

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onbrez[®] Breezhaler[®] 150 mikrogramów, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera indakaterolu maleinian, co odpowiada 150 mikrogramom indakaterolu.

Dostarczana dawka (uwalniana z ustnika inhalatora) zawiera indakaterolu maleinian, co odpowiada 120 mikrogramom indakaterolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 24,8 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej

Przezroczyste (bezbarwne) kapsułki zawierające biały proszek, z czarnym nadrukiem „IDL 150” powyżej czarnej kreski oraz z czarnym nadrukiem logo firmy (♯) poniżej czarnej kreski.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Onbrez Breezhaler jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki zawierającej 150 mikrogramów raz na dobę za pomocą inhalatora Onbrez Breezhaler. Dawkę można zwiększyć tylko po konsultacji z lekarzem.

Wykazano, że inhalacja zawartości jednej kapsułki zawierającej 300 mikrogramów raz na dobę za pomocą inhalatora Onbrez Breezhaler zapewnia dodatkowe korzyści kliniczne w kontroli duszności szczególnie u pacjentów z ciężką postacią POChP. Maksymalna dawka wynosi 300 mikrogramów raz na dobę.

Produkt Onbrez Breezhaler należy podawać o tej samej porze każdego dnia.

W przypadku pominięcia dawki leku, należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze następnego dnia.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Maksymalne stężenie w osoczu i całkowite narażenie układowe zwiększa się wraz z wiekiem jednak dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne. Dane dotyczące stosowania produktu Onbrez Breezhaler u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie są dostępne.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Onbrez Breezhaler u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe.

Sposób podawania

Wyłącznie do podania wziewnego. Nie wolno połykać kapsułek Onbrez Breezhaler.

Kapsułki należy wyjmować z blistra tylko bezpośrednio przed zastosowaniem.

Kapsułki należy podawać tylko za pomocą inhalatora Onbrez Breezhaler (patrz punkt 6.6). Należy stosować inhalator dostarczany z każdym przepisany nowym opakowaniem produktu Onbrez Breezhaler.

Należy poinstruować pacjentów, jak prawidłowo przyjmować ten produkt. Pacjentów, u których nie wystąpi poprawa czynności układu oddechowego, należy zapytać, czy nie połykają produktu leczniczego zamiast przyjmować go wziewnie.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Astma

Produkt leczniczy Onbrez Breezhaler jest długo działającym agonistą receptorów beta₂-adrenergicznych, który jest wskazany jedynie w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, i którego nie należy stosować w leczeniu astmy z powodu braku wyników długoterminowego stosowania tego leku w astmie.

Długo działający agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych mogą zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych związanych z astmą, w tym zgonów związanych z astmą, jeśli te leki są stosowane w leczeniu astmy.

Nadwrażliwość

Po podaniu produktu Onbrez Breezhaler zgłaszano występowanie natychmiastowych reakcji nadwrażliwości. Jeśli wystąpią objawy sugerujące reakcje alergiczne (szczególnie trudności w oddychaniu lub przelykaniu, obrzęk języka, warg i twarzy, pokrzywka, wysypka skórna), należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Onbrez Breezhaler i zastosować alternatywne leczenie.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków do podawania wziewnego, stosowanie produktu Onbrez Breezhaler może wywołać paradoksalny skurcz oskrzeli, który może zagrażać życiu pacjenta. W razie wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Onbrez Breezhaler i zastąpić go alternatywnym sposobem leczenia.

Pogorszenie przebiegu choroby

Produkt Onbrez Breezhaler nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli, tzn. w stanach nagłych. W razie pogorszenia przebiegu POChP podczas leczenia produktem Onbrez Breezhaler, należy ponownie ocenić stan pacjenta i zastosowany schemat leczenia POChP. Nie należy zwiększać dawki dobowej produktu Onbrez Breezhaler powyżej maksymalnej dawki wynoszącej 300 mikrogramów.

Działanie układowe

Pomimo, że zazwyczaj nie obserwuje się klinicznie istotnego wpływu stosowania produktu Onbrez Breezhaler w zalecanych dawkach na układ sercowo-naczyniowy, podobnie jak w przypadku innych agonistów receptora beta₂-adrenergicznego, należy zachować ostrożność stosując indakaterol u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (choroba wieńcowa, ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze), u pacjentów z drgawkami w wywiadzie, tyreotoksykozą, oraz u pacjentów, którzy z reguły nie odpowiadają na leczenie agonistami receptorów beta₂-adrenergicznych.

Działanie na układ sercowo-naczyniowy

Podobnie jak w przypadku innych agonistów receptora beta₂-adrenergicznego, indakaterol może, u niektórych pacjentów, wywierać działanie na układ sercowo-naczyniowy o znaczeniu klinicznym, co wyraża się zwiększeniem częstości pracy serca, ciśnienia krwi i (lub) innymi objawami. W przypadku wystąpienia takiego działania, może być konieczne przerwanie leczenia. Ponadto, zgłaszano, że agoniści receptorów beta-adrenergicznych mogą powodować zmiany w zapisie EKG, takie jak spłaszczenie załamka T, wydłużenie odstępu QT oraz obniżenie odcinka ST, chociaż znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Dlatego należy zachować ostrożność stosując długo działających agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych, takich jak produkt Onbrez Breezhaler u pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się wydłużenie odstępu QT oraz u pacjentów, u których stosowane są produkty lecznicze wpływające na długość odstępu QT.

W badaniach klinicznych dotyczących produktu Onbrez Breezhaler stosowanego w zalecanych dawkach terapeutycznych (patrz punkt 5.1) nie zaobserwowano istotnego klinicznie wydłużenia odstępu QT_c.

Hipokaliemia

Agoniści receptora beta₂ mogą u niektórych pacjentów wywoływać istotną klinicznie hipokaliemię, co może wpływać niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest zwykle przejściowe i nie wymaga stosowania suplementacji. U pacjentów z ciężką postacią POChP, niedotlenienie oraz równocześnie stosowane leki mogą nasilać hipokaliemię (patrz punkt 4.5), która może zwiększać podatność na wystąpienie arytmii serca.

Hiperglikemia

Inhalacja dużych dawek agonistów receptora beta₂-adrenergicznego może powodować zwiększenie stężenia glukozy w surowicy. W przypadku rozpoczynania leczenia produktem Onbrez Breezhaler u pacjentów z cukrzycą, należy jeszcze uważniej kontrolować stężenie glukozy w surowicy.

W trakcie prowadzonych badań klinicznych, znaczące klinicznie zmiany stężenia glukozy we krwi zazwyczaj występowały podczas leczenia produktem Onbrez Breezhaler w zalecanych dawkach częściej o 1-2% niż w grupie placebo. Nie badano produktu Onbrez Breezhaler u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą.

Substancje pomocnicze

Kapsułki zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze sympatykomimetyczne

Jednoczesne podawanie innych, sympatykomimetycznych produktów leczniczych (w monoterapii lub jako część terapii skojarzonej) może nasilać działania niepożądane produktu Onbrez Breezhaler.

Nie należy stosować produktu Onbrez Breezhaler w skojarzeniu z innymi długo działającymi agonistami receptora beta₂ lub produktami leczniczymi zawierającymi długo działających agonistów receptora beta₂-adrenergicznego.

Leczenie hipokaliemii

Leczenie hipokaliemii stosowane jednocześnie z pochodnymi metyloksantyn, steroidami lub lekami moczopędnymi nie oszczędzającymi potasu może nasilać potencjalne działanie hipokaliemiczne agonistów receptora beta₂, dlatego należy zachować ostrożność podczas ich stosowania (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne oraz agoniści receptora beta₂-adrenergicznego mogą osłabiać lub znosić swoje działanie, jeśli są stosowane równocześnie. Dlatego też nie należy stosować indakaterolu łącznie z lekami blokującymi receptory beta adrenergiczne (w tym z kroplami do oczu), o ile nie występują ważne powody do ich stosowania. Jeśli to konieczne, preferowane jest stosowanie beta-adrenolityków o działaniu kardioselektywnym, chociaż podczas ich stosowania należy zachować ostrożność.

Interakcje metaboliczne

Blokowanie głównych czynników inaktywacji indakaterolu, CYP3A4 oraz glikoproteiny-P (P-gp) zwiększa narażenie systemowe indakaterolu nawet dwukrotnie. Stopień narażenia, zwiększający się z powodu interakcji, nie wzbudzał żadnych zastrzeżeń co do bezpieczeństwa stosowania; doświadczenia dotyczące bezpieczeństwa leczenia produktem Onbrez Breezhaler w badaniach klinicznych obejmujących okres maksymalnie jednego roku oraz dotyczących dawek maksymalnie dwukrotnie większych niż maksymalna zalecana dawka terapeutyczna.

Nie wykazano, aby indakaterol powodował interakcje ze stosowanymi jednocześnie produktami leczniczymi. Badania *in vitro* wykazały, że indakaterol charakteryzuje nieistotny potencjał wywoływania interakcji metabolicznych z produktami leczniczymi przy poziomach systemowego narażenia uzyskiwanych w praktyce klinicznej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania indakaterolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję w przypadku klinicznie istotnego narażenia (patrz punkt 5.3). Podobnie jak inne leki pobudzające receptory beta₂-adrenergiczne, indakaterol może hamować czynność porodową z powodu działania relaksacyjnego na mięśnie gładkie macicy. Produkt Onbrez Breezhaler można stosować w czasie ciąży jedynie, jeśli spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy indakaterol/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie indakaterolu/metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Onbrez Breezhaler, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

U szczurów obserwowano zmniejszoną liczbę ciąż. Jednakże, uważa się za mało prawdopodobne, aby indakaterol mógł wpływać na rozrodczość lub płodność u ludzi po inhalacji maksymalnej zalecanej dawki (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Onbrez Breezhaler nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane przy stosowaniu zalecanych dawek to: zapalenie jamy nosowo-gardłowej (14,3%), zakażenie górnych dróg oddechowych (14,2%), kaszel (8,2%), bóle głowy (3,7%) i skurcze mięśni (3,5%). Działania te w przeważającej większości miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, a częstość ich występowania zmniejszała się podczas kontynuowania terapii.

Podczas stosowania zalecanych dawek produktu Onbrez Breezhaler, działania niepożądane u pacjentów z POChP wykazywały nieistotne klinicznie cechy pobudzenia receptorów beta₂. Średnia zmian częstości pracy serca wynosiła mniej niż jedno uderzenie na minutę, tachykardia nie była często obserwowana i zgłaszano ją z podobną częstością jak podczas stosowania placebo. Nie wykrywano istotnego wydłużenia odstępów QT_cF w porównaniu z placebo. Częstość występowania zauważalnych odstępów QT_cF [tzn. >450 ms (mężczyźni) oraz >470 ms (kobiety)] oraz ilość zgłoszeń występowania hipokaliemii była podobna jak w przypadku placebo. Średnie maksymalne zmiany stężenia glukozy we krwi były podobne dla produktu Onbrez Breezhaler oraz placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Faza III programu badań klinicznych produktu Onbrez Breezhaler obejmowała pacjentów z rozpoznaną klinicznie umiarkowaną lub ciężką postacią POChP. 4 764 pacjentów przyjmowało indakaterol przez okres do jednego roku w dawkach wynoszących do dwóch maksymalnych zalecanych dawek. Spośród tych pacjentów 2 611 pacjentów leczono 150 mikrogramami leku raz na dobę, a 1 157 pacjentów leczono 300 mikrogramami raz na dobę. Około 41% pacjentów miało ciężką

postać POChP. Średni wiek pacjentów wynosił 64 lata; przy czym 48% pacjentów było w wieku 65 lat i starszych. Większość (80%) pacjentów było rasy kaukaskiej.

Działania niepożądane w Tabeli 1 przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA w bazie danych bezpieczeństwa stosowania w POChP. W obrębie każdej grupy układów i narządów, działania niepożądane podzielono według częstości występowania w kolejności malejącej zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane

Działania niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Często
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	Często
Zapalenie zatok	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość ¹	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Cukrzyca i hiperglikemia	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy	Często
Zawroty głowy	Często
Parestezje	Niezbyt często
Zaburzenia serca	
Choroba niedokrwienna serca	Niezbyt często
Migotanie przedsionków	Niezbyt często
Kołatanie serca	Niezbyt często
Tachykardia	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Kaszel	Często
Ból w obrębie jamy ustnej i gardła, w tym podrażnienie gardła	Często
Wodnista wydzielina z nosa	Często
Paradoksalny skurcz oskrzeli	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Świąd/wysypka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Skurcze mięśni	Często
Bóle mięśni	Niezbyt często
Bóle mięśniowo-szkieletowe	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Ból w klatce piersiowej	Często
Obrzęk obwodowy	Często

¹ Po wprowadzeniu produktu Onbrez Breezhaler do obrotu zgłaszano reakcje nadwrażliwości. Zgłoszenia te były dobrowolne i pochodziły z populacji o nieznanym wielkości, stąd wiarygodne oszacowanie częstości występowania lub związku przyczynowego z narażeniem na działanie produktu leczniczego nie zawsze jest możliwe. Z tego względu częstość została określona na podstawie doświadczenia z badań klinicznych.

W przypadku stosowania 600 mikrogramów na dobę, profil bezpieczeństwa stosowania produktu Onbrez Breezhaler był zasadniczo podobny do profilu dla zalecanych dawek. Dodatkowym działaniem niepożądanym było drżenie (często).

Opis wybranych działań niepożądanych

W fazie III badań klinicznych, pracownicy ochrony zdrowia obserwowali w czasie wizyt klinicznych, że średnio u 17-20% pacjentów występował sporadyczny kaszel, który pojawiał się zazwyczaj 15 sekund po inhalacji i utrzymywał się średnio 5 sekund (około 10 sekund u aktywnych palaczy). Kaszel obserwowano częściej u kobiet niż u mężczyzn oraz częściej u aktywnych palaczy niż u byłych palaczy. Kaszel ten, występujący po inhalacji nie prowadził do przerwania udziału pacjentów w badaniu w przypadku stosowania zalecanych dawek (kaszel jest objawem POChP i tylko 8,2% pacjentów zgłaszało kaszel jako zdarzenie niepożądane). Brak dowodów potwierdzających, że kaszel występujący po inhalacji jest związany ze skurczem oskrzeli, zaostrzeniem, pogorszeniem choroby lub utratą skuteczności.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów z POChP stosowanie pojedynczych dawek wynoszących dziesięciokrotność maksymalnej dawki terapeutycznej związane było z umiarkowanym zwiększeniem częstości pracy serca, skurczowego ciśnienia krwi oraz wydłużeniem odstępu QT_c.

Przedawkowanie indakaterolu może prowadzić do nasilenia działań typowych dla agonistów receptora beta₂ tzn. tachykardii, drżenia, kołatania serca, bólu głowy, nudności, wymiotów, senności, arytmii komorowych, kwasicy metabolicznej, hipokaliemii i hiperglikemii.

Zaleca się terapię podtrzymującą i objawową. W ciężkich przypadkach pacjenta należy hospitalizować. Można rozważyć stosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory beta adrenergiczne, ale wyłącznie pod nadzorem lekarza i z zachowaniem dużej ostrożności, ponieważ stosowanie leków blokujących receptory beta adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, selektywni agoniści receptora beta₂-adrenergicznego, kod ATC: R03AC18

Mechanizm działania

Działania farmakologiczne długo działających agonistów receptora beta₂ przynajmniej częściowo wynikają z pobudzenia wewnątrzkomórkowej cyklicznej adenylowej, enzymu, który katalizuje

przekształcanie adenosynotrifosforanu (ATP) do cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu (cyklicznego monofosforanu). Zwiększone stężenie cyklicznego AMP powoduje zwiotczenie mięśni gładkich w ścianie oskrzeli. Badania *in vitro* wykazały, że indakaterol, długo działający agonista receptora beta₂-adrenergicznego, wykazuje ponad 24 razy większą aktywność w pobudzaniu receptorów beta₂, w porównaniu do receptorów beta₁, oraz 20 razy większą aktywność w porównaniu do receptorów beta₃.

Po inhalacji, indakaterol wykazuje lokalne działanie rozszerzające oskrzela w płucach. Indakaterol jest częściowym agonistą ludzkiego receptora beta₂, o nanomolarnym potencjale. W wyizolowanym ludzkim oskrzeli, indakaterol charakteryzuje się szybkim początkiem działania i długim okresem działania.

Chociaż receptory beta₂ są dominującymi receptorami adrenergicznymi w mięśniach gładkich oskrzeli, a receptory beta₁ są dominującymi receptorami adrenergicznymi w ludzkim sercu, to receptory beta₂ występują także w ludzkim sercu, gdzie stanowią 10-50% wszystkich receptorów adrenergicznych. Dokładna funkcja receptorów beta₂ w sercu nie jest znana, jednak ich obecność zwiększa prawdopodobieństwo, że nawet wysoce selektywni agoniści receptora beta₂ mogą mieć wpływ na serce.

Działanie farmakodynamiczne

Produkt Onbrez Breezhaler podawany raz na dobę w dawce wynoszącej 150 lub 300 mikrogramów stale zapewniał klinicznie istotną poprawę w czynności płuc (pomiar natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej, FEV₁) w ciągu 24 godzin w klinicznych badaniach farmakodynamicznych i badaniach skuteczności. Stwierdzono szybki początek działania występujący w ciągu 5 minut po inhalacji, wraz ze zwiększeniem FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowej o 110-160 ml, porównywalny z efektem szybko działającego agonisty receptora beta₂, salbutamolu w dawce 200 mikrogramów oraz statystycznie istotnie szybszy w porównaniu do salmeterolu/flutykazonu 50/500 mikrogramów. Średnio największe zwiększenie FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowej wynosiło 250-330 ml w stanie stacjonarnym.

Pora podawania leku, rano lub wieczór nie miała wpływu na działanie rozszerzające oskrzela.

Wykazano, że produkt Onbrez Breezhaler zmniejsza hiperinflację płuc, powodując zwiększenie pojemności wdechowej w czasie wysiłku fizycznego i w spoczynku, w porównaniu do placebo.

Wpływ na elektrofizjologię serca

Trwające 2 tygodnie badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo i aktywnej kontroli (moksifloksacyna) obejmujące 404 zdrowych ochotników wykazało maksymalne średnie (90% przedział ufności) wydłużenie odstępu QT_cF (w milisekundach) o 2,66 (0,55; 4,77), 2,98 (1,02; 4,93) oraz 3,34 (0,86; 5,82) po podaniu wielokrotnym dawek wynoszących odpowiednio 150 mikrogramów, 300 mikrogramów i 600 mikrogramów. Dane te wykazują, że nie ma zagrożenia, aby produkt miał właściwości proarytmiczne związane z wydłużeniem odstępu QT przy stosowaniu zalecanych dawek terapeutycznych lub dwukrotności maksymalnej zalecanej dawki. Nie znaleziono dowodów na istnienie związku pomiędzy stężeniem a deltą QT_c w zakresie ocenianych dawek.

Jak wykazano w grupie 605 pacjentów z POChP w czasie trwającego 26 tygodni badania fazy III, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, nie było klinicznie istotnych różnic w występowaniu epizodów arytmii monitorowanych przez 24 godziny, na początku leczenia oraz nawet do 3 razy w czasie 26 tygodniowego okresu leczenia, pomiędzy pacjentami otrzymującymi zalecane dawki produktu Onbrez Breezhaler, a pacjentami, którzy otrzymywali placebo lub byli leczeni tiotropium.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kliniczny program rozwoju obejmował jedno 12-tygodniowe, dwa 6-miesięczne badania (z których jedno zostało wydłużone do jednego roku dla oceny bezpieczeństwa stosowania i tolerancji) oraz jedno 1-roczone randomizowane, kontrolowane badanie u pacjentów z klinicznym rozpoznaniem POChP. Badania te obejmowały pomiary czynności płuc oraz ocenę parametrów określających stan pacjenta, takich jak duszność, zaostrzenia choroby oraz jakość życia związana z chorobą.

Czynność płuc

Produkt Onbrez Breezhaler podawany raz na dobę w dawkach 150 mikrogramów i 300 mikrogramów, wykazywał istotną klinicznie poprawę czynności płuc. W pierwszorzędnym punkcie końcowym (FEV₁ po 24 godzinach od przyjętej dawki) po 12 tygodniach stosowania, podawanie produktu w dawce 150 mikrogramów spowodowało zwiększenie tej wartości o 130-180 ml w porównaniu do placebo (p<0,001) oraz jej zwiększenie o 60 ml w porównaniu do 50 mikrogramów salmeterolu podawanego dwa razy na dobę (p<0,001). Podawanie 300 mikrogramów na dobę spowodowało zwiększenie tej wartości o 170-180 ml w porównaniu do placebo (p<0,001) oraz jej zwiększenie o 100 ml w porównaniu do formoterolu w dawce 12 mikrogramów dwa razy na dobę (p<0,001). W wyniku podawania obu dawek nastąpił większy o ponad 40-50 ml wzrost tej wartości niż w przypadku otwartego podawania tiotropium w dawce 18 mikrogramów raz na dobę (150 mikrogramów, p=0,004; 300 mikrogramów, p=0,01). 24-godzinne działanie rozszerzające oskrzela produktu Onbrez Breezhaler utrzymywało się od pierwszej dawki przez cały okres leczenia trwający jeden rok i nie stwierdzano oznak utraty skuteczności (tachyfilaksji).

Wpływ na objawy kliniczne

Podawanie obu dawek produktu powodowało istotną statystycznie poprawę w łagodzeniu objawów duszności i ogólnego stanu zdrowia w porównaniu do placebo (ocenianych za pomocą odpowiednio skali TDI (ang. Transitional Dyspnoea Index) oraz kwestionariusza St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Odpowiedź terapeutyczna była generalnie większa niż obserwowana dla innych porównywanych leków (Tabela 2). Dodatkowo, pacjenci leczeni produktem Onbrez Breezhaler znacznie rzadziej wymagali podawania leków doraźnych, mieli więcej dni bez konieczności leczenia doraźnego w porównaniu z grupą placebo i stwierdzano u nich wyraźnie większy odsetek dni bez występowania objawów w ciągu dnia.

Zbiorcza analiza skuteczności leczenia przez okres dłuższy niż 6 miesięcy wykazała, że współczynnik zaostrzeń POChP był statystycznie istotnie mniejszy niż w przypadku placebo. Porównanie leczenia z placebo wykazało stosunek współczynników wynoszący odpowiednio 0,68 (95% przedział ufności [0,47; 0,98]; wartość p=0,036) i 0,74 (95% przedział ufności [0,56; 0,96]; wartość p=0,026) dla dawki wynoszącej 150 mikrogramów i 300 mikrogramów.

Doświadczenie dotyczące stosowania leczenia wśród osób pochodzenia afrykańskiego jest ograniczone.

Tabela 2 Łagodzenie objawów podczas 6-miesięcznego okresu leczenia

Dawka lecznicza (mikrogramy)	Indakaterol 150 raz na dobę	Indakaterol 300 raz na dobę	Tiotropium 18 raz na dobę	Salmeterol 50 dwa razy na dobę	Formoterol 12 dwa razy na dobę	Placebo
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli MCID w skali TDI [†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli MCID w skali SGRQ [†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c

Zmniejszenie liczby dawek leku podawanego w stanach nagłych na dobę w stosunku do wartości wyjściowej	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Odsetek dni bez stosowania leków podawanych w stanach nagłych	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/e	42 ^a 42 ^b

Schemat badania ^a: indakaterol 150 mikrogramów, salmeterol i placebo; ^b: indakaterol 150 i 300 mikrogramów, tiotropium i placebo; ^c: indakaterol 300 mikrogramów, formoterol i placebo
[†] MCID = minimalna klinicznie istotna różnica (≥ 1 punktowa zmiana w TDI, ≥ 4 punktowa zmiana w SGRQ)

n/e= nie oceniano w okresie 6 miesięcy

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Onbrez Breezhaler we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Indakaterol jest chiralną cząsteczką o konfiguracji R.

Dane farmakokinetyczne otrzymano z licznych badań klinicznych, z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów z POChP.

Wchłanianie

Średni czas niezbędny do osiągnięcia maksymalnego stężenia indakaterolu w surowicy wynosił około 15 minut po pojedynczej inhalacji lub po wielokrotnych inhalacjach. Ogólnoustrojowe narażenie na indakaterol zwiększało się proporcjonalnie do dawki wraz z jej zwiększaniem (150 mikrogramów do 600 mikrogramów). Biodostępność bezwzględna indakaterolu po inhalacji dawki wynosiła średnio 43% do 45%. Narażenie ogólnoustrojowe wynika z połączenia wchłaniania z płuc, żołądka i jelit; około 75% narażenia ogólnoustrojowego spowodowane było wchłanianiem z płuc, a około 25% wchłanianiem z żołądka i jelit.

Stężenia indakaterolu w surowicy zwiększały się wraz z wielokrotnym podawaniem raz na dobę. Stan stacjonarny osiągniany był w ciągu 12 do 14 dni. Średni wskaźnik akumulacji indakaterolu np. pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) w ciągu 24-godzinnej przerwy w podawaniu w 14. dniu w porównaniu do 1. dnia mieścił się w zakresie od 2,9 do 3,5 dla zakresu dawek 150 mikrogramów - 600 mikrogramów podawanych raz na dobę.

Dystrybucja

Po dożylniej infuzji objętość dystrybucji indakaterolu w czasie końcowej fazy eliminacji wynosiła 2557 litrów, co wskazywało na rozległą dystrybucję. W warunkach *in vitro* wiązanie z białkami ludzkiej surowicy i osocza wynosiło odpowiednio 94,1-95,3% oraz 95,1-96,2%.

Metabolizm

Po doustnym podaniu inakaterolu znakowanego radioizotopem w badaniu przeprowadzonym u ludzi ADME (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie) niezmienny indakaterol był głównym

składnikiem w surowicy krwi, stanowiąc około jedną trzecią pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) po 24 godzinach. Hydroksylowana pochodna była najważniejszym metabolitem w surowicy krwi. Fenolo-O-glukuronidy indakaterolu i hydroksylowany indakaterol były innymi najważniejszymi metabolitami w surowicy krwi. Diastereoizomer hydroksylowanej pochodnej, czyli N-glukuronid indakaterolu oraz C- i N-dealkilowane produkty to pozostałe, zidentyfikowane metabolity.

Badania *in vitro* wskazywały, że UGT1A1 jest jedyną izoformą UGT, która metabolizuje indakaterol do fenolo-O-glukuronidu. Utlenowane metabolity znaleziono w inkubacjach z rekombinowanym CYP1A1, CYP2D6 oraz CYP3A4. CYP3A4 został uznany za dominujący izoenzym odpowiedzialny za hydroksylację indakaterolu. Badania *in vitro* również wykazały, że indakaterol jest substratem o niskim powinowactwie do glikoproteiny P (pompy proteinowej efflux).

Eliminacja

W badaniach klinicznych obejmujących zbiórkę moczu, ilość indakaterolu wydalanego w postaci niezmienionej z moczem wynosiła ogólnie poniżej 2% podanej dawki. Klirens nerkowy indakaterolu wynosił średnio pomiędzy 0,46 a 1,20 litra/godz. W porównaniu do klirensu osoczowego indakaterolu wynoszącego 23,3 litra/godz. oczywistym jest, że klirens nerkowy odgrywa mniejszą rolę (około 2-5% klirensu ogólnoustrojowego) w wydalaniu indakaterolu z organizmu.

W badaniu ADME przeprowadzonym u ludzi, w którym indakaterol podawano doustnie, droga wydalania wraz z kałem była dominująca w stosunku do wydalania z moczem. Indakaterol był wydalany z kałem głównie w postaci niezmienionej (54% dawki) i w mniejszym stopniu w postaci hydroksylowanych metabolitów indakaterolu (23% dawki). Bilans masowy był całkowity z $\geq 90\%$ dawki odzyskiwanej z wydalnin.

Stężenie indakaterolu w surowicy krwi zmniejszało się w sposób wielofazowy ze średnim okresem półtrwania wynoszącym od 45,5 do 126 godzin. Efektywny okres półtrwania, obliczany na podstawie akumulacji indakaterolu po podaniu wielokrotnym produktu wynosił od 40 do 52 godzin, co jest zgodne z obserwowanym czasem niezbędnym do osiągnięcia stanu stacjonarnego wynoszącym około 12-14 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że wiek (dorośli do 88 lat), płeć, masa ciała (32-168 kg) lub rasa nie mają znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę indakaterolu. Nie sugerowało to żadnej różnicy pomiędzy podgrupami etnicznymi w tej populacji.

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie wykazano istotnych różnic w wartości C_{max} lub pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia indakaterolu od czasu (AUC). Ponadto nie stwierdzono różnicy w wiązaniu białka u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby oraz zdrowymi osobami z grup kontrolnych. Nie wykonywano badań z udziałem pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Z powodu bardzo niewielkiego udziału wydalania z moczem w całkowitym wydalaniu, nie wykonywano badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy wynikający z pobudzenia receptora β_2 przez indakaterol obejmował: tachykardię, zaburzenia rytmu i zmiany w mięśniu sercowym u psów. U gryzoni obserwowano łagodne podrażnienie jamy nosowej i krtani. Wszystkie te objawy występowały przy narażeniach wystarczająco większych od tych przewidywanych u ludzi.

Pomimo, że w badaniu dotyczącym płodności u szczurów indakaterol nie wpływał na ogólną zdolność rozrodczą szczurów, w badaniu około- i porozwojowym u szczurów w przypadku narażenia 14-krotnie większego niż u ludzi leczonych produktem Onbrez Breezhaler obserwowano zmniejszenie liczby cięż wśród potomstwa F₁. Indakaterol nie był embriotoksyczny ani teratogeny u szczurów ani u królików.

Badania genotoksyczności nie wykazały żadnych właściwości mutagennych lub klastogennych. Rakotwórczość oceniano w dwuletnim badaniu na szczurach oraz 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznym. Zwiększona częstość występowania łagodnego mięśniaka jajnika lub ogniskowego przerostu mięśni gładkich jajnika u szczurów odpowiadała podobnym zmianom stwierdzonym w przypadku innych agonistów receptorów beta₂. Nie stwierdzono właściwości rakotwórczych u myszy. Poziom narażenia systemowego (AUC) u szczurów i myszy, na którym nie stwierdzono objawów niepożądanych był odpowiednio co najmniej 7 oraz 49 razy większy niż u ludzi leczonych produktem Onbrez Breezhaler raz na dobę w dawce 300 mikrogramów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna

Otoczka kapsułki

Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Należy przechowywać w blistrach w celu ochrony przed wilgocią i należy wyjmować bezpośrednio przed użyciem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Onbrez Breezhaler jest inhalatorem do podawania jednej dawki leku. Korpus inhalatora i nakrywka zostały wykonane z akrylonitrylo-butadieno-styrenu, przyciski zostały wykonane z metylometakrylanu akrylonitrylo-butadieno-styrenu. Igły oraz sprężynki wykonano ze stali nierdzewnej.

Blistry PA/Aluminium/PVC - Aluminium zawierające 10 twardych kapsułek.

Pudełko tekturowe zawierające 10 kapsułek i jeden inhalator Onbrez Breezhaler.

Pudełko tekturowe zawierające 30 kapsułek i jeden inhalator Onbrez Breezhaler.

Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania (każde zawiera 30 kapsułek i 1 inhalator)

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania (każde zawiera 30 kapsułek i 1 inhalator)




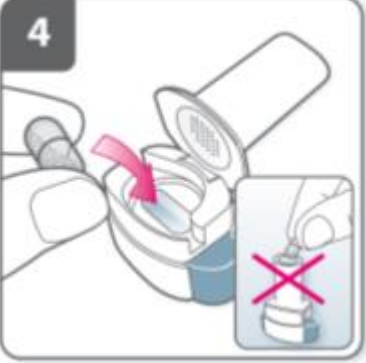
Opakowanie zbiorcze zawierające 30 opakowań (każde zawiera 10 kapsułek i 1 inhalator)


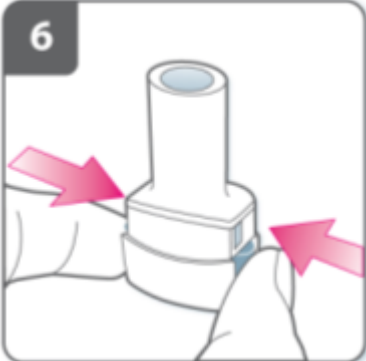


Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.



6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania


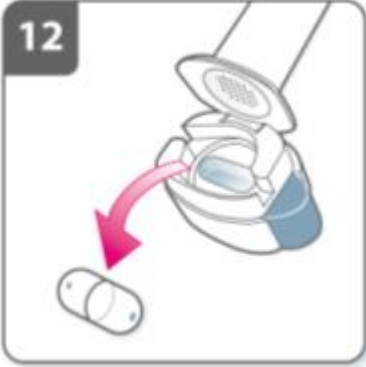

Każdy inhalator należy wyrzucić po 30 dniach stosowania.

Instrukcja obsługi

	<p>Zdjąć nasadkę.</p>
	<p>Otworzyć inhalator: Mocno przytrzymać podstawę inhalatora i przechylić ustnik. W ten sposób otwiera się inhalator.</p>
	<p>Przygotować kapsułkę: Bezpośrednio przed użyciem, suchymi rękoma wyjąć jedną kapsułkę z blistra.</p>
	<p>Włożyć kapsułkę: Umieścić kapsułkę w komorze na kapsułkę.</p> <p>Nigdy nie wolno umieszczać kapsułki bezpośrednio w ustniku.</p>

	<p>Zamknąć inhalator: Zamknąć inhalator aż do usłyszenia „kliknięcia”.</p>
	<p>Przekłuć kapsułkę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trzymać inhalator pionowo ustnikiem do góry. • Przekłuć kapsułkę poprzez mocne jednoczesne naciśnięcie bocznych przycisków. Czynność tę należy wykonać tylko raz. • W momencie przekłuwania kapsułki powinno być słychać „kliknięcie”.
	<p>Całkowicie zwolnić boczne przyciski.</p>
	<p>Wykonać wydech: Przed włożeniem ustnika do ust, należy wykonać pełny wydech.</p> <p>Nie dmuchać do ustnika.</p>

	<p>Zainhalować lek</p> <p>Aby zainhalować lek głęboko do dróg oddechowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trzymać inhalator w sposób pokazany na rysunku. Przyciski boczne powinny znajdować się po lewej i prawej stronie. Nie naciskać bocznych przycisków. • Umieścić ustnik w ustach. Objąć ustnik ściśle wargami. • Wykonać szybki, ale równomierny wdech tak głęboki, jak to możliwe.
	<p>Uwaga:</p> <p>Podczas oddychania przez inhalator, kapsułka obraca się w komorze i powinien być słyszalny świst. Podczas przemieszczania się leku do płuc odczuwalny będzie słodki smak.</p> <p>Dodatkowe informacje</p> <p>Sporadycznie małe kawałki kapsułki mogą przedostać się przez ekran i dostać się do jamy ustnej. Jeśli tak się stanie, kawałki te mogą być wyczuwalne na języku. Połknięcie lub inhalacja tych kawałków nie jest szkodliwa. Ryzyko rozpadu kapsułki na kawałki zwiększa się, gdy kapsułka zostaje przypadkowo przekłuta więcej niż jeden raz (czynność nr 6).</p> <p>Jeśli nie będzie słyhać świstu:</p> <p>Kapsułka może utknąć w komorze. W takim przypadku należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otworzyć inhalator i ostrożnie poluzować kapsułkę poprzez pukanie w podstawę inhalatora. Nie naciskać bocznych przycisków. • Ponownie zainhalować lek powtarzając czynności nr 8 i 9.

	<p>Wstrzymać oddech: Po zainhalowaniu leku należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać oddech przez co najmniej 5-10 sekund, lub tak długo, jak nie stwarza to dyskomfortu, podczas jednoczesnego wyjmowania inhalatora z ust. • Następnie wykonać wydech. • Otworzyć inhalator, aby sprawdzić, czy w kapsułce pozostał jeszcze proszek. <p>Jeśli proszek pozostał w kapsułce:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zamknąć inhalator. • Powtórzyć czynności 8, 9, 10 oraz 11. <p>Większość osób jest w stanie opróżnić kapsułkę podczas jednej lub dwóch inhalacji.</p> <p>Dodatkowe informacje Niektóre osoby mogą sporadycznie krótko kasłać zaraz po inhalacji leku. Jeśli dojdzie do takiej sytuacji, nie należy się obawiać. Jeśli kapsułka została opróżniona, oznacza to, że dawka leku dostała się do płuc.</p>
	<p>Po zakończeniu przyjmowania leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ponownie otworzyć ustnik i usunąć pustą kapsułkę poprzez przechylenie inhalatora, tak żeby kapsułka wypadła z komory. Pustą kapsułkę wyrzucić do pojemnika na śmieci. • Zamknąć inhalator i nałożyć nasadkę. <p>Nie wolno przechowywać kapsulek wewnątrz inhalatora Onbrez Breezhaler.</p>
	<p>Odnaczyć dobową dawkę na znaczniku: Wewnątrz opakowania znajduje się znacznik dobowych dawek. Należy postawić znak w okienku dotyczącym dnia bieżącego, jeśli to pomaga w przypomnieniu o konieczności podania następnej dawki.</p>

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/593/001-005

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 listopada 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

08/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onbrez[®] Breezhaler[®] 300 mikrogramów, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera indakaterolu maleinian, co odpowiada 300 mikrogramom indakaterolu.

Dostarczana dawka (uwalniana z ustnika inhalatora) zawiera indakaterolu maleinian, co odpowiada 240 mikrogramom indakaterolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 24,6 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej

Przezroczyste (bezbarwne) kapsułki zawierające biały proszek, z niebieskim nadrukiem „IDL 300” powyżej niebieskiej kreski oraz z niebieskim nadrukiem logo firmy (♯) poniżej niebieskiej kreski.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Onbrez Breezhaler jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki zawierającej 150 mikrogramów raz na dobę za pomocą inhalatora Onbrez Breezhaler. Dawkę można zwiększyć tylko po konsultacji z lekarzem.

Wykazano, że inhalacja zawartości jednej kapsułki zawierającej 300 mikrogramów raz na dobę za pomocą inhalatora Onbrez Breezhaler zapewnia dodatkowe korzyści kliniczne w kontroli duszności szczególnie u pacjentów z ciężką postacią POChP. Maksymalna dawka wynosi 300 mikrogramów raz na dobę.

Produkt Onbrez Breezhaler należy podawać o tej samej porze każdego dnia.

W przypadku pominięcia dawki leku, należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze następnego dnia.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Maksymalne stężenie w osoczu i całkowite narażenie układowe zwiększa się wraz z wiekiem jednak dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne. Dane dotyczące stosowania produktu Onbrez Breezhaler u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie są dostępne.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Onbrez Breezhaler u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe.

Sposób podawania

Wyłącznie do podania wziewnego. Nie wolno połykać kapsułek Onbrez Breezhaler.

Kapsułki należy wyjmować z blistra tylko bezpośrednio przed zastosowaniem.

Kapsułki należy podawać tylko za pomocą inhalatora Onbrez Breezhaler (patrz punkt 6.6). Należy stosować inhalator dostarczany z każdym przepisany nowym opakowaniem produktu Onbrez Breezhaler.

Należy poinstruować pacjentów, jak prawidłowo przyjmować ten produkt. Pacjentów, u których nie wystąpi poprawa czynności układu oddechowego, należy zapytać, czy nie połykają produktu leczniczego zamiast przyjmować go wziewnie.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Astma

Produkt leczniczy Onbrez Breezhaler jest długo działającym agonistą receptorów beta₂-adrenergicznych, który jest wskazany jedynie w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, i którego nie należy stosować w leczeniu astmy z powodu braku wyników długoterminowego stosowania tego leku w astmie.

Długo działający agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych mogą zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych związanych z astmą, w tym zgonów związanych z astmą, jeśli te leki są stosowane w leczeniu astmy.

Nadwrażliwość

Po podaniu produktu Onbrez Breezhaler zgłaszano występowanie natychmiastowych reakcji nadwrażliwości. Jeśli wystąpią objawy sugerujące reakcje alergiczne (szczególnie trudności w oddychaniu lub przelykaniu, obrzęk języka, warg i twarzy, pokrzywka, wysypka skórna), należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Onbrez Breezhaler i zastosować alternatywne leczenie.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków do podawania wziewnego, stosowanie produktu Onbrez Breezhaler może wywołać paradoksalny skurcz oskrzeli, który może zagrażać życiu pacjenta. W razie wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Onbrez Breezhaler i zastąpić go alternatywnym sposobem leczenia.

Pogorszenie przebiegu choroby

Produkt Onbrez Breezhaler nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli, tzn. w stanach nagłych. W razie pogorszenia przebiegu POChP podczas leczenia produktem Onbrez Breezhaler, należy ponownie ocenić stan pacjenta i zastosowany schemat leczenia POChP. Nie należy zwiększać dawki dobowej produktu Onbrez Breezhaler powyżej maksymalnej dawki wynoszącej 300 mikrogramów.

Działanie układowe

Pomimo, że zazwyczaj nie obserwuje się klinicznie istotnego wpływu stosowania produktu Onbrez Breezhaler w zalecanych dawkach na układ sercowo-naczyniowy, podobnie jak w przypadku innych agonistów receptora beta₂-adrenergicznego, należy zachować ostrożność stosując indakaterol u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (choroba wieńcowa, ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze), u pacjentów z drgawkami w wywiadzie, tyreotoksykozą, oraz u pacjentów, którzy z reguły nie odpowiadają na leczenie agonistami receptorów beta₂-adrenergicznych.

Działanie na układ sercowo-naczyniowy

Podobnie jak w przypadku innych agonistów receptora beta₂-adrenergicznego, indakaterol może, u niektórych pacjentów, wywierać działanie na układ sercowo-naczyniowy o znaczeniu klinicznym, co wyraża się zwiększeniem częstości pracy serca, ciśnienia krwi i (lub) innymi objawami. W przypadku wystąpienia takiego działania, może być konieczne przerwanie leczenia. Ponadto, zgłaszano, że agoniści receptorów beta-adrenergicznych mogą powodować zmiany w zapisie EKG, takie jak spłaszczenie załamka T, wydłużenie odstępu QT oraz obniżenie odcinka ST, chociaż znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Dlatego należy zachować ostrożność stosując długo działających agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych, takich jak produkt Onbrez Breezhaler u pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się wydłużenie odstępu QT oraz u pacjentów, u których stosowane są produkty lecznicze wpływające na długość odstępu QT.

W badaniach klinicznych dotyczących produktu Onbrez Breezhaler stosowanego w zalecanych dawkach terapeutycznych (patrz punkt 5.1) nie zaobserwowano istotnego klinicznie wydłużenia odstępu QT_c.

Hipokaliemia

Agoniści receptora beta₂ mogą u niektórych pacjentów wywoływać istotną klinicznie hipokaliemię, co może wpływać niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest zwykle przejściowe i nie wymaga stosowania suplementacji. U pacjentów z ciężką postacią POChP, niedotlenienie oraz równocześnie stosowane leki mogą nasilać hipokaliemię (patrz punkt 4.5), która może zwiększać podatność na wystąpienie arytmii serca.

Hiperglikemia

Inhalacja dużych dawek agonistów receptora beta₂-adrenergicznego może powodować zwiększenie stężenia glukozy w surowicy. W przypadku rozpoczynania leczenia produktem Onbrez Breezhaler u pacjentów z cukrzycą, należy jeszcze uważniej kontrolować stężenie glukozy w surowicy.

W trakcie prowadzonych badań klinicznych, znaczące klinicznie zmiany stężenia glukozy we krwi zazwyczaj występowały podczas leczenia produktem Onbrez Breezhaler w zalecanych dawkach częściej o 1-2% niż w grupie placebo. Nie badano produktu Onbrez Breezhaler u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą.

Substancje pomocnicze

Kapsułki zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze sympatykomimetyczne

Jednoczesne podawanie innych, sympatykomimetycznych produktów leczniczych (w monoterapii lub jako część terapii skojarzonej) może nasilać działania niepożądane produktu Onbrez Breezhaler.

Nie należy stosować produktu Onbrez Breezhaler w skojarzeniu z innymi długo działającymi agonistami receptora beta₂ lub produktami leczniczymi zawierającymi długo działających agonistów receptora beta₂-adrenergicznego.

Leczenie hipokaliemii

Leczenie hipokaliemii stosowane jednocześnie z pochodnymi metyloksantyn, steroidami lub lekami moczopędnymi nie oszczędzającymi potasu może nasilać potencjalne działanie hipokaliemiczne agonistów receptora beta₂, dlatego należy zachować ostrożność podczas ich stosowania (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne oraz agoniści receptora beta₂-adrenergicznego mogą osłabiać lub znosić swoje działanie, jeśli są stosowane równocześnie. Dlatego też nie należy stosować indakaterolu łącznie z lekami blokującymi receptory beta adrenergiczne (w tym z kroplami do oczu), o ile nie występują ważne powody do ich stosowania. Jeśli to konieczne, preferowane jest stosowanie beta-adrenolityków o działaniu kardioselektywnym, chociaż podczas ich stosowania należy zachować ostrożność.

Interakcje metaboliczne

Blokowanie głównych czynników inaktywacji indakaterolu, CYP3A4 oraz glikoproteiny-P (P-gp) zwiększa narażenie systemowe indakaterolu nawet dwukrotnie. Stopień narażenia, zwiększający się z powodu interakcji, nie wzbudzał żadnych zastrzeżeń co do bezpieczeństwa stosowania; doświadczenia dotyczące bezpieczeństwa leczenia produktem Onbrez Breezhaler w badaniach klinicznych obejmujących okres maksymalnie jednego roku oraz dotyczących dawek maksymalnie dwukrotnie większych niż maksymalna zalecana dawka terapeutyczna.

Nie wykazano, aby indakaterol powodował interakcje ze stosowanymi jednocześnie produktami leczniczymi. Badania *in vitro* wykazały, że indakaterol charakteryzuje nieistotny potencjał wywoływania interakcji metabolicznych z produktami leczniczymi przy poziomach systemowego narażenia uzyskiwanych w praktyce klinicznej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania indakaterolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję w przypadku klinicznie istotnego narażenia (patrz punkt 5.3). Podobnie jak inne leki pobudzające receptory beta₂-adrenergiczne, indakaterol może hamować czynność porodową z powodu działania relaksacyjnego na mięśnie gładkie macicy. Produkt Onbrez Breezhaler można stosować w czasie ciąży jedynie, jeśli spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy indakaterol/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie indakaterolu/metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Onbrez Breezhaler, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

U szczurów obserwowano zmniejszoną liczbę ciąż. Jednakże, uważa się za mało prawdopodobne, aby indakaterol mógł wpływać na rozrodczość lub płodność u ludzi po inhalacji maksymalnej zalecanej dawki (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Onbrez Breezhaler nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane przy stosowaniu zalecanych dawek to: zapalenie jamy nosowo-gardłowej (14,3%), zakażenie górnych dróg oddechowych (14,2%), kaszel (8,2%), bóle głowy (3,7%) i skurcze mięśni (3,5%). Działania te w przeważającej większości miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, a częstość ich występowania zmniejszała się podczas kontynuowania terapii.

Podczas stosowania zalecanych dawek produktu Onbrez Breezhaler, działania niepożądane u pacjentów z POChP wykazywały nieistotne klinicznie cechy pobudzenia receptorów beta₂. Średnia zmian częstości pracy serca wynosiła mniej niż jedno uderzenie na minutę, tachykardia nie była często obserwowana i zgłaszano ją z podobną częstością jak podczas stosowania placebo. Nie wykrywano istotnego wydłużenia odstępów QT_cF w porównaniu z placebo. Częstość występowania zauważalnych odstępów QT_cF [tzn. >450 ms (mężczyźni) oraz >470 ms (kobiety)] oraz ilość zgłoszeń występowania hipokaliemii była podobna jak w przypadku placebo. Średnie maksymalne zmiany stężenia glukozy we krwi były podobne dla produktu Onbrez Breezhaler oraz placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Faza III programu badań klinicznych produktu Onbrez Breezhaler obejmowała pacjentów z rozpoznaną klinicznie umiarkowaną lub ciężką postacią POChP. 4 764 pacjentów przyjmowało indakaterol przez okres do jednego roku w dawkach wynoszących do dwóch maksymalnych zalecanych dawek. Spośród tych pacjentów 2 611 pacjentów leczono 150 mikrogramami leku raz na dobę, a 1 157 pacjentów leczono 300 mikrogramami raz na dobę. Około 41% pacjentów miało ciężką

postać POChP. Średni wiek pacjentów wynosił 64 lata; przy czym 48% pacjentów było w wieku 65 lat i starszych. Większość (80%) pacjentów było rasy kaukaskiej.

Działania niepożądane w Tabeli 1 przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA w bazie danych bezpieczeństwa stosowania w POChP. W obrębie każdej grupy układów i narządów, działania niepożądane podzielono według częstości występowania w kolejności malejącej zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane

Działania niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	Bardzo często
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często
Zapalenie zatok	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość ¹	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Cukrzyca i hiperglikemia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy	Często
Zawroty głowy	Często
Parestezje	Niezbyt często
Zaburzenia serca	
Choroba niedokrwienna serca	Często
Kołatanie serca	Często
Migotanie przedsionków	Niezbyt często
Tachykardia	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Kaszel	Często
Ból w obrębie jamy ustnej i gardła, w tym podrażnienie gardła	Często
Wodnista wydzielina z nosa	Często
Paradoksalny skurcz oskrzeli	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Świąd/wysypka	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Skurcze mięśni	Często
Bóle mięśniowo-szkieletowe	Często
Bóle mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Ból w klatce piersiowej	Często
Obrzęk obwodowy	Często

¹ Po wprowadzeniu produktu Onbrez Breezhaler do obrotu zgłaszano reakcje nadwrażliwości. Zgłoszenia te były dobrowolne i pochodziły z populacji o nieznanym wielkości, stąd wiarygodne oszacowanie częstości występowania lub związku przyczynowego z narażeniem na działanie produktu leczniczego nie zawsze jest możliwe. Z tego względu częstość została określona na podstawie doświadczenia z badań klinicznych.

W przypadku stosowania 600 mikrogramów na dobę, profil bezpieczeństwa stosowania produktu Onbrez Breezhaler był zasadniczo podobny do profilu dla zalecanych dawek. Dodatkowym działaniem niepożądanym było: drżenie (często).

Opis wybranych działań niepożądanych

W fazie III badań klinicznych, pracownicy ochrony zdrowia obserwowali w czasie wizyt klinicznych, że średnio u 17-20% pacjentów występował sporadyczny kaszel, który pojawiał się zazwyczaj 15 sekund po inhalacji i utrzymywał się średnio 5 sekund (około 10 sekund u aktywnych palaczy). Kaszel obserwowano częściej u kobiet niż u mężczyzn oraz częściej u aktywnych palaczy niż u byłych palaczy. Kaszel ten, występujący po inhalacji i nie prowadził do przerwania udziału pacjentów w badaniu w przypadku stosowania zalecanych dawek (kaszel jest objawem POChP i tylko 8,2% pacjentów zgłaszało kaszel jako zdarzenie niepożądane). Brak dowodów potwierdzających, że kaszel występujący po inhalacji jest związany ze skurczem oskrzeli, zaostrzeniem, pogorszeniem choroby lub utratą skuteczności.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów z POChP stosowanie pojedynczych dawek wynoszących dziesięciokrotność maksymalnej dawki terapeutycznej związane było z umiarkowanym zwiększeniem częstości pracy serca, skurczowego ciśnienia krwi oraz wydłużeniem odstępu QT_c.

Przedawkowanie indakaterolu może prowadzić do nasilenia działań typowych dla agonistów receptora beta₂ tzn. tachykardii, drżenia, kołatania serca, bólu głowy, nudności, wymiotów, senności, arytmii komorowych, kwasicy metabolicznej, hipokaliemii i hiperglikemii.

Zaleca się terapię podtrzymującą i objawową. W ciężkich przypadkach pacjenta należy hospitalizować. Można rozważyć stosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory beta adrenergiczne, ale wyłącznie pod nadzorem lekarza i z zachowaniem dużej ostrożności, ponieważ stosowanie leków blokujących receptory beta adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, selektywni agoniści receptora beta₂-adrenergicznego, kod ATC: R03AC18

Mechanizm działania

Działania farmakologiczne długo działających agonistów receptora beta₂ przynajmniej częściowo wynikają z pobudzenia wewnątrzkomórkowej cyklicznej adenylogowej, enzymu, który katalizuje

przekształcanie adenosynotrifosforanu (ATP) do cyklicznego 3',5'-adenosynomonofosforanu (cyklicznego monofosforanu). Zwiększone stężenie cyklicznego AMP powoduje zwiotczenie mięśni gładkich w ścianie oskrzeli. Badania *in vitro* wykazały, że indakaterol, długo działający agonista receptora beta₂-adrenergicznego, wykazuje ponad 24 razy większą aktywność w pobudzaniu receptorów beta₂, w porównaniu do receptorów beta₁, oraz 20 razy większą aktywność w porównaniu do receptorów beta₃.

Po inhalacji, indakaterol wykazuje lokalne działanie rozszerzające oskrzela w płucach. Indakaterol jest częściowym agonistą ludzkiego receptora beta₂, o nanomolarnym potencjale. W wyizolowanym ludzkim oskrzeli, indakaterol charakteryzuje się szybkim początkiem działania i długim okresem działania.

Chociaż receptory beta₂ są dominującymi receptorami adrenergicznymi w mięśniach gładkich oskrzeli, a receptory beta₁ są dominującymi receptorami adrenergicznymi w ludzkim sercu, to receptory beta₂ występują także w ludzkim sercu, gdzie stanowią 10-50% wszystkich receptorów adrenergicznych. Dokładna funkcja receptorów beta₂ w sercu nie jest znana, jednak ich obecność zwiększa prawdopodobieństwo, że nawet wysoce selektywni agoniści receptora beta₂ mogą mieć wpływ na serce.

Działanie farmakodynamiczne

Produkt Onbrez Breezhaler podawany raz na dobę w dawce wynoszącej 150 lub 300 mikrogramów stale zapewniał klinicznie istotną poprawę w czynności płuc (pomiar natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej, FEV₁) w ciągu 24 godzin w klinicznych badaniach farmakodynamicznych i badaniach skuteczności. Stwierdzono szybki początek działania występujący w ciągu 5 minut po inhalacji, wraz ze zwiększeniem FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowej o 110-160 ml, porównywalny z efektem szybko działającego agonisty receptora beta₂, salbutamolu w dawce 200 mikrogramów oraz statystycznie istotnie szybszy w porównaniu do salmeterolu/flutykazonu 50/500 mikrogramów. Średnio największe zwiększenie FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowej wynosiło 250-330 ml w stanie stacjonarnym.

Pora podawania leku, rano lub wieczór nie miała wpływu na działanie rozszerzające oskrzela.

Wykazano, że produkt Onbrez Breezhaler zmniejsza hiperinflację płuc, powodując zwiększenie pojemności wdechowej w czasie wysiłku fizycznego i w spoczynku, w porównaniu do placebo.

Wpływ na elektrofizjologię serca

Trwające 2 tygodnie badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo i aktywnej kontroli (moksifloksacyna) obejmujące 404 zdrowych ochotników wykazało maksymalne średnie (90% przedział ufności) wydłużenie odstępu QT_cF (w milisekundach) o 2,66 (0,55; 4,77), 2,98 (1,02; 4,93) oraz 3,34 (0,86; 5,82) po podaniu wielokrotnym dawek wynoszących odpowiednio 150 mikrogramów, 300 mikrogramów i 600 mikrogramów. Dane te wykazują, że nie ma zagrożenia, aby produkt miał właściwości proarytmiczne związane z wydłużeniem odstępu QT przy stosowaniu zalecanych dawek terapeutycznych lub dwukrotności maksymalnej zalecanej dawki. Nie znaleziono dowodów na istnienie związku pomiędzy stężeniem a deltą QT_c w zakresie ocenianych dawek.

Jak wykazano w grupie 605 pacjentów z POChP w czasie trwającego 26 tygodni badania fazy III, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, nie było klinicznie istotnych różnic w występowaniu epizodów arytmii monitorowanych przez 24 godziny, na początku leczenia oraz nawet do 3 razy w czasie 26 tygodniowego okresu leczenia, pomiędzy pacjentami otrzymującymi zalecane dawki produktu Onbrez Breezhaler, a pacjentami, którzy otrzymywali placebo lub byli leczeni tiotropium.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kliniczny program rozwoju obejmował jedno 12-tygodniowe, dwa 6-miesięczne badania (z których jedno zostało wydłużone do jednego roku dla oceny bezpieczeństwa stosowania i tolerancji) oraz jedno 1-letnie randomizowane, kontrolowane badanie u pacjentów z klinicznym rozpoznaniem POChP. Badania te obejmowały pomiary czynności płuc oraz ocenę parametrów określających stan pacjenta, takich jak duszność, zaostrzenia choroby oraz jakość życia związana z chorobą.

Czynność płuc

Produkt Onbrez Breezhaler podawany raz na dobę w dawkach 150 mikrogramów i 300 mikrogramów, wykazywał istotną klinicznie poprawę czynności płuc. W pierwszorzędnym punkcie końcowym (FEV₁ po 24 godzinach od przyjętej dawki) po 12 tygodniach stosowania, podawanie produktu w dawce 150 mikrogramów spowodowało zwiększenie tej wartości o 130-180 ml w porównaniu do placebo (p<0,001) oraz jej zwiększenie o 60 ml w porównaniu do 50 mikrogramów salmeterolu podawanego dwa razy na dobę (p<0,001). Podawanie 300 mikrogramów na dobę spowodowało zwiększenie tej wartości o 170-180 ml w porównaniu do placebo (p<0,001) oraz jej zwiększenie o 100 ml w porównaniu do formoterolu w dawce 12 mikrogramów dwa razy na dobę (p<0,001). W wyniku podawania obu dawek nastąpił większy o ponad 40-50 ml wzrost tej wartości niż w przypadku otwartego podawania tiotropium w dawce 18 mikrogramów raz na dobę (150 mikrogramów, p=0,004; 300 mikrogramów, p=0,01). 24-godzinne działanie rozszerzające oskrzela produktu Onbrez Breezhaler utrzymywało się od pierwszej dawki przez cały okres leczenia trwający jeden rok i nie stwierdzano oznak utraty skuteczności (tachyfilaksji).

Wpływ na objawy kliniczne

Podawanie obu dawek produktu powodowało istotną statystycznie poprawę w łagodzeniu objawów duszności i ogólnego stanu zdrowia w porównaniu do placebo (ocenianych za pomocą odpowiednio skali TDI (ang. Transitional Dyspnoea Index) oraz kwestionariusza St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Odpowiedź terapeutyczna była generalnie większa niż obserwowana dla innych porównywanych leków (Tabela 2). Dodatkowo, pacjenci leczeni produktem Onbrez Breezhaler znacznie rzadziej wymagali podawania leków doraźnych, mieli więcej dni bez konieczności leczenia doraźnego w porównaniu z grupą placebo i stwierdzano u nich wyraźnie większy odsetek dni bez występowania objawów w ciągu dnia.

Zbiorcza analiza skuteczności leczenia przez okres dłuższy niż 6 miesięcy wykazała, że współczynnik zaostrzeń POChP był statystycznie istotnie mniejszy niż w przypadku placebo. Porównanie leczenia z placebo wykazało stosunek współczynników wynoszący odpowiednio 0,68 (95% przedział ufności [0,47; 0,98]; wartość p=0,036) i 0,74 (95% przedział ufności [0,56; 0,96]; wartość p=0,026) dla dawki wynoszącej 150 mikrogramów i 300 mikrogramów.

Doświadczenie dotyczące stosowania leczenia wśród osób pochodzenia afrykańskiego jest ograniczone.

Tabela 2 Łagodzenie objawów podczas 6-miesięcznego okresu leczenia

Dawka lecznicza (mikrogramy)	Indakaterol 150 raz na dobę	Indakaterol 300 raz na dobę	Tiotropium 18 raz na dobę	Salmeterol 50 dwa razy na dobę	Formoterol 12 dwa razy na dobę	Placebo
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli MCID w skali TDI [†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli MCID w skali SGRQ [†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c

Zmniejszenie liczby dawek leku podawanego w stanach nagłych na dobę w stosunku do wartości wyjściowej	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Odsetek dni bez stosowania leków podawanych w stanach nagłych	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/e	42 ^a 42 ^b

Schemat badania ^a: indakaterol 150 mikrogramów, salmeterol i placebo; ^b: indakaterol 150 i 300 mikrogramów, tiotropium i placebo; ^c: indakaterol 300 mikrogramów, formoterol i placebo
[†] MCID = minimalna klinicznie istotna różnica (≥ 1 punktowa zmiana w TDI, ≥ 4 punktowa zmiana w SGRQ)

n/e= nie oceniano w okresie 6 miesięcy

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Onbrez Breezhaler we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Indakaterol jest chiralną cząsteczką o konfiguracji R.

Dane farmakokinetyczne otrzymano z licznych badań klinicznych, z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów z POChP.

Wchłanianie

Średni czas niezbędny do osiągnięcia maksymalnego stężenia indakaterolu w surowicy wynosił około 15 minut po pojedynczej inhalacji lub po wielokrotnych inhalacjach. Ogólnoustrojowe narażenie na indakaterol zwiększało się proporcjonalnie do dawki wraz z jej zwiększaniem (150 mikrogramów do 600 mikrogramów). Biodostępność bezwzględna indakaterolu po inhalacji dawki wynosiła średnio 43% do 45%. Narażenie ogólnoustrojowe wynika z połączenia wchłaniania z płuc, żołądka i jelit; około 75% narażenia ogólnoustrojowego spowodowane było wchłanianiem z płuc, a około 25% wchłanianiem z żołądka i jelit.

Stężenia indakaterolu w surowicy zwiększały się wraz z wielokrotnym podawaniem raz na dobę. Stan stacjonarny osiągniany był w ciągu 12 do 14 dni. Średni wskaźnik akumulacji indakaterolu np. pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) w ciągu 24-godzinnej przerwy w podawaniu w 14. dniu w porównaniu do 1. dnia mieścił się w zakresie od 2,9 do 3,5 dla zakresu dawek 150 mikrogramów - 600 mikrogramów podawanych raz na dobę.

Dystrybucja

Po dożylniej infuzji objętość dystrybucji indakaterolu w czasie końcowej fazy eliminacji wynosiła 2557 litrów, co wskazywało na rozległą dystrybucję. W warunkach *in vitro* wiązanie z białkami ludzkiej surowicy i osocza wynosiło odpowiednio 94,1-95,3% oraz 95,1-96,2%.

Metabolizm

Po doustnym podaniu inakaterolu znakowanego radioizotopem w badaniu przeprowadzonym u ludzi ADME (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie) niezmieniony indakaterol był głównym

składnikiem w surowicy krwi, stanowiąc około jedną trzecią pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) po 24 godzinach. Hydroksylowana pochodna była najważniejszym metabolitem w surowicy krwi. Fenolo-O-glukuronidy indakaterolu i hydroksylowany indakaterol były innymi najważniejszymi metabolitami w surowicy krwi. Diastereoizomer hydroksylowanej pochodnej, czyli N-glukuronid indakaterolu oraz C- i N-dealkilowane produkty to pozostałe, zidentyfikowane metabolity.

Badania *in vitro* wskazywały, że UGT1A1 jest jedyną izoformą UGT, która metabolizuje indakaterol do fenolo-O-glukuronidu. Utlenowane metabolity znaleziono w inkubacjach z rekombinowanym CYP1A1, CYP2D6 oraz CYP3A4. CYP3A4 został uznany za dominujący izoenzym odpowiedzialny za hydroksylację indakaterolu. Badania *in vitro* również wykazały, że indakaterol jest substratem o niskim powinowactwie do glikoproteiny P (pompy proteinowej efflux).

Eliminacja

W badaniach klinicznych obejmujących zbiórkę moczu, ilość indakaterolu wydalanego w postaci niezmienionej z moczem wynosiła ogólnie poniżej 2% podanej dawki. Klirens nerkowy indakaterolu wynosił średnio pomiędzy 0,46 a 1,20 litra/godz. W porównaniu do klirensu osoczowego indakaterolu wynoszącego 23,3 litra/godz. oczywistym jest, że klirens nerkowy odgrywa mniejszą rolę (około 2-5% klirensu ogólnoustrojowego) w wydalaniu indakaterolu z organizmu.

W badaniu ADME przeprowadzonym u ludzi, w którym indakaterol podawano doustnie, droga wydalania wraz z kałem była dominująca w stosunku do wydalania z moczem. Indakaterol był wydalany z kałem głównie w postaci niezmienionej (54% dawki) i w mniejszym stopniu w postaci hydroksylowanych metabolitów indakaterolu (23% dawki). Bilans masowy był całkowity z $\geq 90\%$ dawki odzyskiwanej z wydalnin.

Stężenie indakaterolu w surowicy krwi zmniejszało się w sposób wielofazowy ze średnim okresem półtrwania wynoszącym od 45,5 do 126 godzin. Efektywny okres półtrwania, obliczany na podstawie akumulacji indakaterolu po podaniu wielokrotnym produktu wynosił od 40 do 52 godzin, co jest zgodne z obserwowanym czasem niezbędnym do osiągnięcia stanu stacjonarnego wynoszącym około 12-14 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że wiek (dorośli do 88 lat), płeć, masa ciała (32-168 kg) lub rasa nie mają znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę indakaterolu. Nie sugerowało to żadnej różnicy pomiędzy podgrupami etnicznymi w tej populacji.

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie wykazano istotnych różnic w wartości C_{max} lub pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia indakaterolu od czasu (AUC). Ponadto nie stwierdzono różnicy w wiązaniu białka u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby oraz zdrowymi osobami z grup kontrolnych. Nie wykonywano badań z udziałem pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Z powodu bardzo niewielkiego udziału wydalania z moczem w całkowitym wydalaniu, nie wykonywano badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy wynikający z pobudzenia receptora β_2 przez indakaterol obejmował: tachykardię, zaburzenia rytmu i zmiany w mięśniu sercowym u psów. U gryzoni obserwowano łagodne podrażnienie jamy nosowej i krtani. Wszystkie te objawy występowały przy narażeniach wystarczająco większych od tych przewidywanych u ludzi.

Pomimo, że w badaniu dotyczącym płodności u szczurów indakaterol nie wpływał na ogólną zdolność rozrodczą szczurów, w badaniu około- i porozwojowym u szczurów w przypadku narażenia 14-krotnie większego niż u ludzi leczonych produktem Onbrez Breezhaler obserwowano zmniejszenie liczby ciąży wśród potomstwa F₁. Indakaterol nie był embriotoksyczny ani teratogenny u szczurów ani u królików.

Badania genotoksyczności nie wykazały żadnych właściwości mutagennych lub klastogennych. Rakotwórczość oceniano w dwuletnim badaniu na szczurach oraz 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznym. Zwiększona częstość występowania łagodnego mięśniaka jajnika lub ogniskowego przerostu mięśni gładkich jajnika u szczurów odpowiadała podobnym zmianom stwierdzonym w przypadku innych agonistów receptorów beta₂. Nie stwierdzono właściwości rakotwórczych u myszy. Poziom narażenia systemowego (AUC) u szczurów i myszy, na którym nie stwierdzono objawów niepożądanych był odpowiednio co najmniej 7 oraz 49 razy większy niż u ludzi leczonych produktem Onbrez Breezhaler raz na dobę w dawce 300 mikrogramów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna

Otoczka kapsułki

Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Należy przechowywać w blistrach w celu ochrony przed wilgocią i należy wyjmować bezpośrednio przed użyciem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Onbrez Breezhaler jest inhalatorem do podawania jednej dawki leku. Korpus inhalatora i nakrywka zostały wykonane z akrylonitrylo-butadieno-styrenu, przyciski zostały wykonane z metylometakrylanu akrylonitrylo-butadieno-styrenu. Igły oraz sprężynki wykonano ze stali nierdzewnej.

Blistry PA/Aluminium/PVC - Aluminium zawierające 10 twardych kapsułek.

Pudełko tekturowe zawierające 10 kapsułek i jeden inhalator Onbrez Breezhaler.

Pudełko tekturowe zawierające 30 kapsułek i jeden inhalator Onbrez Breezhaler.

Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania (każde zawiera 30 kapsułek i 1 inhalator)

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania (każde zawiera 30 kapsułek i 1 inhalator)



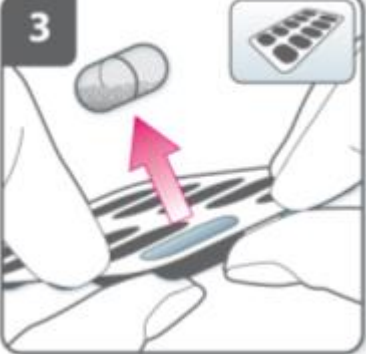

Opakowanie zbiorcze zawierające 30 opakowań (każde zawiera 10 kapsułek i 1 inhalator)


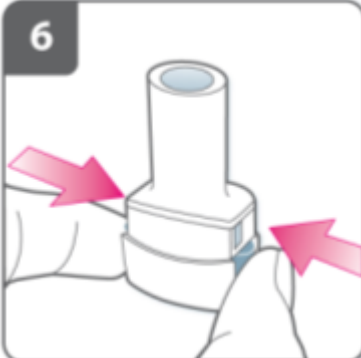


Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.



6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania




Każdy inhalator należy wyrzucić po 30 dniach stosowania.

Instrukcja obsługi

	<p>Zdjąć nasadkę.</p>
	<p>Otworzyć inhalator: Mocno przytrzymać podstawę inhalatora i przechylić ustnik. W ten sposób otwiera się inhalator.</p>
	<p>Przygotować kapsułkę: Bezpośrednio przed użyciem, suchymi rękoma wyjąć jedną kapsułkę z blistra.</p>
	<p>Włożyć kapsułkę: Umieścić kapsułkę w komorze na kapsułkę.</p> <p>Nigdy nie wolno umieszczać kapsułki bezpośrednio w ustniku.</p>

	<p>Zamknąć inhalator: Zamknąć inhalator aż do usłyszenia „kliknięcia”.</p>
	<p>Przekłuć kapsułkę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trzymać inhalator pionowo ustnikiem do góry. • Przekłuć kapsułkę poprzez mocne jednoczesne naciśnięcie bocznych przycisków. Czynność tę należy wykonać tylko raz. • W momencie przekłuwania kapsułki powinno być słychać „kliknięcie”.
	<p>Całkowicie zwolnić boczne przyciski.</p>
	<p>Wykonać wydech: Przed włożeniem ustnika do ust, należy wykonać pełny wydech.</p> <p>Nie dmuchać do ustnika.</p>

	<p>Zainhalować lek</p> <p>Aby zainhalować lek głęboko do dróg oddechowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trzymać inhalator w sposób pokazany na rysunku. Przyciski boczne powinny znajdować się po lewej i prawej stronie. Nie naciskać bocznych przycisków. • Umieścić ustnik w ustach. Objąć ustnik ściśle wargami. • Wykonać szybki, ale równomierny wdech tak głęboki, jak to możliwe.
	<p>Uwaga:</p> <p>Podczas oddychania przez inhalator, kapsułka obraca się w komorze i powinien być słyszalny świst. Podczas przemieszczania się leku do płuc odczuwalny będzie słodki smak.</p> <p>Dodatkowe informacje</p> <p>Sporadycznie małe kawałki kapsułki mogą przedostać się przez ekran i dostać się do jamy ustnej. Jeśli tak się stanie, kawałki te mogą być wyczuwalne na języku. Połknięcie lub inhalacja tych kawałków nie jest szkodliwa. Ryzyko rozpadu kapsułki na kawałki zwiększa się, gdy kapsułka zostaje przypadkowo przekłuta więcej niż jeden raz (czynność nr 6).</p> <p>Jeśli nie będzie słyhać świstu:</p> <p>Kapsułka może utknąć w komorze. W takim przypadku należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otworzyć inhalator i ostrożnie poluzować kapsułkę poprzez pukanie w podstawę inhalatora. Nie naciskać bocznych przycisków. • Ponownie zainhalować lek powtarzając czynności nr 8 i 9.

	<p>Wstrzymać oddech: Po zainhalowaniu leku należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wstrzymać oddech przez co najmniej 5-10 sekund, lub tak długo, jak nie stwarza to dyskomfortu, podczas jednoczesnego wyjmowania inhalatora z ust. • Następnie wykonać wydech. • Otworzyć inhalator, aby sprawdzić, czy w kapsułce pozostał jeszcze proszek. <p>Jeśli proszek pozostał w kapsułce:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zamknąć inhalator. • Powtórzyć czynności 8, 9, 10 oraz 11. <p>Większość osób jest w stanie opróżnić kapsułkę podczas jednej lub dwóch inhalacji.</p> <p>Dodatkowe informacje Niektóre osoby mogą sporadycznie krótko kasłać zaraz po inhalacji leku. Jeśli dojdzie do takiej sytuacji nie należy się obawiać. Jeśli kapsułka została opróżniona, oznacza to, że dawka leku dostała się do płuc.</p>
	<p>Po zakończeniu przyjmowania leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ponownie otworzyć ustnik i usunąć pustą kapsułkę poprzez przechylenie inhalatora, tak żeby kapsułka wypadła z komory. Pustą kapsułkę wyrzucić do pojemnika na śmieci. • Zamknąć inhalator i nałożyć nasadkę. <p>Nie wolno przechowywać kapsulek wewnątrz inhalatora Onbrez Breezhaler.</p>
	<p>Odnaczyć dobową dawkę na znaczniku: Wewnątrz opakowania znajduje się znacznik dobowych dawek. Należy postawić znak w okienku dotyczącym dnia bieżącego, jeśli to pomaga w przypomnieniu o konieczności podania następnej dawki.</p>

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/593/006-010

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 listopada 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

08/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>