

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onbrez Breezhaler 150 микрограма прах за инхалация, твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа индакатерол малеат, съответстващ на 150 микрограма индакатерол.

Освободената от крайника на инхалатора Onbrez Breezhaler доза е индакатерол малеат, съответстваща на 120 микрограма индакатерол.


Помощни вещества:

Всяка капсула съдържа 24,8 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация, твърда капсула

Прозрачни безцветни капсули, съдържащи бял прах с надпис "IDL 150", отпечатан в черно над, и логото на компанията () , отпечатано в черно под черна черта.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Onbrez Breezhaler е показан за продължително бронходилататорно лечение на обструкция на въздухоносните пътища при възрастни пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната доза е инхалиране на съдържанието на една капсула от 150 микрограма веднъж дневно, като се използва инхалатора Onbrez Breezhaler. Дозата трябва да се увеличава само след консултация с лекар.

Установено е, че инхалирането на съдържанието на една капсула от 300 микрограма веднъж дневно с помощта на инхалатора Onbrez Breezhaler осигурява допълнителни клинични ползи по отношение на задуха, особено при пациенти с тежка ХОББ. Максималната доза е 300 микрограма веднъж дневно.

Onbrez Breezhaler трябва да се прилага по едно и също време всеки ден.

Ако се пропусне една доза, следващата доза трябва да се приеме в обичайното време на следващия ден.

Старческа популация

Максималната плазмена концентрация и общата системна експозиция се повишават с годините, но не се изисква коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Onbrez Breezhaler при педиатричната популация (под 18 години).

Чернодробно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма налични данни за употребата на Onbrez Breezhaler при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Начин на приложение

Само за инхалаторно приложение.

Капсулите Onbrez Breezhaler трябва да се прилагат само с помощта на инхалатора Onbrez Breezhaler (вж. точка 6.6).

Капсулите Onbrez Breezhaler не трябва да се поглъщат.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към лактоза или към някое от другите помощни вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Астма

Onbrez Breezhaler не трябва да се използва за лечение на астма поради липсата на данни относно дългосрочните резултати от прилагането на Onbrez Breezhaler при пациенти с астма.

Парадоксален бронхоспазъм

Подобно на други инхалаторни лекарства, прилагането на Onbrez Breezhaler може да доведе до развитие на парадоксален бронхоспазъм, което може да бъде животозастрашаващо. Ако възникне парадоксален бронхоспазъм, употребата на Onbrez Breezhaler трябва да се спре незабавно и да се премине към алтернативно лечение.

Влошаване на основното заболяване

Onbrez Breezhaler не е показан за лечение на остри епизоди на бронхоспазъм, т.е. като "спасителна" терапия. В случай на влошаване на ХОББ по време на лечението с Onbrez Breezhaler трябва да се направи преоценка на състоянието на пациента и на схемата за лечение на ХОББ. Не е уместно повишаване на дневната доза на Onbrez Breezhaler над максималната доза от 300 микрограма.

Системни ефекти

Въпреки че обикновено не се наблюдават клинично значими ефекти върху сърдечно-съдовата система при прилагане на Onbrez Breezhaler в препоръчаните дози, подобно на останалите бета₂-адренергични агонисти индакатерол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със сърдечно-съдови нарушения (коронарна болест на сърцето, остър миокарден инфаркт, сърдечни аритмии, хипертония), пациенти с конвулсивни нарушения или тиреотоксикоза или при пациенти, които са необичайно чувствителни към бета₂-адренергични агонисти.

Сърдечно-съдови ефекти

Подобно на други бета₂-адренергични агонисти индакатерол може да предизвика клинично значимо повлияване на сърдечно-съдовата система при някои пациенти, отчетено чрез повишаване на пулсовата честота, артериалното налягане и/или появата на симптоми. При поява на подобни ефекти, може да е необходимо прекратяване на лечението. В допълнение се съобщава, че бета-адренергичните агонисти предизвикват промени в електрокардиограмата (ЕКГ) като изглаждане на Т вълната и депресия на ST сегмента, въпреки че клиничното значение на тези промени не е установено.

Не се наблюдава клинично значимо удължаване на QT_c-интервала в хода на клинични проучвания с Onbrez Breezhaler, прилаган в препоръчаните терапевтични дози (вж. точка 5.1).

Хипокалиемия

Бета₂-адренергичните агонисти могат да предизвикат значима хипокалиемия при някои пациенти, което потенциално може да предизвика нежелани ефекти върху сърдечно-съдовата система. Понижаването на серумния калий обикновено е преходно и не изисква прием на калиеви добавки. При пациенти с тежка ХОББ развитието на хипокалиемия може да се потенцира от хипоксията и съпътстващата терапия (вж. точка 4.5), което може да повиши склонността към сърдечни аритмии.

Хипергликемия

Инхалирането на високи дози бета₂-адренергични агонисти може да предизвика повишаване на нивата на плазмената глюкоза. При започване на лечение с Onbrez Breezhaler плазмените глюкозни нива трябва да бъдат внимателно проследявани при пациенти с диабет.

По време на клиничните проучвания клинично значимите промени в нивата на кръвната захар като цяло са 1-2% по-чести при пациентите на лечение с Onbrez Breezhaler в препоръчвани дози спрямо плацебо. Onbrez Breezhaler не е проучван при пациенти с недобре контролиран захарен диабет.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Симпатикомиметици

Съвместното приложение с други симпатикомиметици (самостоятелно или като част от комбинирана терапия) може да потенцира нежеланите ефекти на Onbrez Breezhaler.

Onbrez Breezhaler не трябва да се използва продължително с други дългодействащи бета₂-адренергични агонисти или лекарствени продукти, съдържащи дългодействащи бета₂-адренергични агонисти.

Хипокалиемия

Съвместното лечение с метилксантинови производни, кортикостероиди или калий-губещи диуретици може да потенцира възможните хипокалиемични ефекти на бета₂-адренергичните агонисти, поради което използването им трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Бета-адренергични блокери

Бета-адренергичните блокери могат да отслабят или антагонизират ефектите на бета₂-адренергичните агонисти. Поради тази причина индакатерол не трябва да се прилага едновременно с бета-адренергични блокери (включително очни капки), освен ако няма основателна причина за употребата им. При необходимост трябва да се предпочитат кардиоселективни бета-адренергични блокери, въпреки че и те трябва да се прилагат с повишено внимание.

Метаболитни взаимодействия и взаимодействия, свързани с транспортерните молекули
Инхибирането на ключовите участници в клирънса на индакатерол СУР3А4 и Р-гликопротеин (Р-рр) повишава системната експозиция на индакатерол почти два пъти. Степента на увеличение на системната експозиция не е свързана с никакви тревоги относно безопасността на лекарството, като се имат предвид данните от прилагането на Onbrez Breezhaler в хода на едногодишно проучване в дози до два пъти максималната препоръчвана терапевтична доза.

Установено е, че при комедикация индакатерол не взаимодейства с други лекарства. *In vitro* изследванията показват, че при нивата на системна експозиция, които се достигат в клиничната практика, индакатерол притежава пренебрежим потенциал за метаболитни взаимодействия с други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма налични данни за употребата на индакатерол при бременни жени. Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху репродуктивната токсичност при клинично значима експозиция (вж. точка 5.3). Подобно на други бета₂-адренергични агонисти индакатерол може да затрудни раждането поради релаксиращия ефект върху гладката мускулатура на матката. Onbrez Breezhaler трябва да се използва по време на бременност само ако очакваните ползи превъзхождат потенциалните рискове.

Кърмене

Не е установено дали индакатерол/метаболитите се екскретират в кърмата. Наличните фармакокинетични/токсикологични данни при животни показват, че индакатерол/метаболитите се екскретират в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се направи избор между прекратяване на кърменето или прекратяване/въздръжане от лечение с Onbrez Breezhaler, като се вземат предвид ползите от кърменето за детето и ползите от лечението за майката.

Фертилитет

Наблюдава се намален процент бременности при плъхове. Въпреки това се счита за малко вероятно индакатерол да окаже влияние върху репродуктивните способности и фертилитета при хора след инхалиране на максималната препоръчвана доза (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Onbrez Breezhaler не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции в рамките на препоръчаните дози са назофарингит (9,1%), кашлица (6,8%), инфекции на горните дихателни пътища (6,2%) и главоболие (4,8%). По-голямата част от нежеланите реакции са леки или умерени и отзвучават спонтанно в хода на лечението.

В рамките на препоръчаните дози профилът на нежеланите реакции на Onbrez Breezhaler при пациенти с ХОББ не показва клинично значими системни ефекти на бета₂-адренергична стимулация. Средната промяна в сърдечната честота е по-малко от един удар за минута, рядко се наблюдава тахикардия, като съобщенията за нея са с честота, подобна на тази при лечение с плацебо. Не се наблюдават значими удължаванията на QT_cF при сравнение с плацебо. Честотата на видимо удължените QT_cF интервали [т.е. >450 ms (мъже) и >470 ms (жени)] и съобщенията за случаи на хипокалиемия са подобни на тези при плацебо.

Медианата на максималните промени в нивата на кръвната захар е подобна между Onbrez Breezhaler и плацебо.

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Onbrez Breezhaler Фаза III клинична програма за развитие включва пациенти с клинично диагностицирана умерена или тежка ХОББ. 2 154 пациенти са изложени на индакатерол в продължение на една година в дози до два пъти максималната препоръчвана доза. От пациентите 627 са на лечение със 150 микрограма веднъж дневно и 853 са били на лечение с 300 микрограма веднъж дневно. Приблизително 40% от пациентите са с тежка ХОББ. Средната възраст на пациентите е 63 години, като 47% от пациентите са на възраст 65 години или по-големи и по-голямата част от тях са бели (89%).

Нежеланите реакции в Таблица 1 са изброени съгласно MedDRA по системно-органни класове в свързана с безопасността база данни на пациенти с ХОББ. В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите лекарствени реакции са изброени по честота в низходящ ред съгласно следната конвенция (CIOMS III): Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 Нежелани реакции

Нежелани реакции	Честота
Инфекции и инфестации	
Назофарингит	Чести
Инфекция на горни дихателни пътища	Чести
Синузит	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	
Захарен диабет и хипергликемия	Чести
Нарушения на нервната система	
Главоболие	Чести
Парестезии	Нечести
Сърдечни нарушения	
Исхемична болест на сърцето	Чести
Предсърдно мъждене	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Кашлица	Чести
Фаринголарингеална болка	Чести
Ринорея	Чести
Конгестия на респираторния тракт	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Мускулни спазми	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Периферни отоци	Чести
Гръдна болка, която не е свързана със сърцето	Нечести

При двукратно увеличаване на максималната препоръчвана доза профилът на безопасност на Onbrez Breezhaler като цяло е подобен на този при препоръчваните дози. Допълнителни нежелани реакции са тремор (честа) и анемия (нечеста).

Описание на избрани нежелани реакции

Във Фаза III клиничните проучвания лекарите забелязват по време на клиничните визити, че средно 17-20% от пациентите се оплакват от спорадична кашлица, възникваща обикновено в рамките на 15 секунди след инхалацията и продължаваща типично около 5 секунди (около 10 секунди при настоящи пушачи). Наблюдава се с по-висока честота при жени, отколкото при

мъже и при настоящи пушачи, отколкото при бивши пушачи. Като цяло тази кашлица, появяваща се след инхалация се понася добре и не води до прекратяване на терапията при никой от участниците в проучванията, при лечение в рамките на препоръчаните дози (кашлицата е симптом при ХОББ и като цяло само 6,8% от пациентите я съобщават като нежелана лекарствена реакция). Няма доказателства, че тази кашлица, появяваща се след инхалация е свързана с бронхоспазм, обостряне или влошаване на заболяването или загуба на ефикасност.

4.9 Предозиране

При пациенти с ХОББ еднократното прилагане на дози 10 пъти над максималната препоръчвана терапевтична доза е свързано с умерено повишаване на пулсовата честота, систолното артериално налягане и удължаване на QT_c интервала.

Предозирането с индакатерол е възможно да доведе до засилване на ефектите, характерни за бета₂-адренергичните агонисти, т.е. тахикардия, тремор, палпитации, главоболие, гадене, повръщане, сънливост, камерни аритмии, метаболитна ацидоза, хипокалиемия и хипергликемия.

Показано е подкрепящо и симптоматично лечение. Ако случаят е сериозен, пациентът трябва да се хоспитализира. Може да се обмисли употребата на кардиоселективни бета-блокери, но само под лекарски контрол и при силно повишено внимание, тъй като употребата на бета-адренергични блокери може да провокира бронхоспазм.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Дългодействащ бета₂-адренергичен агонист, АТС код: R03AC18

Механизъм на действие

Фармакологичните ефекти на бета₂-адренорецепторните агонисти могат поне частично да бъдат обяснени с активирането на вътреклетъчната аденилатциклаза – ензим, който катализира превръщането на аденозинтрифосфат (АТФ) в цикличен 3',5'-аденозинмонофосфат (цикличен монофосфат). Повишените нива на цикличен АМФ водят до релаксация на бронхиалната гладка мускулатура. *In vitro* проучванията показват, че индакатерол е дълго действащ бета₂-адренергичен агонист, проявяващ над 24 пъти по-голяма агонистична активност по отношение на бета₂-рецепторите спрямо бета₁-рецепторите и 20 пъти по-голяма агонистична активност спрямо бета₃-рецепторите.

Когато се инхалира индакатерол действа локално в белите дробове като бронходилататор. Индакатерол е парциален агонист на човешките бета₂-адренергични рецептори с наномоларен потенциал. В изолиран човешки бронх индакатерол има бързо настъпващо и продължително действие.

Въпреки че бета₂-рецепторите са преобладаващите адренергични рецептори в бронхиалната гладка мускулатура и в човешкото сърце преобладават бета₁-рецепторите, в сърцето има и бета₂-адренергични рецептори, включващи 10-50% от общия брой адренергични рецептори. Точната функция на бета₂-адренергичните рецептори в сърцето не е известна, но наличието им увеличава възможността дори при високоселективни бета₂-адренергични агонисти да има ефекти върху сърцето.

Фармакодинамични ефекти

Onbrez Breezhaler, прилаган последователно веднъж дневно в дози от 150 и 300 микрограма, осигурява над 24-часово клинично значимо подобряване на белодробната функция (измерена чрез форсирания експираторен обем за една секунда, ФЕО₁) в хода на редица фармакодинамични и клинични проучвания за ефикасност. Има бърз ефект, в рамките на 5 минути след инхалацията, с повишаване на ФЕО₁ със 110-160 ml спрямо изходните стойности, сравним с този на бързодействащия бета₂-агонист салбутамол в доза от 200 микрограма и статистически значимо по-бърз от този на салметерол/флутиказон в доза от 50/500 микрограма. Максималното повлияване на ФЕО₁ при достигане на стационарно състояние е средно с 250-330 ml спрямо изходните стойности.

Бронходилатативният ефект не зависи от времето на прилагане на дозата, сутрин или вечер.

Установено е, че Onbrez Breezhaler намалява свръхраздуването на белите дробове, което повишава инспираторния дебит по време на натоварване и в почивка спрямо плацебо.

Ефекти върху сърдечната електрофизиология

Двойно-сляпо, плацебо и активно (моксифлоксацин) контролирано проучване в продължение на 2 седмици при 404 здрави доброволци показва максимално средно (90% доверителен интервал) удължаване на QT_cF интервала (в милисекунди) с 2,66 (0,55, 4,77), 2,98 (1,02, 4,93) и 3,34 (0,86, 5,82) след многократно прилагане на дози от 150 микрограма, 300 микрограма и 600 микрограма, съответно. Следователно, не се наблюдава потенциал за проаритмогенна активност, свързана с удължаване на QT-интервала при приложение в рамките на препоръчаните дози или два пъти максималната препоръчвана доза. Няма данни за по-често наблюдаване на зависимост между концентрацията и QT_c интервал с делта вълни в диапазона на изследваните дози.

В едно 26-седмично, двойно-сляпо, плацебо контролирано Фаза III проучване при 605 пациенти с ХОББ е установено, че няма клинично значима разлика по отношение на честотата на възникване на ритъмни нарушения, при 24-часово мониториране, в началото на проучването и до 3 пъти по време на 26-седмичния период на лечение между пациентите, лекувани с Onbrez Breezhaler в препоръчвани дози или тези на лечение с плацебо или тиотропиум.

Клинична ефикасност и безопасност

Програмата за клинично развитие включва едно 12-седмично, две шестмесечни (едното от които е разширено до едногодишно с цел оценка на безопасността и поносимостта) и едно едногодишно рандомизирани контролирани клинични проучвания при пациенти с клинично диагностицирана ХОББ. Проучванията включват измерване на редица показатели за оценка на белодробната функция и здравния статус като диспнея, екзацербации и свързано със здравето качество на живот.

Белодробна функция

Onbrez Breezhaler приложен веднъж дневно в дози от 150 микрограма и 300 микрограма показва клинично значимо повлияване на белодробната функция. По отношение на 12-седмичната първична крайна точка (24-часов ФЕО₁) прилагането на доза от 150 микрограма води до повишаване с 130-180 ml спрямо плацебо (p<0,001) и повишаване с 60 ml спрямо салметерол в доза от 50 микрограма, прилаган два пъти дневно (p<0,001). Прилагането на доза от 300 микрограма води до повишаване на ФЕО₁ с 170-180 ml спрямо плацебо (p<0,001) и до повишаване със 100 ml спрямо формотерол в доза от 12 микрограма, прилаган два пъти дневно (p<0,001). И двете дози повишават ФЕО₁ с 40-50 ml спрямо тиотропиум в доза от 18 микрограма веднъж дневно (150 микрограма, p=0,004; 300 микрограма, p=0,01) в хода на отворено клинично изпитване. 24-часовият бронходилатативен ефект на Onbrez Breezhaler се запазва от прилагането на първата доза за период от една година, без да има данни за загуба на ефикасност (тахифилаксия).

Симптоматични ползи

И при двете дози се наблюдава статистически значимо облекчаване на симптомите в сравнение с плацебо по отношение на диспнеята и здравния статус (оценени съответно чрез Transitional Dyspnoea Index [TDI] и St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Като цяло терапевтичният отговор превъзхожда наблюдавания при активните контроли (Таблица 2).

В допълнение, пациентите на лечение с Onbrez Breezhaler имат сигнификантно по-малка нужда от “спасителна” терапия, повече дни, в които нямат нужда от “спасителна” терапия спрямо плацебо и имат значително по-голям процент дни без дневни симптоми.

Сборен анализ на ефикасността по време на 6-месечно лечение показва, че честотата на екзацербациите на ХОББ е сигнификантно по-ниска, отколкото при пациентите на плацебо. При сравнение с плацебо се установяват следните честоти: 0,68 (95% CI [0,47, 0,98], р-стойност 0,036) и 0,74 (95% CI [0,56, 0,96], р-стойност 0,026) съответно при доза от 150 микрограма и доза от 300 микрограма.

Налице е ограничен клиничен опит с приложението при индивиди от африкански произход.

Таблица 2 Облекчаване на симптомите при 6-месечна продължителност на лечението

Лечение Доза (микрограма)	Индакатерол 150 веднъж дневно	Индакатерол 300 веднъж дневно	Тиотропиум 18 веднъж дневно	Салметерол 50 два пъти дневно	Формотерол 12 два пъти дневно	Плацебо
Процент пациенти, достигнали MCID в TDI [†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Процент пациенти, достигнали MCID в SGRQ [†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Намаляване на впръскваният а/ден или употребата на “спасителна” терапия спрямо изходните стойности	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Процент дни без употреба на “спасителна” терапия	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/e	42 ^a 42 ^b

Дизайн на проучването с ^a: индакатерол 150 микрограма, салметерол и плацебо; ^b: индакатерол 150 и 300 микрограма, тиотропиум и плацебо; ^c: индакатерол 300 микрограма, формотерол и плацебо

[†] MCID = минимална клинично значима разлика (≥ 1 точка промяна в TDI, ≥ 4 точки промяна в SGRQ)

n/e= не е оценявано на шестия месец

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата е отложила задължението да предостави резултатите от проучванията с Onbrez Breezhaler Paris при една или повече подгрупи на педиатричната популация с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) (за информация относно педиатричната употреба вижте точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Индакатерол е хирална молекула с R-конфигурация.

Фармакокинетичните данни са получени в хода на редица клинични проучвания при здрави доброволци и пациенти с ХОББ.

Абсорбция

Медианата на времето за достигане на пикова плазмена концентрация на индакатерол е приблизително 15 мин след еднократно или многократно инхалиране. Системната експозиция на индакатерол се повишава пропорционално с повишаване на дозата (от 150 микрограма до 600 микрограма). Абсолютната бионаличност на индакатерол, след инхалиране на дозата, е средно 43% до 45%. Системната експозиция се получава от сбора на белодробната и стомашно-чревната абсорбция; около 75% от системната експозиция се получава в резултат на белодробна абсорбция, а около 25% в резултат на стомашно-чревна абсорбция.

Плазмената концентрация на индакатерол се повишава при многократно приложение веднъж дневно. Стационарно състояние се достига в рамките на 12 до 14 дни. Средният коефициент на кумулация на индакатерол, т.е. AUC отвъд 24-часовия интервал на дозиране на Ден 14 спрямо Ден 1, е в диапазона между 2,9 и 3,5 при инхалиране веднъж дневно в доза между 150 микрограма и 600 микрограма.

Разпределение

След интравенозно прилагане обемът на разпределение на индакатерол по време на крайната фаза на елиминиране е 2557 литра, показвайки обширно тъканно разпределение. *In vitro* свързването със серумните и плазмените протеини при хора е съответно 94,1-95,3% и 95,1-96,2%.

Биотрансформация

След перорално прилагане на радиоактивно маркиран индакатерол в хода на проучването ADME (absorption, distribution, metabolism, excretion) при хора, непромененият индакатерол е основното циркулиращо в серума съединение, съставлявайки около една трета от общата, свързана с лекарствения продукт AUC над 24 часа. Хидроксилните производни са най-известните метаболити в серума. Фенол О-глюкуронидите на индакатерол и хидроксилираният индакатерол са също така известни метаболити. Диастереомерът на хидроксилното производно N-глюкуронид на индакатерол и С- и N-деалкилираните продукти са други познати метаболити.

In vitro изследванията показват, че УГТ1А1 е единствената УГТ изоформа, която метаболизира индакатерол до фенол О-глюкуронид. Окислени метаболити се установяват след инкубация с рекомбинантни CYP1A1, CYP2D6 и CYP3A4 ензими. CYP3A4 е преобладаващият изоензим, отговорен за хидроксилирането на индакатерол. *In vitro* изследванията също така показват, че индакатерол е нискоафинитетен субстрат за ефлуксната помпа Р-гр.

Елиминиране

В проучванията, включващи събиране на урина, количеството индакатерол, екскретиран непроменен с урината, като цяло е по-малко от 2% от приложената доза. Бъбречният клирънс на индакатерол е средно между 0,46 и 1,20 литра/час. При сравнение с плазмения клирънс на индакатерол 23,3 литра/час е видимо, че бъбречният клирънс играе несъществена роля (около 2 до 5% от системния клирънс) в елиминирането на системния индакатерол.

В проучването ADME при хора, където индакатерол се прилага перорално, екскрецията с фецеса преобладава пред тази с урината. Индакатерол се екскретира във фецеса като първично непроменено вещество (54% от дозата) и сравнително по-малко като хидроксилни метаболити (23% от дозата). По отношение на маса/баланс проучването приключва с възстановяване на $\geq 90\%$ от приложената доза в екскрета.

Плазмената концентрация на индакатерол се понижава многофазово със средно време на полуживот в диапазона от 45,5 до 126 часа. Ефективният полуживот, изчислен въз основа на кумулирането на индакатерол при многократно дозиране, е в диапазона от 40 до 52 часа, което е в съответствие с наблюдаваното необходимо време за достигане на стационарно състояние, което е приблизително 12-14 дни.

Специални популации

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че възрастта (възрастни до 88 години), полът, теглото (32-168 kg) или расата не оказват клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на индакатерол. Предполага се, че няма никакви разлики между отделните етнически групи в изследваната популация.

Пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не показват съответни промени в C_{max} или AUC на индакатерол, нито се наблюдават различия по отношение на свързването със серумните белтъци при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане и техните здрави контроли. Не са провеждани проучвания при индивиди с тежко чернодробно увреждане.

Поради много ниския принос на уринната екскреция за общото елиминиране от организма проучвания при индивиди с увредена бъбречна функция не са провеждани.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Наблюдаваните при кучета ефекти върху сърдечно-съдовата система, дължащи се на бета₂-агонистичните свойства на индакатерол включват тахикардия, аритмии и миокардни лезии. Леко раздразване на лигавицата на носната кухина и ларинкса се наблюдава при плъхове. Всички наблюдавани находки възникват при експозиции, достатъчно надвишаващи очакваните при хора.

Въпреки че индакатерол като цяло не повлиява репродуктивната способност, в проучване за фертилитет при плъхове се наблюдава намален брой бременности при F₁ поколението в хода на проучване за пери- и постнатално развитие при експозиция 14-пъти по-висока от тази при хора, лекувани с Onbrez Breezhaler. Индакатерол не е ембриотоксичен или тератогенен при плъхове и зайци.

Проучванията за генотоксичност не отчитат никакъв мутагенен или кластогенен потенциал. Карциногенността е проучвана в двегодишно проучване при плъхове и шестмесечно проучване при трансгенни мишки. Повишената честота на доброкачествени овариални лейомиоми и фокална хиперплазия на овариалната гладка мускулатура при плъхове е в съответствие с наблюдаваните подобни находки при други бета₂-адренергични агонисти. Няма данни за карциногенност при мишки. В тези проучвания системната експозиция (AUC) при плъхове и мишки при нивата без наблюдавани нежелани ефекти е поне 7 и съответно 49 пъти по-висока от тази при хора, лекувани с Onbrez Breezhaler веднъж дневно в доза от 300 микрограма.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Лактоза монохидрат

Обвивка на капсулата

Желатин (обвивка на капсулата)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Капсулите Onbrez Breezhaler трябва винаги да се съхраняват в блистера, за да се предпазят от влага и да се изваждат непосредствено преди употреба.

6.5 Данни за опаковката

Onbrez Breezhaler е еднодозово инхалационно устройство. Тялото и капачката на инхалатора са направени от акрилонитрил бутадиен стирен, бутоните за натискане са направени от метил метакрилат акрилонитрил бутадиен стирен. Иглите и пръскачките са от неръждаема стомана.

PA/Alu/PVC - Alu блистерни опаковки, съдържащи 10 твърди капсули с пластмасов инхалатор във всяка опаковка.

Кутия, съдържаща 10 капсули (блистерни ленти 1x10 капсули) и един инхалатор Onbrez Breezhaler.

Кутия, съдържаща 30 капсули (блистерни ленти 3x10 капсули) и един инхалатор Onbrez Breezhaler.

Съставна опаковка, включваща 2 опаковки (всяка съдържаща 30 капсули и 1 инхалатор).

Съставна опаковка, включваща 3 опаковки (всяка съдържаща 30 капсули и 1 инхалатор).

Съставна опаковка, включваща 30 опаковки (всяка съдържаща 10 капсули и 1 инхалатор).


Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.


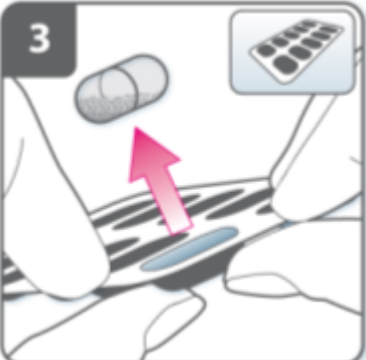
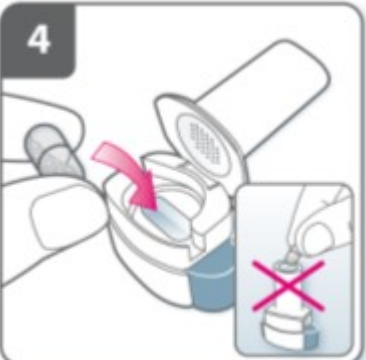

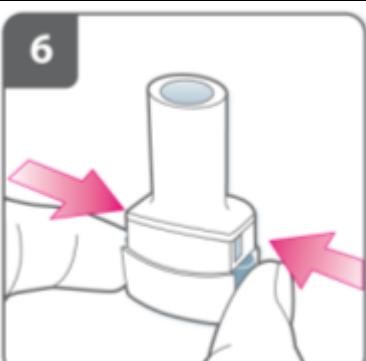
6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа




Трябва да се използва нов инхалатор Onbrez Breezhaler при всяко ново предписване.

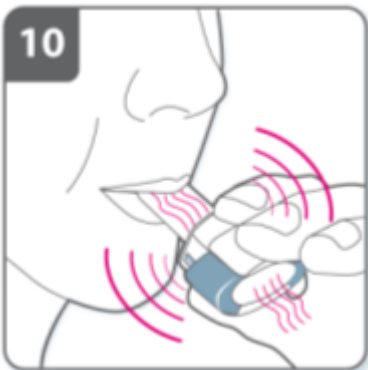
Изхвърлете инхалатора след 30 дни употреба.

Инструкции за работа и употреба

	Издърпайте капачката.
---	------------------------------

	<p>Отворете инхалатора: Задръжте дъното на инхалатора и наклонете накрайника. По този начин инхалаторът се отваря.</p>
	<p>Подгответе капсулата: Непосредствено преди употреба, със сухи ръце извадете една капсула от блистера.</p>
	<p>Поставете капсулата: Поставете капсулата в камерата за капсула на инхалатора.</p> <p>Никога не поставяйте капсулата директно в накрайника.</p>
	<p>Затворете инхалатора: Затворете инхалатора, докато не чуете “щракване”.</p>
	<p>Продупчете капсулата:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Задръжте инхалатора в изправено положение с накрайника сочещ нагоре. • Продупчете капсулата като натиснете едновременно бутоните, разположени от двете страни. Направете го само веднъж. • При пробиване на капсулата трябва да се чуе “щракване”.

	<p>Освободете напълно страничните бутони.</p>
	<p>Издишайте: Преди да поставите накрайника в устата си издишайте напълно.</p> <p>Не духайте срещу накрайника.</p>
	<p>Инхалирайте лекарството За да вдишате лекарството дълбоко в белите дробове:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дръжте инхалатора, както е показано на снимката. Страничните бутони трябва да сочат ляво и дясно. Не ги натискайте. • Поставете накрайника в устата си и затворете устните си около него. • Вдишайте бързо, но постоянно, колкото дълбоко можете.

**Забележка:**

Като вдишвате през инхалатора, капсулата се завърта в камерата и трябва да чуете бръмчене. Ще усетите сладък вкус при преминаване на лекарството в белите дробове.

Допълнителна информация

Понякога много малки парченца от капсулата могат да преминат през филтъра и да попаднат в устата. Ако това стане, е възможно да усетите тези парченца с езика си.

Поглъщането или инхалирането на тези парченца не е вредно. Възможността за разтрошаване на капсулата се повишава, ако капсулата случайно е била пробита повече от веднъж (стъпка 6).

Ако не чувате бръмчене:

Капсулата може да се е заклезила в камерата за капсула. Ако това се случи:

- Отворете инхалатора и внимателно освободете капсулата, като почуквате внимателно дъното на инхалатора. Не натискайте страничните бутони.
- Инхалирайте лекарството отново, като повторите стъпки 8 и 9.

**Задръжте дъха си:**

След като сте инхалирали лекарството:

- Задръжте дъха си за поне 5-10 секунди или колкото Ви е удобно, докато изваждате инхалатора от устата си.
- След това издишайте.
- Отворете инхалатора, за да видите дали не е останал някакъв прах в капсулата.

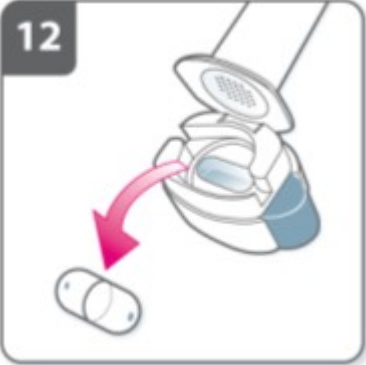

Ако е останал прах в капсулата:

- Затворете инхалатора.
- Повторете стъпки 8, 9, 10 и 11.

Повечето хора са способни да изпразнят капсулата с една или две инхалации.

Допълнителна информация

Понякога е възможно някои хора да се закашлят дълбоко след инхалиране на лекарството. Ако това стане, не се тревожете. Щом капсулата е празна, значи сте приели достатъчно от Вашето лекарство.

	<p>След като сте приключили с приема на Вашето лекарство:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Отворете отново накрайника и отстранете празната капсула, като я изсипете от камерата за капсула. Изхвърлете празната капсула в боклука. • Затворете инхалатора и поставете капачката. <p>Не съхранявайте капсули в инхалатора Onbrez Breezhaler.</p>
	<p>Отбележете в таблицата за отбелязване на приема на дневната доза:</p> <p>От вътрешната страна на кутията има таблица за отбелязване на приема на дневната доза. Поставете отметка в квадратчето с днешната дата, която да Ви напомня кога трябва да приемете следващата доза.</p>

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/593/001-005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

30.11.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onbrez Breezhaler 300 микрограма прах за инхалация, твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа индакатерол малеат, съответстващ на 300 микрограма индакатерол.

Освободената от крайника на инхалатора Onbrez Breezhaler доза е индакатерол малеат, съответстваща на 240 микрограма индакатерол.


Помощни вещества:

Всяка капсула съдържа 24,6 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация, твърда капсула

Прозрачни безцветни капсули, съдържащи бял прах с надпис "IDL 300", отпечатан в синьо над, и логото на компанията () , отпечатано в синьо под синя черта.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Onbrez Breezhaler е показан за продължително бронходилататорно лечение на обструкция на въздухоносните пътища при възрастни пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната доза е инхалиране на съдържанието на една капсула от 150 микрограма веднъж дневно, като се използва инхалатора Onbrez Breezhaler. Дозата трябва да се увеличава само след консултация с лекар.

Установено е, че инхалирането на съдържанието на една капсула от 300 микрограма веднъж дневно с помощта на инхалатора Onbrez Breezhaler осигурява допълнителни клинични ползи по отношение на задуха, особено при пациенти с тежка ХОББ. Максималната доза е 300 микрограма веднъж дневно.

Onbrez Breezhaler трябва да се прилага по едно и също време всеки ден.

Ако се пропусне една доза, следващата доза трябва да се приеме в обичайното време на следващия ден.

Старческа популация

Максималната плазмена концентрация и общата системна експозиция се повишават с годините, но не се изисква коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Onbrez Breezhaler при педиатричната популация (под 18 години).

Чернодробно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма налични данни за употребата на Onbrez Breezhaler при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Начин на приложение

Само за инхалаторно приложение.

Капсулите Onbrez Breezhaler трябва да се прилагат само с помощта на инхалатора Onbrez Breezhaler (вж. точка 6.6).

Капсулите Onbrez Breezhaler не трябва да се поглъщат.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към лактоза или към някое от другите помощни вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Астма

Onbrez Breezhaler не трябва да се използва за лечение на астма поради липсата на данни относно дългосрочните резултати от прилагането на Onbrez Breezhaler при пациенти с астма.

Парадоксален бронхоспазм

Подобно на други инхалаторни лекарства, прилагането на Onbrez Breezhaler може да доведе до развитие на парадоксален бронхоспазм, което може да бъде животозастрашаващо. Ако възникне парадоксален бронхоспазм, употребата на Onbrez Breezhaler трябва да се спре незабавно и да се премине към алтернативно лечение.

Влошаване на основното заболяване

Onbrez Breezhaler не е показан за лечение на остри епизоди на бронхоспазм, т.е. като "спасителна" терапия. В случай на влошаване на ХОББ по време на лечението с Onbrez Breezhaler трябва да се направи преоценка на състоянието на пациента и на схемата за лечение на ХОББ. Не е уместно повишаване на дневната доза на Onbrez Breezhaler над максималната доза от 300 микрограма.

Системни ефекти

Въпреки че обикновено не се наблюдават клинично значими ефекти върху сърдечно-съдовата система при прилагане на Onbrez Breezhaler в препоръчаните дози, подобно на останалите бета₂-адренергични агонисти индакатерол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със сърдечно-съдови нарушения (коронарна болест на сърцето, остър миокарден инфаркт, сърдечни аритмии, хипертония), пациенти с конвулсивни нарушения или тиреотоксикоза или при пациенти, които са необичайно чувствителни към бета₂-адренергични агонисти.

Сърдечно-съдови ефекти

Подобно на други бета₂-адренергични агонисти индакатерол може да предизвика клинично значимо повлияване на сърдечно-съдовата система при някои пациенти, отчетено чрез повишаване на пулсовата честота, артериалното налягане и/или появата на симптоми. При поява на подобни ефекти, може да е необходимо прекратяване на лечението. В допълнение се съобщава, че бета-адренергичните агонисти предизвикват промени в електрокардиограмата (ЕКГ) като изглаждане на Т вълната и депресия на ST сегмента, въпреки че клиничното значение на тези промени не е установено.

Не се наблюдава клинично значимо удължаване на QT_c-интервала в хода на клинични проучвания с Onbrez Breezhaler, прилаган в препоръчаните терапевтични дози (вж. точка 5.1).

Хипокалиемия

Бета₂-адренергичните агонисти могат да предизвикат значима хипокалиемия при някои пациенти, което потенциално може да предизвика нежелани ефекти върху сърдечно-съдовата система. Понижаването на серумния калий обикновено е преходно и не изисква прием на калиеви добавки. При пациенти с тежка ХОББ развитието на хипокалиемия може да се потенцира от хипоксията и съпътстващата терапия (вж. точка 4.5), което може да повиши склонността към сърдечни аритмии.

Хипергликемия

Инхалирането на високи дози бета₂-адренергични агонисти може да предизвика повишаване на нивата на плазмената глюкоза. При започване на лечение с Onbrez Breezhaler плазмените глюкозни нива трябва да бъдат внимателно проследявани при пациенти с диабет.

По време на клиничните проучвания клинично значимите промени в нивата на кръвната захар като цяло са 1-2% по-чести при пациентите на лечение с Onbrez Breezhaler в препоръчвани дози спрямо плацебо. Onbrez Breezhaler не е проучван при пациенти с недобре контролиран захарен диабет.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Симпатикомиметици

Съвместното приложение с други симпатикомиметици (самостоятелно или като част от комбинирана терапия) може да потенцира нежеланите ефекти на Onbrez Breezhaler.

Onbrez Breezhaler не трябва да се използва продължително с други дългодействащи бета₂-адренергични агонисти или лекарствени продукти, съдържащи дългодействащи бета₂-адренергични агонисти.

Хипокалиемия

Съвместното лечение с метилксантинови производни, кортикостероиди или калий-губещи диуретици може да потенцира възможните хипокалиемични ефекти на бета₂-адренергичните агонисти, поради което използването им трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Бета-адренергични блокери

Бета-адренергичните блокери могат да отслабят или антагонизират ефектите на бета₂-адренергичните агонисти. Поради тази причина индакатерол не трябва да се прилага едновременно с бета-адренергични блокери (включително очни капки), освен ако няма основателна причина за употребата им. При необходимост трябва да се предпочитат кардиоселективни бета-адренергични блокери, въпреки че и те трябва да се прилагат с повишено внимание.

Метаболитни взаимодействия и взаимодействия, свързани с транспортерните молекули
Инхибирането на ключовите участници в клирънса на индакатерол СYP3A4 и Р-гликопротеин (Р-рр) повишава системната експозиция на индакатерол почти два пъти. Степента на увеличение на системната експозиция не е свързана с никакви тревоги относно безопасността на лекарството, като се имат предвид данните от прилагането на Onbrez Breezhaler в хода на едногодишно проучване в дози до два пъти максималната препоръчвана терапевтична доза.

Установено е, че при комедикация индакатерол не взаимодейства с други лекарства. *In vitro* изследванията показват, че при нивата на системна експозиция, които се достигат в клиничната практика, индакатерол притежава пренебрежим потенциал за метаболитни взаимодействия с други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма налични данни за употребата на индакатерол при бременни жени. Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху репродуктивната токсичност при клинично значима експозиция (вж. точка 5.3). Подобно на други бета₂-адренергични агонисти индакатерол може да затрудни раждането поради релаксиращия ефект върху гладката мускулатура на матката. Onbrez Breezhaler трябва да се използва по време на бременност само ако очакваните ползи превъзхождат потенциалните рискове.

Кърмене

Не е установено дали индакатерол/метаболитите се екскретират в кърмата. Наличните фармакокинетични/токсикологични данни при животни показват, че индакатерол/метаболитите се екскретират в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се направи избор между прекратяване на кърменето или прекратяване/въздръжане от лечение с Onbrez Breezhaler, като се вземат предвид ползите от кърменето за детето и ползите от лечението за майката.

Фертилитет

Наблюдава се намален процент бременности при плъхове. Въпреки това се счита за малко вероятно индакатерол да окаже влияние върху репродуктивните способности и фертилитета при хора след инхалиране на максималната препоръчвана доза (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Onbrez Breezhaler не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции в рамките на препоръчаните дози са назофарингит (9,1%), кашлица (6,8%), инфекции на горните дихателни пътища (6,2%) и главоболие (4,8%). По-голямата част от нежеланите реакции са леки или умерени и отзвучават спонтанно в хода на лечението.

В рамките на препоръчаните дози профилът на нежеланите реакции на Onbrez Breezhaler при пациенти с ХОББ не показва клинично значими системни ефекти на бета₂-адренергична стимулация. Средната промяна в сърдечната честота е по-малко от един удар за минута, рядко се наблюдава тахикардия, като съобщенията за нея са с честота, подобна на тази при лечение с плацебо. Не се наблюдават значими удължаванията на QT_cF при сравнение с плацебо. Честотата на видимо удължените QT_cF интервали [т.е. >450 ms (мъже) и >470 ms (жени)] и съобщенията за случаи на хипокалиемия са подобни на тези при плацебо.

Медианата на максималните промени в нивата на кръвната захар е подобна между Onbrez Breezhaler и плацебо.

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Onbrez Breezhaler Фаза III клинична програма за развитие включва пациенти с клинично диагностицирана умерена или тежка ХОББ. 2 154 пациенти са изложени на индакатерол в продължение на една година в дози до два пъти максималната препоръчвана доза. От пациентите 627 са на лечение със 150 микрограма веднъж дневно и 853 са били на лечение с 300 микрограма веднъж дневно. Приблизително 40% от пациентите са с тежка ХОББ. Средната възраст на пациентите е 63 години, като 47% от пациентите са на възраст 65 години или по-големи и по-голямата част от тях са бели (89%).

Нежеланите реакции в Таблица 1 са изброени съгласно MedDRA по системно-органни класове в свързана с безопасността база данни на пациенти с ХОББ. В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите лекарствени реакции са изброени по честота в низходящ ред съгласно следната конвенция (CIOMS III): Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 Нежелани реакции

Нежелани реакции	Честота
Инфекции и инфестации	
Назофарингит	Чести
Инфекция на горни дихателни пътища	Чести
Синузит	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	
Захарен диабет и хипергликемия	Чести
Нарушения на нервната система	
Главоболие	Чести
Парестезии	Нечести
Сърдечни нарушения	
Исхемична болест на сърцето	Чести
Предсърдно мъждене	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Кашлица	Чести
Фаринголарингеална болка	Чести
Ринорея	Чести
Конгестия на респираторния тракт	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Мускулни спазми	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Периферни отоци	Чести
Гръдна болка, която не е свързана със сърцето	Нечести

При двукратно увеличаване на максималната препоръчвана доза профилът на безопасност на Onbrez Breezhaler като цяло е подобен на този при препоръчваните дози. Допълнителни нежелани реакции са тремор (честа) и анемия (нечеста).

Описание на избрани нежелани реакции

Във Фаза III клиничните проучвания лекарите забелязват по време на клиничните визити, че средно 17-20% от пациентите се оплакват от спорадична кашлица, възникваща обикновено в рамките на 15 секунди след инхалацията и продължаваща типично около 5 секунди (около 10 секунди при настоящи пушачи). Наблюдава се с по-висока честота при жени, отколкото при

мъже и при настоящи пушачи, отколкото при бивши пушачи. Като цяло тази кашлица, появяваща се след инхалация се понася добре и не води до прекратяване на терапията при никой от участниците в проучванията, при лечение в рамките на препоръчаните дози (кашлицата е симптом при ХОББ и като цяло само 6,8% от пациентите я съобщават като нежелана лекарствена реакция). Няма доказателства, че тази кашлица, появяваща се след инхалация е свързана с бронхоспазм, обостряне или влошаване на заболяването или загуба на ефикасност.

4.9 Предозиране

При пациенти с ХОББ еднократното прилагане на дози 10 пъти над максималната препоръчвана терапевтична доза е свързано с умерено повишаване на пулсовата честота, систолното артериално налягане и удължаване на QT_c интервала.

Предозирането с индакатерол е възможно да доведе до засилване на ефектите, характерни за бета₂-адренергичните агонисти, т.е. тахикардия, тремор, палпитации, главоболие, гадене, повръщане, сънливост, камерни аритмии, метаболитна ацидоза, хипокалиемия и хипергликемия.

Показано е подкрепящо и симптоматично лечение. Ако случаят е сериозен, пациентът трябва да се хоспитализира. Може да се обмисли употребата на кардиоселективни бета-блокери, но само под лекарски контрол и при силно повишено внимание, тъй като употребата на бета-адренергични блокери може да провокира бронхоспазм.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Дългодействащ бета₂-адренергичен агонист, АТС код: R03AC18

Механизъм на действие

Фармакологичните ефекти на бета₂-адренорецепторните агонисти могат поне частично да бъдат обяснени с активирането на вътреклетъчната аденилатциклаза – ензим, който катализира превръщането на аденозинтрифосфат (АТФ) в цикличен 3',5'-аденозинмонофосфат (цикличен монофосфат). Повишените нива на цикличен АМФ водят до релаксация на бронхиалната гладка мускулатура. *In vitro* проучванията показват, че индакатерол е дълго действащ бета₂-адренергичен агонист, проявяващ над 24 пъти по-голяма агонистична активност по отношение на бета₂-рецепторите спрямо бета₁-рецепторите и 20 пъти по-голяма агонистична активност спрямо бета₃-рецепторите.

Когато се инхалира индакатерол действа локално в белите дробове като бронходилататор. Индакатерол е парциален агонист на човешките бета₂-адренергични рецептори с наномоларен потенциал. В изолиран човешки бронх индакатерол има бързо настъпващо и продължително действие.

Въпреки че бета₂-рецепторите са преобладаващите адренергични рецептори в бронхиалната гладка мускулатура и в човешкото сърце преобладават бета₁-рецепторите, в сърцето има и бета₂-адренергични рецептори, включващи 10-50% от общия брой адренергични рецептори. Точната функция на бета₂-адренергичните рецептори в сърцето не е известна, но наличието им увеличава възможността дори при високоселективни бета₂-адренергични агонисти да има ефекти върху сърцето.

Фармакодинамични ефекти

Onbrez Breezhaler, прилаган последователно веднъж дневно в дози от 150 и 300 микрограма, осигурява над 24-часово клинично значимо подобряване на белодробната функция (измерена чрез форсирания експираторен обем за една секунда, ФЕО₁) в хода на редица фармакодинамични и клинични проучвания за ефикасност. Има бърз ефект, в рамките на 5 минути след инхалацията, с повишаване на ФЕО₁ със 110-160 ml спрямо изходните стойности, сравним с този на бързодействащия бета₂-агонист салбутамол в доза от 200 микрограма и статистически значимо по-бърз от този на салметерол/флутиказон в доза от 50/500 микрограма. Максималното повлияване на ФЕО₁ при достигане на стационарно състояние е средно с 250-330 ml спрямо изходните стойности.

Бронходилатативният ефект не зависи от времето на прилагане на дозата, сутрин или вечер.

Установено е, че Onbrez Breezhaler намалява свръхраздуването на белите дробове, което повишава инспираторния дебит по време на натоварване и в почивка спрямо плацебо.

Ефекти върху сърдечната електрофизиология

Двойно-сляпо, плацебо и активно (моксифлоксацин) контролирано проучване в продължение на 2 седмици при 404 здрави доброволци показва максимално средно (90% доверителен интервал) удължаване на QT_cF интервала (в милисекунди) с 2,66 (0,55, 4,77), 2,98 (1,02, 4,93) и 3,34 (0,86, 5,82) след многократно прилагане на дози от 150 микрограма, 300 микрограма и 600 микрограма, съответно. Следователно, не се наблюдава потенциал за проаритмогенна активност, свързана с удължаване на QT-интервала при приложение в рамките на препоръчаните дози или два пъти максималната препоръчвана доза. Няма данни за по-често наблюдаване на зависимост между концентрацията и QT_c интервал с делта вълни в диапазона на изследваните дози.

В едно 26-седмично, двойно-сляпо, плацебо контролирано Фаза III проучване при 605 пациенти с ХОББ е установено, че няма клинично значима разлика по отношение на честотата на възникване на ритъмни нарушения, при 24-часово мониториране, в началото на проучването и до 3 пъти по време на 26-седмичния период на лечение между пациентите, лекувани с Onbrez Breezhaler в препоръчвани дози или тези на лечение с плацебо или тиотропиум.

Клинична ефикасност и безопасност

Програмата за клинично развитие включва едно 12-седмично, две шестмесечни (едното от които е разширено до едногодишно с цел оценка на безопасността и поносимостта) и едно едногодишно рандомизирани контролирани клинични проучвания при пациенти с клинично диагностицирана ХОББ. Проучванията включват измерване на редица показатели за оценка на белодробната функция и здравния статус като диспнея, екзацербации и свързано със здравето качество на живот.

Белодробна функция

Onbrez Breezhaler приложен веднъж дневно в дози от 150 микрограма и 300 микрограма показва клинично значимо повлияване на белодробната функция. По отношение на 12-седмичната първична крайна точка (24-часов ФЕО₁) прилагането на доза от 150 микрограма води до повишаване с 130-180 ml спрямо плацебо (p<0,001) и повишаване с 60 ml спрямо салметерол в доза от 50 микрограма, прилаган два пъти дневно (p<0,001). Прилагането на доза от 300 микрограма води до повишаване на ФЕО₁ с 170-180 ml спрямо плацебо (p<0,001) и до повишаване със 100 ml спрямо формотерол в доза от 12 микрограма, прилаган два пъти дневно (p<0,001). И двете дози повишават ФЕО₁ с 40-50 ml спрямо тиотропиум в доза от 18 микрограма веднъж дневно (150 микрограма, p=0,004; 300 микрограма, p=0,01) в хода на отворено клинично изпитване. 24-часовият бронходилатативен ефект на Onbrez Breezhaler се запазва от прилагането на първата доза за период от една година, без да има данни за загуба на ефикасност (тахифилаксия).

Симптоматични ползи

И при двете дози се наблюдава статистически значимо облекчаване на симптомите в сравнение с плацебо по отношение на диспнеята и здравния статус (оценени съответно чрез Transitional Dyspnoea Index [TDI] и St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Като цяло терапевтичният отговор превъзхожда наблюденията при активните контроли (Таблица 2).

В допълнение, пациентите на лечение с Onbrez Breezhaler имат сигнификантно по-малка нужда от “спасителна” терапия, повече дни, в които нямат нужда от “спасителна” терапия спрямо плацебо и имат значително по-голям процент дни без дневни симптоми.

Сборен анализ на ефикасността по време на 6-месечно лечение показва, че честотата на екзацербациите на ХОББ е сигнификантно по-ниска, отколкото при пациентите на плацебо. При сравнение с плацебо се установяват следните честоти: 0,68 (95% CI [0,47, 0,98], р-стойност 0,036) и 0,74 (95% CI [0,56, 0,96], р-стойност 0,026) съответно при доза от 150 микрограма и доза от 300 микрограма.

Налице е ограничен клиничен опит с приложението при индивиди от африкански произход.

Таблица 2 Облекчаване на симптомите при 6-месечна продължителност на лечението

Лечение Доза (микрограма)	Индакатерол 150 веднъж дневно	Индакатерол 300 веднъж дневно	Тиотропиум 18 веднъж дневно	Салметерол 50 два пъти дневно	Формотерол 12 два пъти дневно	Плацебо
Процент пациенти, достигнали MCID в TDI [†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Процент пациенти, достигнали MCID в SGRQ [†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Намаляване на впръскваният а/ден или употребата на “спасителна” терапия спрямо изходните стойности	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Процент дни без употреба на “спасителна” терапия	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/e	42 ^a 42 ^b

Дизайн на проучването с ^a: индакатерол 150 микрограма, салметерол и плацебо; ^b: индакатерол 150 и 300 микрограма, тиотропиум и плацебо; ^c: индакатерол 300 микрограма, формотерол и плацебо

[†] MCID = минимална клинично значима разлика (≥ 1 точка промяна в TDI, ≥ 4 точки промяна в SGRQ)

n/e= не е оценявано на шестия месец

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата е отложила задължението да предостави резултатите от проучванията с Onbrez Breezhaler Paris при една или повече подгрупи на педиатричната популация с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) (за информация относно педиатричната употреба вижте точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Индакатерол е хирална молекула с R-конфигурация.

Фармакокинетичните данни са получени в хода на редица клинични проучвания при здрави доброволци и пациенти с ХОББ.

Абсорбция

Медианата на времето за достигане на пикова плазмена концентрация на индакатерол е приблизително 15 мин след еднократно или многократно инхалиране. Системната експозиция на индакатерол се повишава пропорционално с повишаване на дозата (от 150 микрограма до 600 микрограма). Абсолютната бионаличност на индакатерол, след инхалиране на дозата, е средно 43% до 45%. Системната експозиция се получава от сбора на белодробната и стомашно-чревната абсорбция; около 75% от системната експозиция се получава в резултат на белодробна абсорбция, а около 25% в резултат на стомашно-чревна абсорбция.

Плазмената концентрация на индакатерол се повишава при многократно приложение веднъж дневно. Стационарно състояние се достига в рамките на 12 до 14 дни. Средният коефициент на кумулация на индакатерол, т.е. AUC отвъд 24-часовия интервал на дозиране на Ден 14 спрямо Ден 1, е в диапазона между 2,9 и 3,5 при инхалиране веднъж дневно в доза между 150 микрограма и 600 микрограма.

Разпределение

След интравенозно прилагане обемът на разпределение на индакатерол по време на крайната фаза на елиминиране е 2557 литра, показвайки обширно тъканно разпределение. *In vitro* свързването със серумните и плазмените протеини при хора е съответно 94,1-95,3% и 95,1-96,2%.

Биотрансформация

След перорално прилагане на радиоактивно маркиран индакатерол в хода на проучването ADME (absorption, distribution, metabolism, excretion) при хора, непромененият индакатерол е основното циркулиращо в серума съединение, съставлявайки около една трета от общата, свързана с лекарствения продукт AUC над 24 часа. Хидроксилните производни са най-известните метаболити в серума. Фенол О-глюкуронидите на индакатерол и хидроксилираният индакатерол са също така известни метаболити. Диастереомерът на хидроксилното производно N-глюкуронид на индакатерол и С- и N-деалкилираните продукти са други познати метаболити.

In vitro изследванията показват, че УГТ1А1 е единствената УГТ изоформа, която метаболизира индакатерол до фенол О-глюкуронид. Окислени метаболити се установяват след инкубация с рекомбинантни CYP1A1, CYP2D6 и CYP3A4 ензими. CYP3A4 е преобладаващият изоензим, отговорен за хидроксилирането на индакатерол. *In vitro* изследванията също така показват, че индакатерол е нискоафинитетен субстрат за ефлуксната помпа Р-гр.

Елиминиране

В проучванията, включващи събиране на урина, количеството индакатерол, екскретиран непроменен с урината, като цяло е по-малко от 2% от приложената доза. Бъбречният клирънс на индакатерол е средно между 0,46 и 1,20 литра/час. При сравнение с плазмения клирънс на индакатерол 23,3 литра/час е видимо, че бъбречният клирънс играе несъществена роля (около 2 до 5% от системния клирънс) в елиминирането на системния индакатерол.

В проучването ADME при хора, където индакатерол се прилага перорално, екскрецията с фецеса преобладава пред тази с урината. Индакатерол се екскретира във фецеса като първично непроменено вещество (54% от дозата) и сравнително по-малко като хидроксилни метаболити (23% от дозата). По отношение на маса/баланс проучването приключва с възстановяване на $\geq 90\%$ от приложената доза в екскрета.

Плазмената концентрация на индакатерол се понижава многофазово със средно време на полуживот в диапазона от 45,5 до 126 часа. Ефективният полуживот, изчислен въз основа на кумулирането на индакатерол при многократно дозиране, е в диапазона от 40 до 52 часа, което е в съответствие с наблюдаваното необходимо време за достигане на стационарно състояние, което е приблизително 12-14 дни.

Специални популации

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че възрастта (възрастни до 88 години), полът, теглото (32-168 kg) или расата не оказват клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на индакатерол. Предполага се, че няма никакви разлики между отделните етнически групи в изследваната популация.

Пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не показват съответни промени в C_{max} или AUC на индакатерол, нито се наблюдават различия по отношение на свързването със серумните белтъци при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане и техните здрави контроли. Не са провеждани проучвания при индивиди с тежко чернодробно увреждане.

Поради много ниския принос на уринната екскреция за общото елиминиране от организма проучвания при индивиди с увредена бъбречна функция не са провеждани.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Наблюдаваните при кучета ефекти върху сърдечно-съдовата система, дължащи се на бета₂-агонистичните свойства на индакатерол включват тахикардия, аритмии и миокардни лезии. Леко раздразване на лигавицата на носната кухина и ларинкса се наблюдава при плъхове. Всички наблюдавани находки възникват при експозиции, достатъчно надвишаващи очакваните при хора.

Въпреки че индакатерол като цяло не повлиява репродуктивната способност, в проучване за фертилитет при плъхове се наблюдава намален брой бременности при F₁ поколението в хода на проучване за пери- и постнатално развитие при експозиция 14-пъти по-висока от тази при хора, лекувани с Onbrez Breezhaler. Индакатерол не е ембриотоксичен или тератогенен при плъхове и зайци.

Проучванията за генотоксичност не отчитат никакъв мутагенен или кластогенен потенциал. Карциногенността е проучвана в двегодишно проучване при плъхове и шестмесечно проучване при трансгенни мишки. Повишената честота на доброкачествени овариални лейомиоми и фокална хиперплазия на овариалната гладка мускулатура при плъхове е в съответствие с наблюдаваните подобни находки при други бета₂-адренергични агонисти. Няма данни за карциногенност при мишки. В тези проучвания системната експозиция (AUC) при плъхове и мишки при нивата без наблюдавани нежелани ефекти е поне 7 и съответно 49 пъти по-висока от тази при хора, лекувани с Onbrez Breezhaler веднъж дневно в доза от 300 микрограма.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Лактоза монохидрат

Обвивка на капсулата

Желатин (обвивка на капсулата)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Капсулите Onbrez Breezhaler трябва винаги да се съхраняват в блистера, за да се предпазят от влага и да се изваждат непосредствено преди употреба.

6.5 Данни за опаковката

Onbrez Breezhaler е еднодозово инхалационно устройство. Тялото и капачката на инхалатора са направени от акрилонитрил бутадиен стирен, бутоните за натискане са направени от метил метакрилат акрилонитрил бутадиен стирен. Иглите и пръскачките са от неръждаема стомана.

PA/Alu/PVC - Alu блистерни опаковки, съдържащи 10 твърди капсули с пластмасов инхалатор във всяка опаковка.

Кутия, съдържаща 10 капсули (блистерни ленти 1x10 капсули) и един инхалатор Onbrez Breezhaler.

Кутия, съдържаща 30 капсули (блистерни ленти 3x10 капсули) и един инхалатор Onbrez Breezhaler.

Съставна опаковка, включваща 2 опаковки (всяка съдържаща 30 капсули и 1 инхалатор).

Съставна опаковка, включваща 3 опаковки (всяка съдържаща 30 капсули и 1 инхалатор).

Съставна опаковка, включваща 30 опаковки (всяка съдържаща 10 капсули и 1 инхалатор).


Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.


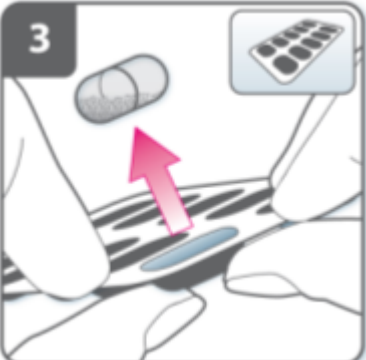
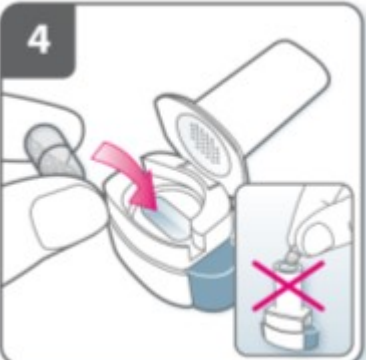

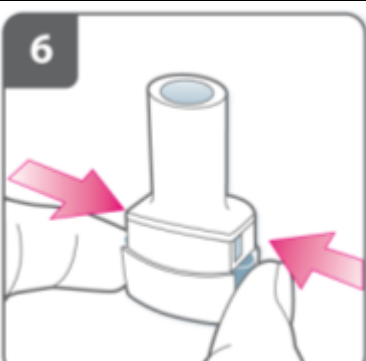
6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа




Трябва да се използва нов инхалатор Onbrez Breezhaler при всяко ново предписване.

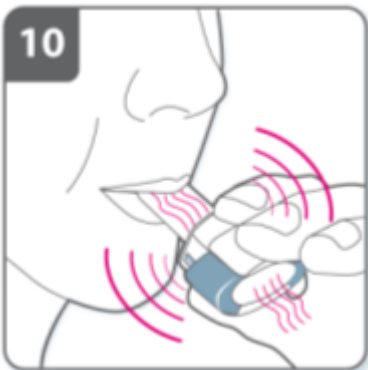
Изхвърлете инхалатора след 30 дни употреба.

Инструкции за работа и употреба

	Издърпайте капачката.
---	------------------------------

	<p>Отворете инхалатора: Задръжте дъното на инхалатора и наклонете накрайника. По този начин инхалаторът се отваря.</p>
	<p>Подгответе капсулата: Непосредствено преди употреба, със сухи ръце извадете една капсула от блистера.</p>
	<p>Поставете капсулата: Поставете капсулата в камерата за капсула на инхалатора.</p> <p>Никога не поставяйте капсулата директно в накрайника.</p>
	<p>Затворете инхалатора: Затворете инхалатора, докато не чуете “щракване”.</p>
	<p>Продупчете капсулата:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Задръжте инхалатора в изправено положение с накрайника сочещ нагоре. • Продупчете капсулата като натиснете едновременно бутоните, разположени от двете страни. Направете го само веднъж. • При пробиване на капсулата трябва да се чуе “щракване”.

	<p>Освободете напълно страничните бутони.</p>
	<p>Издишайте: Преди да поставите накрайника в устата си издишайте напълно.</p> <p>Не духайте срещу накрайника.</p>
	<p>Инхалирайте лекарството За да вдишате лекарството дълбоко в белите дробове:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дръжте инхалатора, както е показано на снимката. Страничните бутони трябва да сочат ляво и дясно. Не ги натискайте. • Поставете накрайника в устата си и затворете устните си около него. • Вдишайте бързо, но постоянно, колкото дълбоко можете.

**Забележка:**

Като вдишвате през инхалатора, капсулата се завърта в камерата и трябва да чуете бръмчене. Ще усетите сладък вкус при преминаване на лекарството в белите дробове.

Допълнителна информация

Понякога много малки парченца от капсулата могат да преминат през филтъра и да попаднат в устата. Ако това стане, е възможно да усетите тези парченца с езика си.

Поглъщането или инхалирането на тези парченца не е вредно. Възможността за разтрошаване на капсулата се повишава, ако капсулата случайно е била пробита повече от веднъж (стъпка 6).

Ако не чувате бръмчене:

Капсулата може да се е заклезила в камерата за капсула. Ако това се случи:

- Отворете инхалатора и внимателно освободете капсулата, като почуквате внимателно дъното на инхалатора. Не натискайте страничните бутони.
- Инхалирайте лекарството отново, като повторите стъпки 8 и 9.

**Задръжте дъха си:**

След като сте инхалирали лекарството:

- Задръжте дъха си за поне 5-10 секунди или колкото Ви е удобно, докато изваждате инхалатора от устата си.
- След това издишайте.
- Отворете инхалатора, за да видите дали не е останал някакъв прах в капсулата.



Ако е останал прах в капсулата:

- Затворете инхалатора.
- Повторете стъпки 8, 9, 10 и 11.

Повечето хора са способни да изпразнят капсулата с една или две инхалации.

Допълнителна информация

Понякога е възможно някои хора да се закашлят дълбоко след инхалиране на лекарството. Ако това стане, не се тревожете. Щом капсулата е празна, значи сте приели достатъчно от Вашето лекарство.

	<p>След като сте приключили с приема на Вашето лекарство:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Отворете отново накрайника и отстранете празната капсула, като я изсипете от камерата за капсула. Изхвърлете празната капсула в боклука. • Затворете инхалатора и поставете капачката. <p>Не съхранявайте капсули в инхалатора Onbrez Breezhaler.</p>
	<p>Отбележете в таблицата за отбелязване на приема на дневната доза:</p> <p>От вътрешната страна на кутията има таблица за отбелязване на приема на дневната доза. Поставете отметка в квадратчето с днешната дата, която да Ви напомня кога трябва да приемете следващата доза.</p>

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/593/006-010

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

30.11.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

• УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да гарантира, че при пускане на лекарствения продукт на пазара лекарите, от които се очаква да предписват/използват Onbrez Breezhaler, и фармацевтите ще бъдат снабдени с информационна карта, съдържаща следното:

- Показан е за поддържащо бронходилататорно лечение на обструкция на въздухоносните пътища при възрастни пациенти с ХОББ.
- Onbrez Breezhaler не трябва да се използва за лечение на астма поради липсата на данни относно дългосрочните резултати от прилагането на Onbrez Breezhaler при пациенти с астма.
- Препоръчаната доза е инхалиране на съдържанието на една капсула от 150 микрограма веднъж дневно, като се използва инхалатора Onbrez Breezhaler. Дозата трябва да се увеличава само след консултация с лекар.

Всички материали ще бъдат реферирани към кратката характеристика на продукта.

• ДРУГИ УСЛОВИЯ

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба, която да функционира преди и докато продуктът е на пазара.

План за управление на риска

ПРУ се задължава да извърши посочените подробно в Плана за лекарствена безопасност проучвания и допълнителните дейности, свързани с лекарствената безопасност, съгласно версия 4 (23 септември 2009) на Плана за управление на риска (ПУР), представена в Модул 1.8.2 на Заявлението за разрешаване за употреба, както и във всички следващи актуализации на ПУР, съгласувани със СНМР.

Според указанията на СНМР относно Системите за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да бъде подаден едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Допълнително, актуализиран ПУР трябва да бъде подаден:

- Когато се получи нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска.
- В рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска).
- При поискване от ЕМЕА.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onbrez Breezhaler 150 микрограма прах за инхалации, твърди капсули
Индакатерол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа индакатерол малеат, съответстващ на 150 микрограма индакатерол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат (за допълнителна информация вижте листовката) и желатин.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 капсули + 1 инхалатор
30 капсули + 1 инхалатор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Инхалаторно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

За употреба само с инхалатора, намиращ се в опаковката.
Не поглъщайте капсулите.
Повдигнете тук, за да отворите.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага, и да не се вади от нея до момента преди употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/593/001

10 капсули + 1 инхалатор

EU/1/09/593/002

30 капсули + 1 инхалатор

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Onbrez Breezhaler 150

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onbrez Breezhaler 150 микрограма прах за инхалации, твърди капсули
Индакатерол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа индакатерол малеат, съответстващ на 150 микрограма индакатерол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат (за допълнителна информация вижте листовката) и желатин.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 капсули + 2 инхалатора
90 капсули + 3 инхалатора
300 капсули + 30 инхалатора

Съставна опаковка, включваща 2 опаковки (всяка съдържаща 30 капсули и 1 инхалатор).
Съставна опаковка, включваща 3 опаковки (всяка съдържаща 30 капсули и 1 инхалатор).
Съставна опаковка, включваща 30 опаковки (всяка съдържаща 10 капсули и 1 инхалатор).

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Инхалаторно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

За употреба само с инхалатора, намиращ се в опаковката.
Не поглъщайте капсулите.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага, и да не се вади от нея до момента преди употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/593/003

60 капсули + 2 инхалатора

EU/1/09/593/004

90 капсули + 3 инхалатора

EU/1/09/593/005

300 капсули + 30 инхалатора

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Onbrez Breezhaler 150

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onbrez Breezhaler 150 микрограма прах за инхалации, твърди капсули
Индакатерол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа индакатерол малеат съответстващ на 150 микрограма индакатерол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат (за допълнителна информация вижте листовката) и желатин.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 капсули
30 капсули

Част от съставна опаковка, включваща 2 опаковки (всяка съдържаща 30 капсули и 1 инхалатор).

Част от съставна опаковка, включваща 3 опаковки (всяка съдържаща 30 капсули и 1 инхалатор).

Част от съставна опаковка, включваща 30 опаковки (всяка съдържаща 10 капсули и 1 инхалатор).

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Инхалаторно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

За употреба само с инхалатора, намиращ се в опаковката.
Не поглъщайте капсулите.
Повдигнете тук, за да отворите.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага, и да не се вади от нея до момента преди употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/593/003	60 капсули + 2 инхалатора
EU/1/09/593/004	90 капсули + 3 инхалатора
EU/1/09/593/005	300 капсули + 30 инхалатора

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Onbrez Breezhaler 150

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪТРЕШЕН КАПАК НА КАРТОНЕНАТА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА И
НА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА**

1. ДРУГО

За изображения и информация, свързани с употребата на Onbrez Breezhaler, вижте листовката.

Начална дата

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onbrez Breezhaler 150 микрограма прах за инхалации, твърди капсули
Индакатерол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Само за инхалаторно приложение. Не поглъщайте.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onbrez Breezhaler 300 микрограма прах за инхалации, твърди капсули
Индакатерол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа индакатерол малеат, съответстващ на 300 микрограма индакатерол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат (за допълнителна информация вижте листовката) и желатин.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 капсули + 1 инхалатор
30 капсули + 1 инхалатор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Инхалаторно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

За употреба само с инхалатора, намиращ се в опаковката.
Не поглъщайте капсулите.
Повдигнете тук, за да отворите.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага, и да не се вади от нея до момента преди употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/593/006

10 капсули + 1 инхалатор

EU/1/09/593/007

30 капсули + 1 инхалатор

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Onbrez Breezhaler 300

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onbrez Breezhaler 300 микрограма прах за инхалации, твърди капсули
Индакатерол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа индакатерол малеат, съответстващ на 300 микрограма индакатерол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат (за допълнителна информация вижте листовката) и желатин.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 капсули + 2 инхалатора
90 капсули + 3 инхалатора
300 капсули + 30 инхалатора

Съставна опаковка, включваща 2 опаковки (всяка съдържаща 30 капсули и 1 инхалатор).
Съставна опаковка, включваща 3 опаковки (всяка съдържаща 30 капсули и 1 инхалатор).
Съставна опаковка, включваща 30 опаковки (всяка съдържаща 10 капсули и 1 инхалатор).

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Инхалаторно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

За употреба само с инхалатора, намиращ се в опаковката.
Не поглъщайте капсулите.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага, и да не се вади от нея до момента преди употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/593/008

EU/1/09/593/009

EU/1/09/593/010

60 капсули + 2 инхалатора

90 капсули + 3 инхалатора

300 капсули + 30 инхалатора

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Onbrez Breezhaler 300

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onbrez Breezhaler 300 микрограма прах за инхалации, твърди капсули
Индакатерол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа индакатерол малеат съответстващ на 300 микрограма индакатерол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат (за допълнителна информация вижте листовката) и желатин.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 капсули
30 капсули

Част от съставна опаковка, включваща 2 опаковки (всяка съдържаща 30 капсули и 1 инхалатор).

Част от съставна опаковка, включваща 3 опаковки (всяка съдържаща 30 капсули и 1 инхалатор).

Част от съставна опаковка, включваща 30 опаковки (всяка съдържаща 10 капсули и 1 инхалатор).

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Инхалаторно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

За употреба само с инхалатора, намиращ се в опаковката.
Не поглъщайте капсулите.
Повдигнете тук, за да отворите.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага, и да не се вади от нея до момента преди употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/593/008	60 капсули + 2 инхалатора
EU/1/09/593/009	90 капсули + 3 инхалатора
EU/1/09/593/010	300 капсули + 30 инхалатора

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Onbrez Breezhaler 300

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪТРЕШЕН КАПАК НА КАРТОНЕНАТА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА И
НА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА**

1. ДРУГО

За изображения и информация, свързани с употребата на Onbrez Breezhaler, вижте листовката.

Начална дата

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Onbrez Breezhaler 300 микрограма прах за инхалации, твърди капсули
Индакатерол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Само за инхалаторно приложение. Не поглъщайте.

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Onbrez Breezhaler 150 микрограма прах за инхалации, твърди капсули **Onbrez Breezhaler 300 микрограма прах за инхалации, твърди капсули** Индакатерол малеат (Indacaterol maleate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Onbrez Breezhaler и за какво се използва
2. Преди да използвате Onbrez Breezhaler
3. Как да използвате Onbrez Breezhaler
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Onbrez Breezhaler
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ONBREZ BREEZHALER И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Какво представлява Onbrez Breezhaler

Onbrez Breezhaler съдържа активното вещество индакатерол, което принадлежи към група лекарства, наречени бронходилататори. Когато го инхалирате, то отпуска мускулатурата в стената на малките въздухоносни пътища в белите дробове, подпомага тяхното разширяване и по този начин улеснява вдишването и издишването.

За какво се използва Onbrez Breezhaler

Onbrez Breezhaler се използва при възрастни, които имат затруднения с дишането вследствие на белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ). То им помага да дишат по-лесно и намалява задуха и последствията от ХОББ.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ONBREZ BREEZHALER

Следвайте внимателно всички инструкции на Вашия лекар. Те могат да се различават от общата информация в тази листовка.

Не използвайте Onbrez Breezhaler

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към индакатерол, лактоза или към желатин.
- Ако това се отнася за Вас, **информирайте Вашия лекар, без да приемате Onbrez Breezhaler.** Ако мислите, че може да сте алергични, консултирайте се с Вашия лекар.

Обърнете специално внимание при употребата на Onbrez Breezhaler

- ако имате астма (в този случай не трябва да използвате Onbrez Breezhaler);
- ако имате сърдечни проблеми;
- ако имате епилепсия;
- ако имате проблеми с щитовидната жлеза (тиреотоксикоза);
- ако имате диабет.

Ако някое от горните се отнася за Вас (или ако не сте сигурни), **информирайте Вашия лекар преди употребата на Onbrez Breezhaler.**

Onbrez Breezhaler **не трябва** да се прилага при деца и юноши на възраст под 18 години.

По време на лечението с Onbrez Breezhaler,

- **Спрете приема на лекарството и информирайте незабавно Вашия лекар**, ако почувствате стягане в гърдите, кашлица, свирене на гърдите или задух непосредствено след приема на лекарството. Това може да са признаци на състояние, наречено бронхоспазъм.
- **Информирайте Вашия лекар незабавно**, ако симптомите на ХОББ (задух, свирене в гърдите, кашлица) не се повлияват или се влошат.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

По специално, моля, информирайте Вашия лекар, ако използвате:

- лекарства за затруднения с дишането, които са подобни на Onbrez Breezhaler. Възможно е да получите нежелани реакции;
- лекарства, наречени бета-блокери, които се използват за лечение на високо кръвно налягане или други сърдечни проблеми (като пропранолол) или за очен проблем, наречен глаукома (като тимолол);
- лекарства, които намаляват нивата на калий в кръвта. Включват се:
 - кортикостероиди (напр. преднизолон),
 - диуретици (обезводняващи таблетки), които се използват за лечение на високо кръвно налягане, като хидрохлоротиазид;
 - лекарства за дихателни проблеми като теофилин.

Употреба на Onbrez Breezhaler с храни и напитки

Може да инхалирате Onbrez Breezhaler по всяко време преди или след приема на храна или напитки.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна, или ако кърмите, информирайте Вашия лекар преди употребата на Onbrez Breezhaler. Не трябва да използвате Onbrez Breezhaler, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Onbrez Breezhaler да окаже влияние върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ONBREZ BREEZHALER

Винаги използвайте Onbrez Breezhaler точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко Onbrez Breezhaler да приемате

- Обичайната доза е да се инхалира съдържанието на една капсула всеки ден. Вашият лекар ще Ви каже дали да използвате капсула от 150 микрограма или капсула от 300 микрограма в зависимост от Вашето състояние и отговор към лечението. Не приемайте повече, отколкото Вашият лекар Ви е казал.
- Използвайте Вашия инхалатор по едно и също време всеки ден, ефектът продължава 24 часа. Това означава, че във Вашето тяло винаги ще има достатъчно лекарство, което да Ви помага да дишате по-лесно през деня и през нощта. Също така ще Ви помогне да не забравяте за приема на лекарството.

Как да използвате Onbrez Breezhaler

- В тази опаковка ще намерите инхалатор и капсули (в блистерни ленти), съдържащи лекарство под формата на прах за инхалация. Инхалаторът Onbrez Breezhaler Ви позволява да инхалирате лекарството, съдържащо се в капсулите.
- Използвайте капсулите само с инхалатора в тази опаковка (инхалатор Onbrez Breezhaler). Капсулите трябва да останат в блистера, докато не дойде време да ги използвате.
- Когато започвате нова опаковка, използвайте новия инхалатор Onbrez Breezhaler, намиращ се в опаковката.
- Изхвърлете инхалатора след 30 дни употреба.
- Не поглъщайте капсулите.
- **Моля прочетете инструкциите в края на тази листовка за допълнителна информация относно употребата на инхалатора.**

Ако сте приели повече от необходимата доза Onbrez Breezhaler

Ако сте инхалирали прекалено много Onbrez Breezhaler или ако някой друг е използвал Вашите капсули, информирайте Вашия лекар незабавно или отидете в най-близкото спешно отделение. Покажете опаковката на Onbrez Breezhaler. Може да се нуждаете от медицински грижи.

Ако сте пропуснали да приемете Onbrez Breezhaler

Ако сте забравили да инхалирате една доза, на следващия инхалирайте само една доза в обичайното време. Не инхалирайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

Колко дълго да продължавате лечението с Onbrez Breezhaler

- Продължете Вашето лечение с Onbrez Breezhaler толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.
- ХОББ е хронично заболяване и Вие трябва да използвате Onbrez Breezhaler **всеки ден** а не само когато имате затруднения с дишането или други симптоми на ХОББ.

Ако имате някакви въпроси относно продължителността на лечението с Onbrez Breezhaler, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Onbrez Breezhaler може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Тези нежелани реакции могат да проявят с известна честота, която се определя както следва:

- много чести: засягат повече от 1 пациент на 10
- чести: засягат от 1 до 10 пациенти на 100
- нечести: засягат от 1 до 10 пациенти на 1 000
- редки: засягат от 1 до 10 пациенти на 10 000
- много редки: засягат по-малко от 1 пациент на 10 000
- с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни. Информирайте Вашия лекар незабавно

- ако получите притискаща болка в гърдите или неправилен сърдечен ритъм.
- ако имате високи стойности на кръвната захар (диабет). Ще се чувствате много жадни и гладни (без да наддавате на тегло) и ще отделяте повече урина от обикновено.

Други нежелани реакции могат да включват:

Чести нежелани реакции

- усещане за натиск и болка в областта на бузите или челото (възпаление на синусите)
- хрема
- кашлица
- възпалено гърло
- главоболие
- симптоми, наподобяващи настинка. Може да имате всички или повечето от следните симптоми: възпалено гърло, хрема, запушен нос, кихане, кашляне и главоболие.
- мускулни спазми
- затруднено дишане както при бронхит
- подуване на ръцете, глезените и стъпалата (оток)

Нечести нежелани реакции

- изтръпване или скованост
- гръдна болка

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Някои хора понякога започват да кашлят скоро след инхалиране на лекарството. Кашлицата е обичаен симптом за ХОББ. Ако започнете да кашляте скоро след инхалирането на лекарството, не се тревожете. Проверете Вашия инхалатор, за да видите дали сте инхалирали цялата доза. Ако капсулата е празна, няма за какво да се тревожите. Ако капсулата не е празна, тогава инхалирайте отново според указанията.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ONBREZ BREEZHALER

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера.

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага, и да не се вади от нея до момента преди употреба.

Не използвайте Onbrez Breezhaler, ако забележите, че опаковката е повредена или показва признаци на фалшифициране.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.



6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Onbrez Breezhaler

- Всяка капсула Onbrez Breezhaler от 150 микрограма съдържа 150 микрограма индакатерол като индакатерол малеат. Другите съставки са: лактоза и желатин.
- Всяка капсула Onbrez Breezhaler от 300 микрограма съдържа 300 микрограма индакатерол като индакатерол малеат. Другите съставки са: лактоза и желатин.

Как изглежда Onbrez Breezhaler и какво съдържа опаковката

В тази опаковка ще намерите инхалатор заедно с капсули в блистерни ленти. Капсулите са прозрачни и безцветни и съдържат бял прах.

- Капсулите Onbrez Breezhaler 150 микрограма са прозрачни и безцветни. Те имат **черен** продуктово код “**IDL 150**”, отпечатан над, и **черно** лого на компанията () , отпечатано под **черна** черта.
- Капсулите Onbrez Breezhaler 300 микрограма са прозрачни и безцветни. Те имат **син** продуктово код “**IDL 300**”, отпечатан над, и **синьо** лого на компанията () , отпечатано под **синя** черта.

Предлагат се следните опаковки:

Кутия, съдържаща 10 капсули (блистерни ленти 1x10 капсули) и 1 инхалатор.

Кутия, съдържаща 30 капсули (блистерни ленти 3x10 капсули) и 1 инхалатор.

Съставна опаковка, включваща 2 опаковки (всяка съдържаща 30 капсули и 1 инхалатор).

Съставна опаковка, включваща 3 опаковки (всяка съдържаща 30 капсули и 1 инхалатор).

Съставна опаковка, включваща 30 опаковки (всяка съдържаща 10 капсули и 1 инхалатор).

Не всички видове опаковки и концентрации могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Обединеното кралство

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно одобрение на листовката

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА НА ИНХАЛАТОР ONBREZ BREEZHALER

Моля прочетете следните инструкции внимателно, за да научите как да използвате и да се грижите за Вашия инхалатор Onbrez Breezhaler.

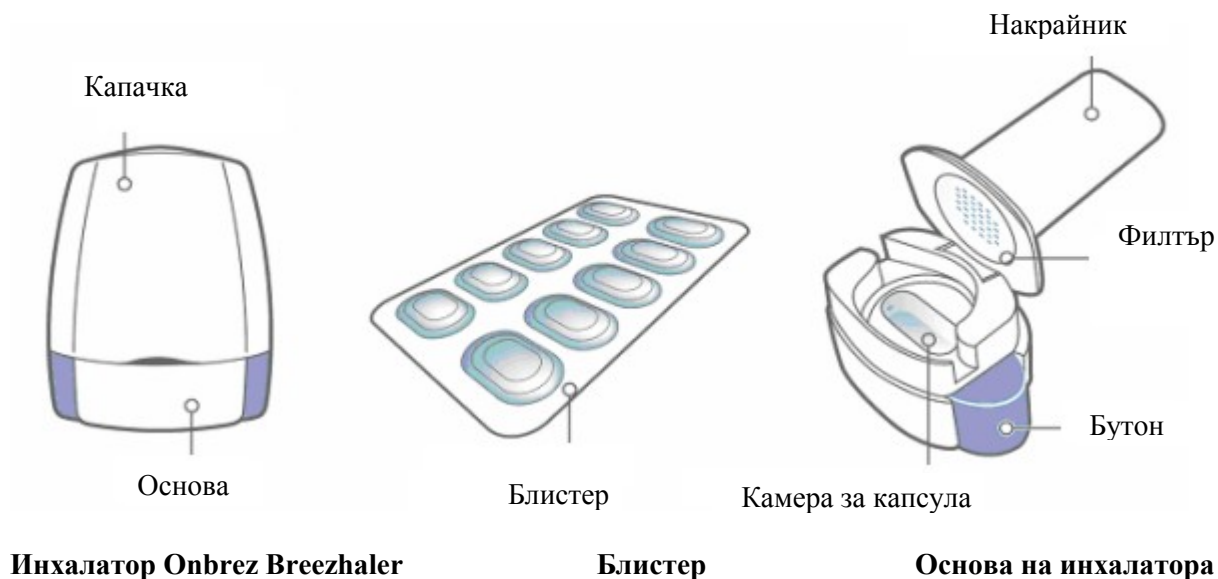
- **Използвайте само инхалатора Onbrez Breezhaler в тази кутия.** Не използвайте капсулите Onbrez Breezhaler с друг инхалатор, нито инхалатора Onbrez Breezhaler за прием на други капсули.
- Когато започнете нова опаковка, използвайте само инхалатора Onbrez Breezhaler в новата опаковка.
- Изхвърлете инхалатора след 30 дни употреба.
- Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарствата и инхалаторите, които вече не са необходими.
- **Не поглъщайте капсулите.** Прахът в капсулите е за инхалиране.

Вашият Onbrez Breezhaler пакет:

Всеки Onbrez Breezhaler пакет съдържа:

- един инхалатор Onbrez Breezhaler
- един или повече блистери, съдържащи капсули Onbrez Breezhaler, които да се използват с инхалатора.

Инхалаторът Onbrez Breezhaler Ви помага да инхалирате лекарството, което се съдържа в капсулите Onbrez Breezhaler.



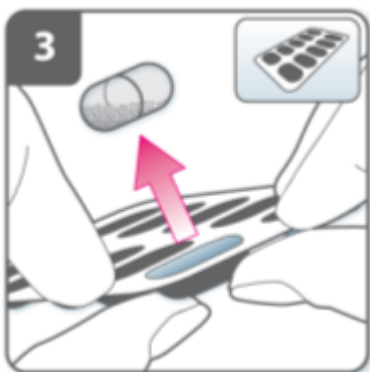
Как да използвате инхалатора



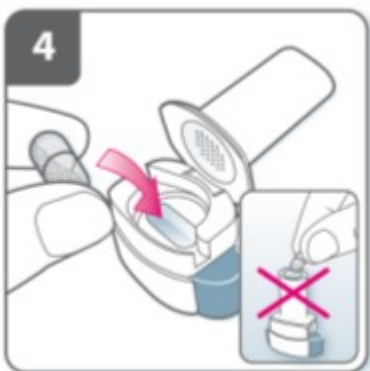
Издърпайте капачката.



Отворете инхалатора:
Задръжте дъното на инхалатора и наклонете накрайника.
По този начин инхалаторът се отваря.



Подгответе капсулата:
Непосредствено преди употреба със сухи ръце
извадете една капсула от блистера.



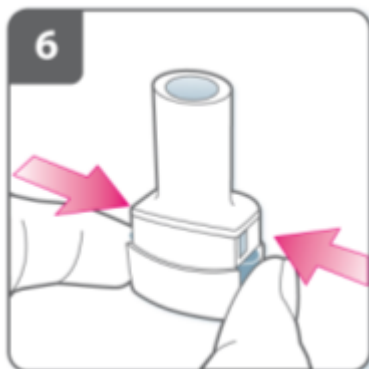
Поставете капсулата:
Поставете капсулата в камерата за капсула на
инхалатора.

**Никога не поставяйте капсулата директно в
накрайника.**



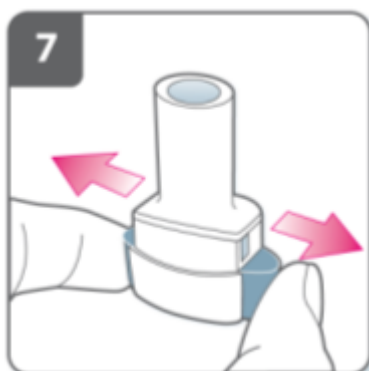
Затворете инхалатора:

Затворете инхалатора, докато не чуete “щракване”.



Продупчете капсулата:

- Задръжте инхалатора в изправено положение с накрайника сочещ нагоре.
- Продупчете капсулата, като натиснете едновременно бутоните, разположени от двете страни. **Направете го само веднъж.**
- При пробиване на капсулата трябва да се чуе “щракване”.



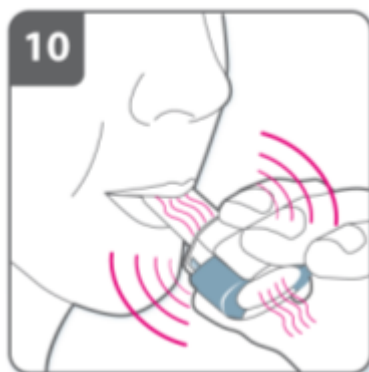
Освободете напълно страничните бутони.



Издишайте:

Преди да поставите накрайника в устата си, издишайте напълно.

Не духайте срещу накрайника.



Инхалирайте лекарството

За да вдишате лекарството дълбоко в белите дробове:

- Дръжте инхалатора, както е показано на снимката. Страничните бутони трябва да сочат ляво и дясно. Не ги натискайте.
- Поставете накрайника в устата си и затворете устните си около него.
- Вдишайте бързо, но постоянно, колкото дълбоко можете.

Забележка:

Като вдишвате през инхалатора, капсулата се завърта в камерата и трябва да чуете бръмчене. Ще усетите сладък вкус при преминаване на лекарството в белите дробове.

Допълнителна информация

Понякога много малки парченца от капсулата могат да преминат през филтъра и да попаднат в устата. Ако това стане, е възможно да усетите тези парченца с езика си. Поглъщането или инхалирането на тези парченца не е вредно. Възможността за разтрошаване на капсулата се повишава, ако капсулата случайно е била пробита повече от веднъж (стъпка 6).

Ако не чувате бръмчене:

Капсулата може да се е заклешила в камерата за капсула. Ако това се случи:

- Отворете инхалатора и внимателно освободете капсулата, като почуквате внимателно дъното на инхалатора. Не натискайте страничните бутони.
- Инхалирайте лекарството отново, като повторите стъпки 8 и 9.



Задръжте дъха си:

След като сте инхалирали лекарството:

- Задръжте дъха си за поне 5-10 секунди или колкото Ви е удобно, докато изваждате инхалатора от устата си.
- След което издишайте.
- Отворете инхалатора, за да видите дали не е останал някакъв прах в капсулата.

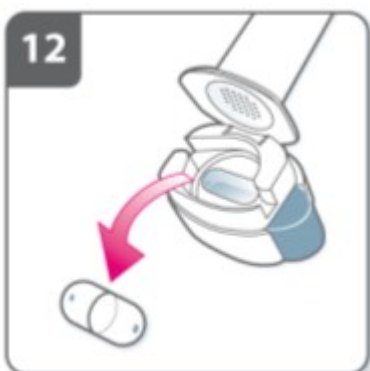
Ако е останал прах в капсулата:

- Затворете инхалатора.
- Повторете стъпки 8, 9, 10 и 11.

Повечето хора са способни да изпразнят капсулата с една или две инхалации.

Допълнителна информация

Понякога е възможно някои хора да се закашлят дълбоко след инхалиране на лекарството. Ако това стане, не се тревожете. Щом капсулата е празна, значи сте приели достатъчно от Вашето лекарство.



След като сте приключили с приема на Вашето лекарство:

- Отворете отново накрайника и отстранете празната капсула, като я изсипете от камерата за капсула. Изхвърлете празната капсула в боклука.
- Затворете инхалатора и поставете капачката.

Не съхранявайте капсули в инхалатора Onbrez Breezhaler.



Отбележете в таблицата за отбелязване на приема на дневната доза:

От вътрешната страна на кутията има таблица за отбелязване на приема на дневната доза. Поставете отметка в квадратчето с днешната дата, която да Ви напомня кога трябва да приемете следващата доза.

ЗАПОМНЕТЕ:

- **Не поглъщайте капсулите Onbrez Breezhaler.**
- **Използвайте само инхалатора Onbrez Breezhaler, съдържащ се в тази опаковка.**
- Капсулите Onbrez Breezhaler трябва винаги да се съхраняват в блистера и да се вземат непосредствено преди употреба.
- Никога не поставяйте капсулата Onbrez Breezhaler директно в накрайника на инхалатора Onbrez Breezhaler.
- Не натискайте страничните бутони повече от веднъж.
- Никога не духайте срещу накрайника на инхалатора Onbrez Breezhaler.
- Винаги освобождавайте страничните бутоните преди инхалация.
- Никога не изплаквайте инхалатора Onbrez Breezhaler с вода. Пазете го сух. Вижте “Как да почистите Вашия инхалатор”.
- Никога не дръжте инхалатора Onbrez Breezhaler отделно.
- Винаги ползвайте нов инхалатор Onbrez Breezhaler от Вашия нов лекарствен пакет Onbrez Breezhaler. Изхвърлете инхалатора след 30 дни употреба.
- Не съхранявайте капсулите в инхалатора Onbrez Breezhaler.
- Винаги дръжте инхалатора Onbrez Breezhaler и капсулите Onbrez Breezhaler на сухо място.

Как да почистите Вашия инхалатор

Почиствайте Вашия инхалатор веднъж седмично.

- Избършете накрайника отвън и отвътре с чиста, суха, немъхеста кърпа, за да отстраните останалия прах.
- Не изплаквайте Вашия инхалатор с вода. Дръжте го сух.
- Не дръжте инхалатора отделно.