante**

- Onbrez Breezhaler capsule trebuie păstrat numai în blisterul principal și scos numai înainte de utilizare.
- Nu se înghite capsula.
- Nu se utilizează Onbrez Breezhaler capsule cu niciun alt inhalator.
- Nu se utilizează inhalatorul Onbrez Breezhaler pentru a administra niciun alt medicament sub formă de capsule.
- Nu se pun niciodată capsulele direct în gură sau în piesa bucală a inhalatorului.
- Butoanele laterale nu se apasă de mai mult de o dată.
- Nu se suflă în piesa bucală.
- Nu se apasă butoanele laterale în timpul inhalării prin piesa bucală.
- Nu se umblă cu capsulele cu mâinile umede.
- Nu se spală niciodată inhalatorul cu apă.



Ambalajul cu inhalator Onbrez Breezhaler conține:

- Un inhalator Onbrez Breezhaler
- Unul sau mai multe carduri cu blister, fiecare conținând 6 sau 10 capsule Onbrez Breezhaler, care vor fi utilizate în inhalator



## Întrebări frecvente

### De ce inhalatorul nu a făcut un zgomot când am inhalat?

Este posibil să se fi blocat capsula în camera capsulei. Dacă se întâmplă acest lucru, se eliberează capsula, lovind ușor baza inhalatorului. Se inhalează medicamentul din nou, repetând pașii 3a până la 3c.

### Ce trebuie să fac dacă a mai rămas pulbere în capsulă?

Este posibil să nu fi administrat suficient medicament. Se închide inhalatorul și se repetă pașii 3a până la 3c.

### Am tușit în timpul inhalării – contează?

Acest lucru se poate întâmpla. Atâta timp cât capsula este goală, s-a administrat suficient medicament.

### Am simțit bucăți mici de capsulă pe limbă – contează?

Acest lucru se poate întâmpla, fără să fie nociv. Șansele de rupere a capsulei în bucăți mici cresc dacă aceasta este perforată de mai multe ori

### Curățarea inhalatorului

Se șterge piesa bucală în interior și exterior, cu o cârpă curată, uscată și fără scame pentru a îndepărta orice reziduuri de pulbere. Se păstrează inhalatorul uscat. Nu se spală niciodată inhalatorul cu apă.

### Eliminarea inhalatorului după utilizare

Se aruncă fiecare inhalator după ce au fost utilizate toate capsulele. Pacientul trebuie să întrebe farmacistul cum se aruncă medicamentele și inhalatoarele care nu mai sunt necesare.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/593/006-010

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 30 noiembrie 2009  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 septembrie 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Germania

Novartis Farmacéutica SA  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajază să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU UNITATEA COMERCIALIZATĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Onbrez Breezhaler 150 micrograme capsule cu pulbere de inhalat  
indacaterol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține indacaterol maleat, echivalent cu indacaterol 150 micrograme.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare) și gelatină.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă cu pulbere de inhalat

10 capsule + 1 inhalator

30 capsule + 1 inhalator

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A nu se înghiți capsulele.

A se utiliza numai cu inhalatorul furnizat în cutie.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare inhalatorie

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate și a nu se scoate din ambalaj decât înainte de utilizare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/593/001	10 capsule + 1 inhalator
EU/1/09/593/002	30 capsule + 1 inhalator

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Onbrez Breezhaler 150

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.



**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU UNITATEA COMERCIALIZATĂ (INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Onbrez Breezhaler 150 micrograme capsule cu pulbere de inhalat  
indacaterol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține indacaterol maleat, echivalent cu indacaterol 150 micrograme.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare) și gelatină.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă cu pulbere de inhalat

Ambalaj colectiv: 60 (2 cutii a câte 30 capsule și 1 inhalator).

Ambalaj colectiv: 90 (3 cutii a câte 30 capsule și 1 inhalator).

Ambalaj colectiv: 300 (30 cutii a câte 10 capsule și 1 inhalator).

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A nu se înghiți capsulele.

A se utiliza numai cu inhalatorul furnizat în cutie.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare inhalatorie

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate și a nu se scoate din ambalaj decât înainte de utilizare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/593/003	60 capsule + 2 inhalatoare
EU/1/09/593/004	90 capsule + 3 inhalatoare
EU/1/09/593/005	300 capsule + 30 inhalatoare

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Onbrez Breezhaler 150

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU UNITATEA COMERCIALIZATĂ (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Onbrez Breezhaler 150 micrograme capsule cu pulbere de inhalat  
indacaterol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține indacaterol maleat, echivalent cu indacaterol 150 micrograme.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare) și gelatină.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă cu pulbere de inhalat

10 capsule

30 capsule

10 capsule și 1 inhalator. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

30 capsule și 1 inhalator. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A nu înghiți capsulele.

A se utiliza cu inhalatorul furnizat în cutie.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare inhalatorie

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate și a nu se scoate din ambalaj decât înainte de utilizare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/593/003	60 capsule + 2 inhalatoare
EU/1/09/593/004	90 capsule + 3 inhalatoare
EU/1/09/593/005	300 capsule + 30 inhalatoare

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Onbrez Breezhaler 150

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CAPAC INTERIOR AL CUTIEI EXTERIOARE PENTRU UNITATEA COMERCIALIZATĂ  
ȘI AL CUTIEI INTERMEDIARE PENTRU AMBALAJE COLECTIVE**

**1. ALTE INFORMAȚII**

- 1 Introducere
  - 2 Perforare și eliberare
  - 3 Inhalare cu putere
- Verificare Verificare dacă capsula este goală.

A se citi prospectul înainte de utilizare



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Onbrez Breezhaler 150 micrograme capsule cu pulbere de inhalat  
indacaterol

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Numai pentru administrare inhalatorie. A nu se înghiți.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU UNITATEA COMERCIALIZATĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Onbrez Breezhaler 300 micrograme capsule cu pulbere de inhalat  
indacaterol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține indacaterol maleat, echivalent cu indacaterol 300 micrograme.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare) și gelatină.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă cu pulbere de inhalat

10 capsule + 1 inhalator

30 capsule + 1 inhalator

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A nu se înghiți capsulele.

A se utiliza numai cu inhalatorul furnizat în cutie.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare inhalatorie

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate și a nu se scoate din ambalaj decât înainte de utilizare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/593/006

10 capsule + 1 inhalator

EU/1/09/593/007

30 capsule + 1 inhalator

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Onbrez Breezhaler 300

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU UNITATEA COMERCIALIZATĂ (INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Onbrez Breezhaler 300 micrograme capsule cu pulbere de inhalat  
indacaterol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține indacaterol maleat, echivalent cu indacaterol 300 micrograme.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare) și gelatină.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă cu pulbere de inhalat

Ambalaj colectiv: 60 (2 cutii a câte 30 capsule și 1 inhalator).

Ambalaj colectiv: 90 (3 cutii a câte 30 capsule și 1 inhalator).

Ambalaj colectiv: 300 (30 cutii a câte 10 capsule și 1 inhalator).

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A nu se înghiți capsulele.

A se utiliza numai cu inhalatorul furnizat în cutie.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare inhalatorie

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate și a nu se scoate din ambalaj decât înainte de utilizare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/593/008	60 capsule + 2 inhalatoare
EU/1/09/593/009	90 capsule + 3 inhalatoare
EU/1/09/593/010	300 capsule + 30 inhalatoare

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Onbrez Breezhaler 300

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU UNITATEA COMERCIALIZATĂ (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Onbrez Breezhaler 300 micrograme capsule cu pulbere de inhalat  
indacaterol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține indacaterol maleat, echivalent cu indacaterol 300 micrograme.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare) și gelatină.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă cu pulbere de inhalat

10 capsule

30 capsule

10 capsule și 1 inhalator. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

30 capsule și 1 inhalator. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A nu înghiți capsulele.

A se utiliza cu inhalatorul furnizat în cutie.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare inhalatorie

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate și a nu se scoate din ambalaj decât înainte de utilizare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/593/008	60 capsule + 2 inhalatoare
EU/1/09/593/009	90 capsule + 3 inhalatoare
EU/1/09/593/010	300 capsule + 30 inhalatoare

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Onbrez Breezhaler 300

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CAPAC INTERIOR AL CUTIEI EXTERIOARE PENTRU UNITATEA COMERCIALIZATĂ  
ȘI AL CUTIEI INTERMEDIARE PENTRU AMBALAJE COLECTIVE**

**1. ALTE INFORMAȚII**

- 1 Introducere
  - 2 Perforare și eliberare
  - 3 Inhalare cu putere
- Verificare Verificare dacă capsula este goală.

A se citi prospectul înainte de utilizare

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Onbrez Breezhaler 300 micrograme capsule cu pulbere de inhalat  
indacaterol

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Numai pentru administrare inhalatorie. A nu se înghiți.

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Onbrez Breezhaler 150 micrograme capsule cu pulbere de inhalat Onbrez Breezhaler 300 micrograme capsule cu pulbere de inhalat indacaterol

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Onbrez Breezhaler și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Onbrez Breezhaler
3. Cum să utilizați Onbrez Breezhaler
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Onbrez Breezhaler
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Onbrez Breezhaler și pentru ce se utilizează

##### Ce este Onbrez Breezhaler

Onbrez Breezhaler conține substanța activă indacaterol, care aparține unui grup de medicamente numite bronhodilatatoare. Când o inhalați, aceasta relaxează mușchii pereților căilor respiratorii mici din plămâni, contribuind la deschiderea căilor respiratorii și ușurând intrarea și ieșirea aerului din plămâni.

##### Pentru ce se utilizează Onbrez Breezhaler

Onbrez Breezhaler este utilizat pentru asigurarea unei respirații mai ușoare la adulții care au dificultăți la respirație determinate de o boală pulmonară numită boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC). În BPOC, mușchii căilor respiratorii se contractă, ceea ce face respirația dificilă. Acest medicament relaxează acești mușchi de la nivelul plămânilor, permițând aerului să intre și să iasă mai ușor din plămâni.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Onbrez Breezhaler

##### Nu utilizați Onbrez Breezhaler

- dacă sunteți alergic la indacaterol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Onbrez Breezhaler, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă aveți astm bronșic (în acest caz, nu trebuie să utilizați Onbrez Breezhaler).
- dacă aveți probleme ale inimii.
- dacă aveți epilepsie.
- dacă aveți probleme cu glanda tiroidă (tirotoxicoză).
- dacă aveți diabet zaharat.

### **În timpul tratamentului cu Onbrez Breezhaler,**

- **Înterupeți administrarea medicamentului și spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți senzația de apăsare în piept, tuse, respirație șuierătoare sau senzație de sufocare imediat după ce ați utilizat medicamentul. Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni numite bronhospasm.
- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă simptomele dumneavoastră de BPOC (senzație de sufocare, respirație șuierătoare, tuse) nu se ameliorează sau se agravează.

### **Copii și adolescenți**

Onbrez Breezhaler **nu trebuie** administrat **copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 ani**.

### **Onbrez Breezhaler împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați:

- medicamente pentru probleme de respirație care sunt similare cu Onbrez Breezhaler (și anume, medicamente cum sunt salmeterol și formoterol). Probabilitatea de a prezenta reacții adverse este mai mare.
- medicamente numite beta-blocante, utilizate pentru hipertensiune arterială sau alte probleme ale inimii (cum este propranolol) sau o problemă la nivelul ochiului, numită glaucom (cum este timolol).
- medicamente care reduc cantitatea de potasiu din sânge. Acestea includ:
  - corticosteroizi (de exemplu, prednisolon),
  - diuretice (comprimate pentru eliminarea apei), utilizate pentru hipertensiune arterială, cum este hidroclorotiazida,
  - medicamente pentru probleme ale respirației, cum este teofilina.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Nu trebuie să utilizați Onbrez Breezhaler decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu este de așteptat ca Onbrez Breezhaler să vă influențeze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **Onbrez Breezhaler conține lactoză**

Acest medicament conține lactoză (zahăr din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

### 3. Cum să utilizați Onbrez Breezhaler

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### Cât de mult Onbrez Breezhaler trebuie să utilizați

- Doza uzuală constă în inhalarea conținutului unei capsule, în fiecare zi. Medicul dumneavoastră vă poate spune să utilizați capsula de 150 micrograme sau capsula de 300 micrograme, în funcție de boala dumneavoastră și de modul în care răspundeți la tratament. Nu utilizați mai mult decât vă recomandă medicul dumneavoastră să utilizați.
- Utilizați inhalatorul la aceeași oră, în fiecare zi, efectele durând timp de 24 ore. Aceasta asigură suficient medicament în organismul dumneavoastră pentru a vă ajuta să respirați mai ușor pe întreg parcursul zilei și nopții. De asemenea, vă va ajuta să vă amintiți să îl utilizați.

#### Cum să utilizați Onbrez Breezhaler

- În această cutie, veți găsi un inhalator și capsule (în blistere) care conțin medicamentul sub formă de pulbere de inhalat. Inhalatorul Onbrez Breezhaler vă permite să inhalați medicamentul conținut în capsulă.
- Utilizați capsulele numai cu inhalatorul furnizat în această cutie (inhalatorul Onbrez Breezhaler). Capsulele trebuie să rămână în blistere până când trebuie să le folosiți.
- Când începeți o nouă cutie, utilizați noul inhalator Onbrez Breezhaler, furnizat în cutie.
- Aruncați inhalatorul după ce toate capsulele au fost utilizate.
- Nu înghițiți capsulele.
- **Vă rugăm să citiți instrucțiunile de la sfârșitul acestui prospect, pentru mai multe informații despre cum trebuie folosit inhalatorul.**

#### Dacă utilizați mai mult Onbrez Breezhaler decât trebuie

Dacă ați inhalat prea mult Onbrez Breezhaler sau dacă altcineva utilizează capsulele, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la departamentul de urgență al celui mai apropiat spital. Arătați cutia de Onbrez Breezhaler. Este posibil să fie necesară asistență medicală. Este posibil să observați că inima dumneavoastră bate mai repede decât de obicei sau că prezentați dureri de cap, somnolență, greață sau senzație de vomă.

#### Dacă uitați să utilizați Onbrez Breezhaler

Dacă uitați să inhalați o doză, inhalați o singură doză la ora obișnuită, în ziua următoare. Nu inhalați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### Cât trebuie să continuați tratamentul cu Onbrez Breezhaler

- Utilizați tratamentul cu Onbrez Breezhaler atâta timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră.
- BPOC este o boală cronică și trebuie să utilizați Onbrez Breezhaler **în fiecare zi** și nu numai când aveți probleme cu respirația sau prezentați alte simptome de BPOC.

Dacă aveți întrebări despre cât timp trebuie să continuați tratamentul cu Onbrez Breezhaler, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave. Spuneți imediat medicului dumneavoastră.

- dacă aveți dureri mari în piept (frecvent).
- dacă aveți valori crescute ale zahărului din sânge (diabet). Vă veți simți obosit, veți avea o senzație acută de sete și foame (fără să luați în greutate) și veți urina mai mult decât de obicei (frecvent).
- dacă simțiți bătăi neregulate ale inimii (mai puțin frecvent)
- dacă aveți simptome ale unei reacții alergice, cum sunt erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, urticarie, dificultate la respirație sau înghițire, amețeli (mai puțin frecvent).
- dacă aveți dificultate la respirație, cu respirație șuierătoare sau tuse (mai puțin frecvent).

Alte reacții adverse pot include:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- simptome asemănătoare gripei. Puteți avea toate sau majoritatea următoarelor simptome: dureri în gât, secreții nazale, nas înfundat, strănut, tuse și dureri de cap.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- senzație de presiune sau durere la nivelul obrajilor și frunții (inflamație a sinusurilor)
- secreții nazale
- tuse
- dureri în gât
- dureri de cap
- amețeli
- palpitații
- spasm muscular
- mâini, glezne și picioare umflate (edem)
- mâncărimi/erupții pe piele
- durere în piept
- dureri la nivelul mușchilor, oaselor sau articulațiilor

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- bătăi rapide ale inimii
- furnicături sau amorțeală
- dureri musculare

Ocazional, unele persoane tușesc imediat după inhalarea acestui medicament. Tusea este un simptom frecvent al BPOC. Dacă tușiți imediat după inhalarea medicamentului, nu vă îngrijorați. Verificați inhalatorul pentru a vedea dacă capsula este goală și dacă ați inhalat doza întreagă. În cazul în care capsula este goală, nu aveți de ce să vă îngrijorați. În cazul în care capsula nu este goală, inhalați din nou conform instrucțiunilor.

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.



## 5. Cum se păstrează Onbrez Breezhaler

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și a nu se scoate din ambalaj decât înainte de utilizare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați semne de deteriorare a cutiei sau de deschidere.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Onbrez Breezhaler

- Fiecare capsulă Onbrez Breezhaler 150 micrograme conține 150 micrograme indacaterol sub formă de maleat de indacaterol. Celelalte componente includ lactoză, iar capsula este din gelatină.
- Fiecare capsulă Onbrez Breezhaler 300 micrograme conține 300 micrograme indacaterol sub formă de maleat de indacaterol. Celelalte componente includ lactoză, iar capsula este din gelatină.

### Cum arată Onbrez Breezhaler și conținutul ambalajului

În această cutie veți găsi un inhalator, împreună cu capsulele din blistere. Capsulele sunt transparente (incolore) și conțin o pulbere de culoare albă.

- Capsulele Onbrez Breezhaler 150 micrograme au un cod al medicamentului inscripționat cu **negru**, „**IDL 150**” deasupra unei linii **negre** și logo-ul companiei (ℓ) sub linia **neagră**.
- Capsulele Onbrez Breezhaler 300 micrograme au un cod al medicamentului inscripționat cu **albastru**, „**IDL 300**” deasupra unei linii **albastre** și logo-ul companiei (ℓ) sub linia **albastră**.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:

Cutie cu 10 capsule și 1 inhalator.

Cutie cu 30 capsule și 1 inhalator.

Ambalaj multiplu cu 2 cutii (fiecare conținând 30 capsule și 1 inhalator).

Ambalaj multiplu cu 3 cutii (fiecare conținând 30 capsule și 1 inhalator).

Ambalaj multiplu cu 30 cutii (fiecare conținând 10 capsule și 1 inhalator).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie disponibile în țara dumneavoastră.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

**Fabricantul**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Germania

Novartis Farmacéutica SA  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## INSTRUCȚIUNI PENTRU UTILIZAREA INHALATORULUI ONBREZ BREEZHALER

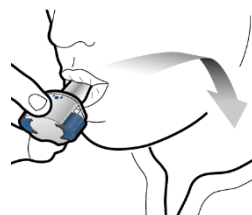
Instrucțiunile de utilizare se vor citi integral înainte de a utiliza Onbrez Breezhaler.



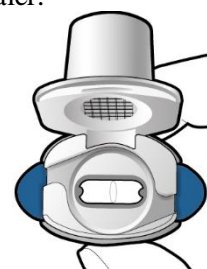
**Introducere**



**Perforare și eliberare**

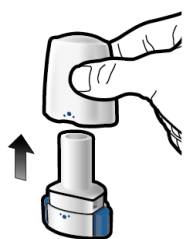


**Inhalare cu putere**

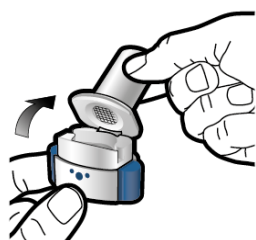


**Verificare dacă capsula este goală**

1

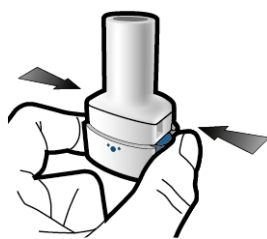


Pasul 1a:  
**Se scoate capacul.**



Pasul 1b:  
**Se deschide inhalatorul.**

2



Pasul 2a:  
**Se perforază capsula o singură dată.**  
Se ține inhalatorul în poziție verticală.  
Se perforază capsula, ținând apăsat ferm și simultan ambele butoane laterale.  
Ar trebui să se audă un zgomot atunci când capsula este perforată.  
Se perforază capsula o singură dată.



Pasul 2b:  
**Se eliberează butoanele laterale.**

3

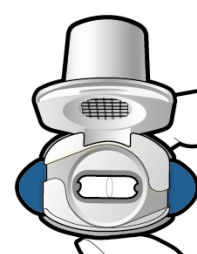


Pasul 3a:  
**Se expiră complet.**  
Nu se expiră în inhalator.



Pasul 3b:  
**Se inhalează adânc medicamentul.**  
Se ține inhalatorul ca în ilustrație.  
Se pune piesa bucală în gură și se strâng ferm buzele în jurul acesteia.  
Nu se apasă butoanele laterale.

Verificare



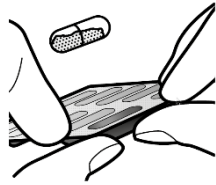
**Se verifică dacă capsula este goală.**  
Se deschide inhalatorul pentru a vedea dacă în capsulă a rămas pulbere.

Dacă în capsulă a rămas pulbere:

- Se închide inhalatorul.
- Se repetă pașii 3a până la 3c.

  
**Pulbere rămasă**

  
**Capsulă goală**



Pasul 1c:

**Se scoate capsula**

Se separă o capsulă din blister.

Nu se înghite capsula.

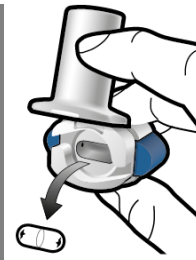
Se inspiră rapid și cât de adânc se poate.  
În timpul inhalării, se va auzi un sunet de învârtire.  
Este posibil să se simtă gustul medicamentului în timpul inhalării.



Pasul 3c:

**Pacientul își va ține respirația.**

Pacientul își va ține respirația timp de până la 5 secunde.



**Se scoate capsula goală.**

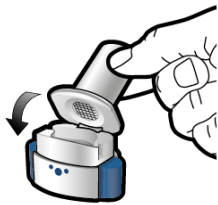
Se aruncă capsula goală la deșeurile menajere. Se închide inhalatorul și apoi i se pune capacul.



Pasul 1d:

**Se introduce capsula.**

Nu se pune niciodată capsula direct în piesa bucală.



Pasul 1e:

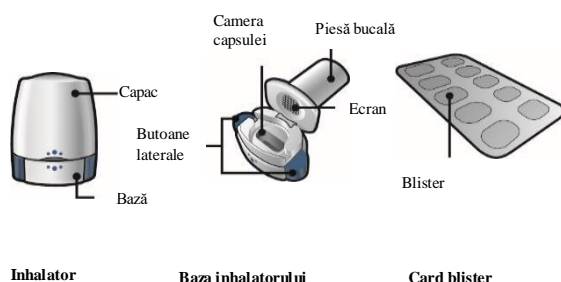
**Se închide inhalatorul**

**Informații importante**

- Onbrez Breezhaler capsule trebuie păstrat numai în blisterul principal și scos numai înainte de utilizare.
- Nu se înghite capsula.
- Nu se utilizează Onbrez Breezhaler capsule cu niciun alt inhalator.
- Nu se utilizează inhalatorul Onbrez Breezhaler pentru a administra niciun alt medicament sub formă de capsule.
- Nu se pun niciodată capsulele direct în gură sau în piesa bucală a inhalatorului.
- Butoanele laterale nu se apasă de mai mult de o dată.
- Nu se suflă în piesa bucală.
- Nu se apasă butoanele laterale în timpul inhalării prin piesa bucală.
- Nu se umblă cu capsulele cu mâinile umede.
- Nu se spală niciodată inhalatorul cu apă.

Ambalajul cu inhalator Onbrez Breezhaler conține:

- Un inhalator Onbrez Breezhaler
- Unul sau mai multe carduri cu blister, fiecare conținând 6 sau 10 capsule Onbrez Breezhaler, care vor fi utilizate în inhalator



## Întrebări frecvente

### De ce inhalatorul nu a făcut un zgomot când am inhalat?

Este posibil să se fi blocat capsula în camera capsulei. Dacă se întâmplă acest lucru, se eliberează capsula, lovind ușor baza inhalatorului. Se inhalează medicamentul din nou, repetând pașii 3a până la 3c.

### Ce trebuie să fac dacă a mai rămas pulbere în capsulă?

Este posibil să nu fi administrat suficient medicament. Se închide inhalatorul și se repetă pașii 3a până la 3c.

### Am tușit în timpul inhalării – contează?

Acest lucru se poate întâmpla. Atâta timp cât capsula este goală, s-a administrat suficient medicament.

### Am simțit bucăți mici de capsulă pe limbă – contează?

Acest lucru se poate întâmpla, fără să fie nociv. Șansele de rupere a capsulei în bucăți mici cresc dacă aceasta este perforată de mai multe ori

## Curățarea inhalatorului

Se șterge piesa bucală în interior și exterior, cu o cârpă curată, uscată și fără scame pentru a îndepărta orice reziduuri de pulbere. Se păstrează inhalatorul uscat. Nu se spală niciodată inhalatorul cu apă.

## Eliminarea inhalatorului după utilizare

Se aruncă fiecare inhalator după ce au fost utilizate toate capsulele. Pacientul trebuie să întrebe farmacistul cum se aruncă medicamentele și inhalatoarele care nu mai sunt necesare.