

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onbrez Breezhaler 150 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene indacaterolo maleato equivalente a 150 microgrammi di indacaterolo.

La dose di indacaterolo maleato rilasciata dal boccaglio dell'inalatore è equivalente a 120 microgrammi di indacaterolo.


Eccipiente con effetti noti

Ciascuna capsula contiene 24,8 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, capsula rigida

Capsule trasparenti (incolori) contenenti una polvere bianca, con "IDL 150" stampato in nero sopra una banda nera e il logo aziendale () stampato in nero sotto la banda nera.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Onbrez Breezhaler è indicato come terapia broncodilatatrice di mantenimento nell'ostruzione del flusso aereo in pazienti adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è l'inalazione del contenuto di una capsula da 150 microgrammi una volta al giorno, utilizzando l'inalatore Onbrez Breezhaler. La dose deve essere aumentata solo su consiglio medico.

L'inalazione del contenuto di una capsula da 300 microgrammi una volta al giorno, utilizzando l'inalatore Onbrez Breezhaler, ha dimostrato di fornire ulteriore beneficio clinico per quanto riguarda la dispnea, in particolare nei pazienti con BPCO grave. La dose massima è 300 microgrammi una volta al giorno.

Onbrez Breezhaler deve essere somministrato ogni giorno, alla stessa ora.

Se una dose viene dimenticata, la dose successiva deve essere presa all'ora solita del giorno seguente.

Popolazioni speciali

Anziani

La concentrazione plasmatica massima e l'esposizione sistemica complessiva aumentano con l'età, ma non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Insufficienza epatica

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata. Non sono disponibili dati sull'uso di Onbrez Breezhaler nei pazienti con insufficienza epatica grave.

Insufficienza renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Onbrez Breezhaler nella popolazione pediatrica (sotto i 18 anni).

Modo di somministrazione

Esclusivamente per uso inalatorio. Le capsule di Onbrez Breezhaler non devono essere ingerite.

Le capsule devono essere rimosse dal blister solo immediatamente prima dell'uso.

Le capsule devono essere somministrate utilizzando esclusivamente l'inalatore Onbrez Breezhaler (vedere paragrafo 6.6). Deve essere usato l'inalatore Onbrez Breezhaler fornito con ogni nuova confezione.

I pazienti devono essere istruiti su come assumere il prodotto correttamente. Ai pazienti che non mostrano un miglioramento della respirazione deve essere chiesto se ingeriscano il medicinale piuttosto che inalarlo.

Per le istruzioni sull'uso del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Asma

Onbrez Breezhaler è un agonista beta₂-adrenergico a lunga durata d'azione, che è indicato solo per il trattamento della BPCO e non deve essere usato nell'asma per la mancanza di dati sull'esito a lungo termine nell'asma.

Gli agonisti beta₂-adrenergici a lunga durata d'azione possono aumentare il rischio di eventi avversi gravi correlati all'asma, inclusi i decessi correlati all'asma, quando usati per il trattamento dell'asma.

Ipersensibilità

Dopo la somministrazione di Onbrez Breezhaler sono state segnalate reazioni di ipersensibilità immediata. Se si verificano segni che suggeriscono reazioni allergiche (in particolare, difficoltà a respirare o deglutire, gonfiore della lingua, delle labbra e del viso, orticaria, eruzione cutanea), Onbrez Breezhaler deve essere sospeso immediatamente e deve essere istituita una terapia alternativa.

Broncospasmo paradossale

Come per altre terapie inalatorie, la somministrazione di Onbrez Breezhaler può provocare broncospasmo paradossale, che può mettere a rischio la vita. Se si verifica broncospasmo paradossale, Onbrez Breezhaler deve essere sospeso immediatamente e deve essere istituita una terapia alternativa.

Peggioramento della malattia

Onbrez Breezhaler non è indicato nel trattamento di episodi acuti di broncospasmo, vale a dire come farmaco di emergenza. Nel caso di un peggioramento della BPCO durante il trattamento con Onbrez Breezhaler è necessaria una rivalutazione del paziente e del regime terapeutico per la BPCO. Un aumento della dose giornaliera di Onbrez Breezhaler oltre la dose massima di 300 microgrammi non è appropriato.

Effetti sistemici

Sebbene dopo la somministrazione di Onbrez Breezhaler alle dosi raccomandate solitamente non si osservino effetti clinicamente rilevanti sul sistema cardiovascolare, come per altri agonisti beta₂-adrenergici indacaterolo deve essere utilizzato con cautela in pazienti con disturbi cardiovascolari (coronaropatia, infarto miocardico acuto, aritmie cardiache, ipertensione), in pazienti con disturbi convulsivi o tireotossicosi e in pazienti che rispondono in modo insolito agli agonisti beta₂-adrenergici.

Effetti cardiovascolari

Come altri agonisti beta₂-adrenergici, l'indacaterolo può produrre in alcuni pazienti un effetto cardiovascolare clinicamente significativo, come evidenziato da incrementi di frequenza cardiaca, pressione arteriosa e/o altri sintomi. Qualora questi effetti si verificano, può essere necessario interrompere il trattamento. È stato inoltre riportato che gli agonisti beta-adrenergici inducono modifiche elettrocardiografiche, come appiattimento dell'onda T, prolungamento dell'intervallo QT e depressione del segmento ST, sebbene il significato clinico di queste osservazioni non sia noto. Pertanto, gli agonisti beta₂-adrenergici a lunga durata d'azione (LABA) o i prodotti contenenti LABA come Onbrez Breezhaler devono essere usati con cautela nei pazienti con noto o sospetto prolungamento dell'intervallo QT o trattati con medicinali che alterano l'intervallo QT.

Ipokaliemia

In alcuni pazienti, gli agonisti beta₂-adrenergici possono indurre una significativa ipokaliemia, che potenzialmente può provocare effetti cardiovascolari avversi. La diminuzione del potassio sierico è solitamente transitoria e non richiede integrazione. Nei pazienti con BPCO grave, l'ipokaliemia può essere potenziata da ipossia e da trattamenti concomitanti che possono aumentare la suscettibilità alle aritmie cardiache (vedere paragrafo 4.5).

Iperglicemia

L'inalazione di dosi elevate di agonisti beta₂-adrenergici può provocare un aumento del glucosio plasmatico. Nei pazienti diabetici il glucosio plasmatico deve essere controllato più attentamente all'inizio del trattamento con Onbrez Breezhaler.

Durante gli studi clinici, modifiche clinicamente rilevanti del glucosio plasmatico sono state generalmente più frequenti dell'1-2% con Onbrez Breezhaler alle dosi raccomandate rispetto al placebo. Onbrez Breezhaler non è stato studiato in pazienti con diabete mellito non ben controllato.

Eccipienti

Le capsule contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Medicinali simpaticomimetici

La somministrazione concomitante di altri medicinali simpaticomimetici (da soli o come parte di una terapia di associazione) può potenziare le reazioni avverse a Onbrez Breezhaler.

Onbrez Breezhaler non deve essere utilizzato insieme ad altri agonisti beta₂-adrenergici a lunga durata d'azione o medicinali contenenti agonisti beta₂-adrenergici a lunga durata d'azione.

Trattamento ipokaliemico

Il trattamento ipokaliemico concomitante con derivati delle metilxantine, steroidi o diuretici non risparmiatori di potassio può potenziare il possibile effetto ipokaliemico degli agonisti beta₂-adrenergici; si richiede pertanto cautela (vedere paragrafo 4.4).

Bloccanti beta adrenergici

I bloccanti beta adrenergici e gli agonisti beta₂-adrenergici possono indebolire o antagonizzare reciprocamente il loro effetto quando somministrati contemporaneamente. L'indacaterolo non deve quindi essere somministrato insieme a bloccanti beta adrenergici (compresi i colliri) a meno che il loro uso non sia strettamente necessario. Laddove richiesto devono essere preferiti bloccanti beta adrenergici cardioselettivi, da somministrarsi sempre con cautela.

Interazioni metaboliche e con i trasportatori

L'inibizione dei principali responsabili della clearance dell'indacaterolo, CYP3A4 e glicoproteina P (P-gp), aumenta l'esposizione sistemica dell'indacaterolo fino a due volte. L'entità dell'aumentata esposizione a seguito delle interazioni non desta alcun timore sulla sicurezza, in base all'esperienza sulla sicurezza del trattamento con Onbrez Breezhaler negli studi clinici fino ad un anno a dosi fino a due volte la dose terapeutica massima raccomandata.

L'indacaterolo non ha mostrato interazioni in caso di somministrazione concomitante con altri medicinali. Studi *in vitro* hanno evidenziato che, ai livelli di esposizione sistemica raggiunti nella pratica clinica, il potenziale dell'indacaterolo di causare interazioni metaboliche con altri medicinali è trascurabile.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di indacaterolo in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva ad esposizioni clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3). Come altri agonisti beta₂-adrenergici, l'indacaterolo può inibire il travaglio a causa dell'effetto rilassante sulla muscolatura liscia uterina. Durante la gravidanza Onbrez Breezhaler deve essere utilizzato solo se i benefici attesi superano i potenziali rischi.

Allattamento

Non è noto se indacaterolo/metaboliti siano escreti nel latte umano. Dati farmacocinetici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di indacaterolo/metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Onbrez Breezhaler, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Nei ratti è stata osservata una diminuzione del tasso di gravidanza. Si considera tuttavia improbabile che l'indacaterolo influenzi la capacità riproduttiva o la fertilità degli esseri umani a seguito dell'inalazione della dose massima raccomandata (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Onbrez Breezhaler non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Alle dosi raccomandate, le reazioni avverse più comuni sono state nasofaringite (14,3%), infezioni del tratto respiratorio superiore (14,2%), tosse (8,2%), cefalea (3,7%) e spasmi muscolari (3,5%). Nella grande maggioranza sono risultate di entità lieve o moderata e sono diventate meno frequenti con il proseguire del trattamento.

Alle dosi raccomandate, il profilo delle reazioni avverse di Onbrez Breezhaler nei pazienti affetti da BPCO mostra effetti sistemici della stimolazione beta₂-adrenergica clinicamente non significativi. Le variazioni medie della frequenza cardiaca sono state inferiori a un battito per minuto e la tachicardia è risultata infrequente ed è stata segnalata con la stessa frequenza del trattamento con placebo. Non si sono riscontrati prolungamenti significativi del QT_cF rispetto al placebo. La frequenza di intervalli QT_cF rilevanti [>450 ms (uomini) e >470 ms (donne)] e le segnalazioni di ipokaliemia sono risultati simili al placebo. La media delle variazioni massime di glucosio ematico è risultata simile per Onbrez Breezhaler e il placebo.

Riassunto tabellare delle reazioni avverse

Il programma di sviluppo clinico di fase III di Onbrez Breezhaler ha coinvolto pazienti con una diagnosi clinica di BPCO da moderata a grave. Sono stati esposti a indacaterolo 4.764 pazienti, fino ad un anno e a dosi fino a due volte la dose massima raccomandata. Di questi pazienti, 2.611 sono stati trattati con 150 microgrammi una volta al giorno e 1.157 sono stati trattati con 300 microgrammi una volta al giorno. Circa il 41% dei pazienti era affetto da BPCO grave. L'età media dei pazienti era di 64 anni, con il 48% dei pazienti di 65 anni o oltre e la maggioranza (80%) di razza caucasica.

Le reazioni avverse riportate nella Tabella 1 sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi nella banca dati di sicurezza nella BPCO. All'interno di ciascuna classe, le reazioni avverse sono riportate in ordine di frequenza decrescente, secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Reazioni avverse

Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	
Infezione del tratto respiratorio superiore	Comune
Nasofaringite	Comune
Sinusite	Comune
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità ¹	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Diabete mellito e iperglicemia	Non comune
Patologie del sistema nervoso	
Cefalea	Comune
Vertigini	Comune
Parestesia	Non comune
Patologie cardiache	
Cardiopatía ischemica	Non comune
Fibrillazione atriale	Non comune
Palpitazioni	Non comune
Tachicardia	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Tosse	Comune
Dolore orofaringeo con irritazione della gola	Comune
Rinorrea	Comune
Broncospasmo paradosso	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Prurito/orticaria	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Spasmo muscolare	Comune
Mialgia	Non comune
Dolore muscoloscheletrico	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Dolore toracico	Comune
Edema periferico	Comune

¹ Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio, sono state ricevute segnalazioni di ipersensibilità associata all'uso di Onbrez Breezhaler. Si tratta di segnalazioni spontanee da una popolazione di dimensione incerta e pertanto non è sempre possibile stimare in modo attendibile la frequenza o stabilire un rapporto causale con l'esposizione al medicinale. La frequenza è stata pertanto calcolata in base all'esperienza degli studi clinici.

Il profilo di sicurezza di Onbrez Breezhaler alla dose di 600 microgrammi una volta al giorno è risultato complessivamente simile a quello delle dosi raccomandate. Un'ulteriore reazione avversa è stata il tremore (comune).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Negli studi clinici di fase III, durante le visite cliniche il personale sanitario ha osservato che in media il 17-20% dei pazienti hanno manifestato una tosse sporadica, che si è verificata di solito entro 15 secondi dall'inalazione ed è durata tipicamente 5 secondi (circa 10 secondi nei correnti fumatori). E' stata osservata con maggiore frequenza in pazienti di sesso femminile rispetto ai maschi e nei correnti fumatori rispetto agli ex-fumatori. Alle dosi raccomandate, la tosse manifestata dopo l'inalazione non ha indotto alcun paziente ad abbandonare gli studi (la tosse è un sintomo della BPCO e solo l'8,2% dei pazienti ha riportato la tosse come evento avverso). Non c'è alcuna evidenza che la tosse manifestata dopo l'inalazione sia associata a broncospasmo, riacutizzazioni, peggioramento della malattia o perdita di efficacia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nei pazienti con BPCO, dosi singole di 10 volte la dose terapeutica massima raccomandata sono state associate ad un aumento moderato della frequenza cardiaca, della pressione sistolica e dell'intervallo QTc.

Un sovradosaggio di indacaterolo può verosimilmente condurre a effetti esagerati tipici degli stimolanti beta₂-adrenergici, come tachicardia, tremore, palpitazioni, cefalea, nausea, vomito, sonnolenza, aritmie ventricolari, acidosi metabolica, ipokaliemia e iperglicemia.

E' indicato un trattamento sintomatico di supporto. Nei casi gravi, il paziente deve essere ricoverato. Si può considerare l'uso di beta bloccanti cardioselettivi, ma solo sotto la supervisione di un medico e con estrema cautela poichè l'uso di bloccanti beta-adrenergici può provocare broncospasmo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, agonisti selettivi del recettore adrenergico beta-2, codice ATC: R03AC18.

Meccanismo d'azione

Gli effetti farmacologici degli agonisti dei beta₂-adrenocettori sono almeno in parte attribuibili alla stimolazione dell'adenil ciclasi intracellulare, l'enzima che catalizza la conversione dell'adenosin trifosfato (ATP) in 3', 5'-adenosin monofosfato ciclico (monofosfato ciclico). Gli aumentati livelli di AMP ciclico causano il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che l'indacaterolo, un agonista beta₂-adrenergico a lunga durata d'azione, ha un'attività agonista 24 volte superiore verso i recettori beta₂ rispetto ai recettori beta₁ e 20 volte superiore rispetto a quella verso i recettori beta₃.

Quando inalato, l'indacaterolo agisce localmente nei polmoni come broncodilatatore. L'indacaterolo è un agonista parziale del recettore beta₂-adrenergico umano, con una potenza nanomolare. Nel bronco umano isolato, l'indacaterolo ha una rapida efficacia d'azione e una lunga durata.

Sebbene i recettori beta₂ siano i recettori adrenergici predominanti nella muscolatura liscia bronchiale e i recettori beta₁ adrenergici siano i recettori predominanti nel cuore umano, ci sono recettori beta₂

adrenergici anche nel cuore umano, pari al 10-50% del totale dei recettori adrenergici. La funzione precisa dei recettori beta₂ adrenergici nel cuore non è nota, ma la loro presenza solleva la possibilità che gli agonisti beta₂-adrenergici altamente selettivi possano anche avere effetti cardiaci.

Effetti farmacodinamici

Onbrez Breezhaler, somministrato una volta al giorno alle dosi di 150 e 300 microgrammi, ha costantemente prodotto un miglioramento significativo della funzione polmonare (misurata come volume espiratorio forzato in un secondo, FEV₁) nelle 24 ore in un certo numero di studi clinici di farmacodinamica e di efficacia. Si è riscontrato un rapido inizio di azione, entro 5 minuti dall'inalazione, con un aumento di FEV₁ di 110-160 ml rispetto al basale, paragonabile all'effetto dell'agonista beta₂ a rapida durata d'azione salbutamolo 200 microgrammi e più rapido in modo statisticamente significativo rispetto a salmeterolo/fluticasone 50/500 microgrammi. Allo stato stazionario, i miglioramenti di picco medi di FEV₁ sono stati di 250-330 ml rispetto al basale.

L'effetto broncodilatatore non dipende dal momento della somministrazione, mattina o sera.

È stato dimostrato che, rispetto al placebo, Onbrez Breezhaler riduce l'iperinsufflazione polmonare, con conseguente aumento della capacità respiratoria durante l'esercizio e a riposo.

Effetti sull'elettrofisiologia cardiaca

Uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo e verso un farmaco attivo (moxifloxacina), della durata di 2 settimane, in 404 volontari sani ha dimostrato un prolungamento medio massimo (intervallo di confidenza al 90%) dell'intervallo QTcF (in millisecondi) di 2,66 (0,55, 4,77) 2,98 (1,02, 4,93) e 3,34 (0,86, 5,82) dopo dosi multiple di 150 microgrammi, 300 microgrammi e 600 microgrammi, rispettivamente. Nell'intervallo di dosi considerato non c'è stata evidenza di una correlazione tra la concentrazione e il valore delta QTc.

Come dimostrato in uno studio di fase III condotto su 605 pazienti, in doppio cieco, controllato verso placebo, non ci sono state differenze clinicamente significative nello sviluppo di eventi aritmici tra i pazienti trattati con Onbrez Breezhaler alle dosi raccomandate e i pazienti trattati con placebo o tiotropio, controllati per 24 ore, al basale e fino a 3 volte durante il periodo di trattamento di 26 settimane.

Efficacia e sicurezza cliniche

Il programma di sviluppo clinico ha compreso uno studio clinico randomizzato della durata di 12 settimane, due studi clinici randomizzati della durata di 6 mesi (uno dei quali esteso ad un anno per valutare la sicurezza e la tollerabilità) ed uno studio controllato randomizzato di un anno in pazienti con diagnosi clinica di BPCO. Questi studi prevedevano la misurazione della funzionalità polmonare e di indicatori delle condizioni di salute come dispnea, riacutizzazioni e qualità della vita in relazione allo stato di salute.

Funzionalità polmonare

Onbrez Breezhaler, somministrato una volta al giorno alle dosi di 150 microgrammi e 300 microgrammi, ha condotto a miglioramenti clinicamente significativi della funzionalità polmonare. All'*end-point* primario della settimana 12 (valori medi di FEV₁ nelle 24 ore), la dose da 150 microgrammi ha mostrato un aumento di 130-180 ml rispetto al placebo (p<0,001) e un aumento di 60 ml rispetto a salmeterolo 50 microgrammi due volte al giorno (p<0,001). La dose da 300 microgrammi ha portato ad un aumento di 170-180 ml rispetto al placebo (p<0,001) e un aumento di 100 ml rispetto a formoterolo 12 microgrammi due volte al giorno (p<0,001). Entrambe le dosi hanno mostrato un aumento di 40-50 ml rispetto a tiotropio 18 microgrammi una volta al giorno, in uno studio in aperto (150 microgrammi, p=0,004; 300 microgrammi, p=0,01). L'effetto broncodilatatore di Onbrez Breezhaler nelle 24 ore è stato mantenuto dalla prima somministrazione per tutto il periodo di trattamento di un anno, senza alcuna evidenza di perdita di efficacia (tachifilassi).

Benefici sintomatici

Entrambe le dosi hanno dimostrato rispetto al placebo miglioramenti statisticamente significativi nell'alleviare i sintomi per quanto riguarda la dispnea e lo stato di salute (valutati rispettivamente attraverso l'indice di dispnea transitorio [TDI] e il *St. George's Respiratory Questionnaire* [SGRQ]). La magnitudo della risposta è stata generalmente superiore a quella osservata per i confronti attivi (Tabella 2). I pazienti trattati con Onbrez Breezhaler hanno inoltre richiesto significativamente meno farmaci al bisogno; hanno avuto più giorni in cui i farmaci al bisogno non sono stati necessari rispetto al placebo e hanno avuto una percentuale significativamente migliore di giorni senza sintomi diurni.

Un'analisi raggruppata di efficacia lungo 6 mesi di trattamento ha dimostrato che il tasso di esacerbazioni della BPCO era statisticamente significativamente inferiore rispetto al placebo. Il confronto del trattamento rispetto a placebo ha mostrato un rapporto dei tassi di riacutizzazione di 0,68 (95% CI [0,47, 0,98]; p 0,036) e 0,74 (95% CI [0,56, 0,96]; p 0,026) per 150 microgrammi e 300 microgrammi, rispettivamente.

L'esperienza nel trattamento degli individui di discendenza africana è limitata.

Tabella 2 Benefici sintomatici dopo 6 mesi di trattamento

Trattamento Dose (microgrammi)	Indacaterolo 150 una volta al giorno	Indacaterolo 300 una volta al giorno	Tiotropio 18 una volta al giorno	Salmeterolo 50 due volte al giorno	Formoterolo o 12 una volta al giorno	Placebo
Percentuale di pazienti che hanno raggiunto una MCID nel TDI†	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Percentuale di pazienti che hanno raggiunto una MCID nel SGRQ†	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Riduzione di spruzzi/giorno di farmaci al bisogno vs. basale	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Percentuale di giorni senza utilizzo di farmaci al bisogno	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/e	42 ^a 42 ^b

Disegno dello studio con ^a: indacaterolo 150 microgrammi, salmeterolo e placebo; ^b: indacaterolo 150 e 300 microgrammi, tiotropio e placebo; ^c: indacaterolo 300 microgrammi, formoterolo e placebo
† MCID = differenza minima clinicamente importante (≥ 1 punto di variazione nel TDI, ≥ 4 punti di variazione nel SGRQ)

n/e= non esaminato a sei mesi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Onbrez Breezhaler in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'indacaterolo è una molecola chirale con configurazione R.

I dati di farmacocinetica sono stati ottenuti da numerosi studi clinici, condotti su volontari sani e pazienti con BPCO.

Assorbimento

Il tempo mediano per il raggiungimento delle concentrazioni seriche di picco di indacaterolo è stato di circa 15 minuti dopo l'inalazione di una dose singola o di dosi ripetute. L'esposizione sistemica all'indacaterolo è aumentata in modo proporzionale con l'aumentare della dose (da 150 microgrammi a 600 microgrammi). La biodisponibilità assoluta dell'indacaterolo dopo inalazione di una dose è stata in media del 43%-45%. L'esposizione sistemica è il risultato dell'insieme dell'assorbimento polmonare e gastrointestinale; circa il 75% dell'esposizione sistemica deriva dall'assorbimento polmonare e circa il 25% dall'assorbimento gastrointestinale.

Le concentrazioni seriche di indacaterolo sono aumentate con somministrazioni ripetute una volta al giorno. Lo stato stazionario è stato raggiunto entro 12-14 giorni. Il tasso di accumulo medio dell'indacaterolo, cioè l'AUC nell'intervallo di 24 ore tra le dosi al giorno 14 rispetto al giorno 1, è risultato essere compreso tra 2,9 e 3,5 con l'inalazione una volta al giorno di dosi tra 150 microgrammi e 600 microgrammi

Distribuzione

Dopo infusione endovenosa, il volume di distribuzione dell'indacaterolo durante la fase terminale di eliminazione è stato di 2557 litri, indice di un'estesa distribuzione. Il legame *in vitro* al siero umano ed alle proteine plasmatiche è stato rispettivamente 94,1-95,3% e 95,1-96,2%.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale di indacaterolo marcato in uno studio ADME (assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione) nell'uomo, il principale componente nel siero è risultato essere l'indacaterolo immodificato, pari a circa un terzo dell'AUC totale del farmaco nelle 24 ore. Nel siero il principale metabolita è risultato essere un derivato idrossilato. Ulteriori metaboliti di rilievo sono risultati gli O-glucuronidi fenolici dell'indacaterolo e l'indacaterolo idrossilato. Sono stati inoltre identificati un diastereoisomero del derivato idrossilato, un N-glucuronide dell'indacaterolo e prodotti C- ed N-dealchilati.

Prove *in vitro* hanno indicato che l'UGT1A1 è la sola isoforma UGT che ha metabolizzato l'indacaterolo a O-glucuronide fenolico. I metaboliti ossidativi sono stati trovati dopo incubazione con CYP1A1, CYP2D6, e CYP3A4 ricombinanti. Si è concluso che il CYP3A4 è il principale isoenzima responsabile dell'idrossilazione dell'indacaterolo. Ulteriori prove *in vitro* hanno indicato che l'indacaterolo è un substrato a bassa affinità per la pompa di efflusso P-gp.

Eliminazione

Negli studi clinici che prevedevano la raccolta delle urine, l'ammontare di indacaterolo escreto immodificato attraverso le urine era generalmente inferiore al 2% della dose. La clearance renale dell'indacaterolo è stata in media compresa tra 0,46 e 1,20 litri/ora. Nel confronto con la clearance sierica di 23,3 litri/ora è evidente che la clearance renale svolge un ruolo minore (dal 2% al 5% circa della clearance sistemica) nell'eliminazione dell'indacaterolo disponibile a livello sistemico.

In uno studio di ADME nell'uomo, nel quale l'indacaterolo è stato somministrato oralmente, l'eliminazione fecale è risultata preponderante rispetto all'eliminazione urinaria. L'indacaterolo è stato eliminato nelle feci principalmente come sostanza immodificata (54% della dose) e, in misura minore, come metabolita idrossilato (23% della dose). Il bilancio di massa era completo con $\geq 90\%$ della dose rilevato negli escreti.

Le concentrazioni sieriche di indacaterolo decrescono in modo multifasico, con un'emivita terminale media che varia da 45,5 a 126 ore. L'emivita effettiva, calcolata in base all'accumulo di indacaterolo dopo dosi ripetute, è risultata essere compresa tra 40 e 52 ore ed è congruente con il tempo osservato per il raggiungimento dello stato stazionario, di circa 12-14 giorni.

Popolazioni speciali

Un'analisi farmacocinetica di popolazione ha dimostrato che l'età (adulti sino a 88 anni), il sesso, il peso (32-168 kg) o la razza non hanno effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica dell'indacaterolo. In questa popolazione non è stata evidenziata alcuna differenza tra sottogruppi etnici.

I pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata non hanno mostrato modifiche di rilievo nella C_{max} o nell'AUC dell'indacaterolo e il legame alle proteine non è risultato diverso tra i soggetti con insufficienza epatica lieve e moderata e i soggetti sani di controllo. Non sono stati effettuati studi in soggetti con insufficienza epatica grave.

A seguito dello scarso contributo dell'eliminazione renale al processo complessivo di eliminazione, non è stato condotto alcun studio nei soggetti con insufficienza renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti sul sistema cardiovascolare attribuibili alla proprietà beta₂-agonista dell'indacaterolo comprendono tachicardia, aritmie e lesioni miocardiche nei cani. Nei roditori è stata osservata una lieve irritazione della cavità nasale e della laringe. Tutti questi effetti sono occorsi ad esposizioni sufficientemente superiori a quelle previste nell'uomo.

Sebbene in uno studio di fertilità nel ratto l'indacaterolo non abbia influenzato l'attività riproduttiva generale, in uno studio peri- e post-sviluppo nel ratto si è osservata una diminuzione delle gravidanze nei cuccioli F₁ ad una esposizione 14 volte superiore rispetto all'uomo trattato con Onbrez Breezhaler. L'indacaterolo non è risultato embriotossico o teratogeno nei ratti o nei conigli.

Gli studi di genotossicità non hanno rivelato alcun potenziale mutageno o clastogenico. La carcinogenicità è stata valutata in uno studio di due anni nel ratto e in uno studio di sei mesi nel topo transgenico. L'aumentata incidenza di leiomioma ovarico benigno e di iperplasia focale della muscolatura liscia dell'ovaio delle ratte è coerente con risultati simili riportati per altri agonisti beta₂-adrenergici. Non è stata evidenziata carcinogenicità nei topi. In questi studi, le esposizioni sistemiche (AUC) nei ratti e nei topi ai livelli in cui non si è osservato alcun evento avverso sono state rispettivamente almeno 7 e 49 volte più elevate rispetto all'uomo trattato con 300 microgrammi di indacaterolo una volta al giorno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Lattosio monoidrato

Involucro della capsula

Gelatina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nel blister per proteggere il medicinale dall'umidità e estrarre le capsule solo immediatamente prima dell'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Onbrez Breezhaler è un dispositivo per l'inalazione di dosi singole. Il corpo e il cappuccio dell'inalatore sono costituiti da acrilonitrile-butadiene-stirene, i pulsanti sono costituiti da metil metacrilato-acrilonitrile-butadiene-stirene. Gli aghi e gli ugelli sono di acciaio inossidabile.

Blister PA/Alu/PVC - Alu contenente 10 capsule rigide.

Astuccio contenente 10 capsule e un inalatore Onbrez Breezhaler.

Astuccio contenente 30 capsule e un inalatore Onbrez Breezhaler.

Confezione multipla costituita da 2 astucci (contenenti ciascuno 30 capsule e 1 inalatore).

Confezione multipla costituita da 3 astucci (contenenti ciascuno 30 capsule e 1 inalatore).

Confezione multipla costituita da 30 astucci (contenenti ciascuno 10 capsule e 1 inalatore).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ciascun inalatore deve essere eliminato dopo l'utilizzo di tutte le capsule.

Istruzioni per la manipolazione e l'uso

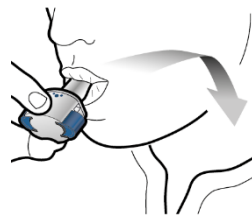
Leggere completamente le **istruzioni per l'uso** prima di utilizzare Onbrez Breezhaler.



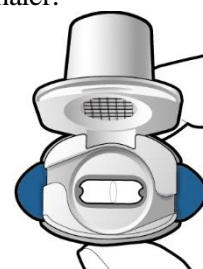
Inserire



Forare e rilasciare



Inalare profondamente



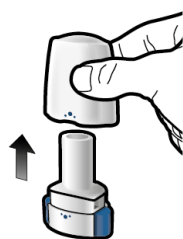
Controllare che la capsula sia vuota

1

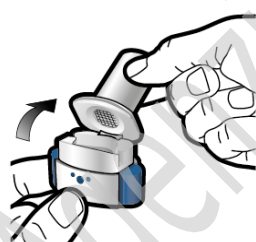
2

3

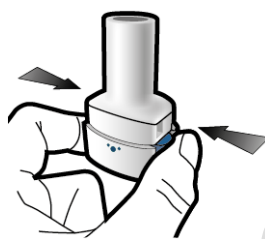
Verifica



Fase 1a:
Togliere il cappuccio



Fase 1b:
Aprire l'inalatore



Fase 2a:
Forare la capsula una sola volta
Tenere l'inalatore in posizione verticale. Forare la capsula premendo con decisione entrambi i pulsanti laterali contemporaneamente. Quando la capsula viene forata, si deve sentire un rumore. Forare la capsula una sola volta.



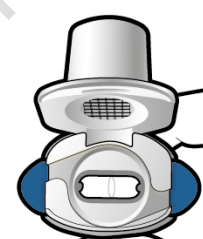
Fase 2b:
Rilasciare i pulsanti laterali



Fase 3a:
Espirare completamente
Non soffiare nel boccaglio.



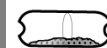
Fase 3b:
Inalare profondamente il medicinale
Tenere l'inalatore come mostrato nella figura. Portare il boccaglio alla bocca e chiudere fermamente le labbra attorno al boccaglio. Non premere i pulsanti laterali.



Verificare che la capsula sia vuota
Aprire l'inalatore per vedere se è rimasta polvere nella capsula.

Se è rimasta polvere nella capsula:

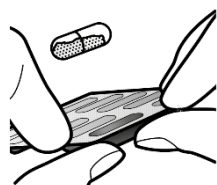
- chiudere l'inalatore;
- ripetere le fasi da 3a a 3c



Con polvere



Vuota



Fase 1c:

Estrarre la capsula

Estrarre una capsula dal blister.

Non ingerire la capsula.

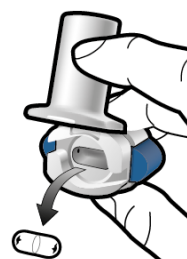
Inspirare il più rapidamente e profondamente possibile. Durante l'inalazione si sentirà un ronzio. Quando si inala si può percepire il sapore del medicinale



Fase 3c:

Trattenere il respiro

Trattenere il respiro fino a 5 secondi.



Estrarre la capsula vuota

Gettare la capsula vuota nei rifiuti domestici.

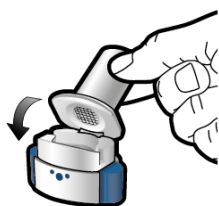
Chiudere l'inalatore e rimettere il cappuccio.



Fase 1d:

Inserire la capsula

Non inserire mai la capsula direttamente nel boccaglio.



Fase 1e:

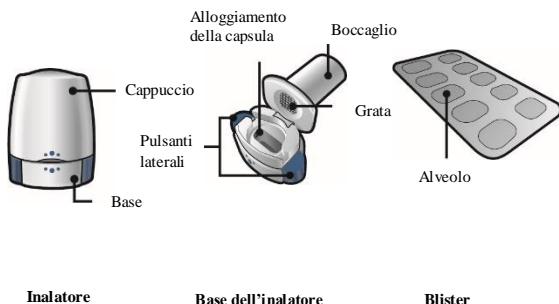
Chiudere l'inalatore

Informazioni importanti

- Le capsule di Onbrez Breezhaler devono essere sempre conservate nel blister ed essere estratte solo immediatamente prima dell'uso.
- Non ingerire la capsula.
- Non usare le capsule di Onbrez Breezhaler con nessun altro inalatore.
- Non usare l'inalatore Onbrez Breezhaler per prendere capsule di qualsiasi altro medicinale.
- Non mettere mai la capsula in bocca o nel boccaglio dell'inalatore.
- Non premere i pulsanti laterali più di una volta.
- Non soffiare nel boccaglio.
- Non premere i pulsanti laterali mentre si inala attraverso il boccaglio.
- Non maneggiare le capsule con le mani bagnate.
- Non lavare mai l'inalatore con acqua

La confezione di Onbrez Breezhaler contiene:

- Un inalatore Onbrez Breezhaler
- Uno o più blister, ciascuno contenente 6 o 10 capsule di Onbrez Breezhaler da usare con l'inalatore



Domande frequenti

Perché l'inalatore non ha fatto rumore quando ho inalato?

La capsula può incastrarsi nell'alloggiamento. Se questo succede, smuovere delicatamente la capsula picchiettando la base dell'inalatore. Inalare nuovamente il medicinale ripetendo le fasi da 3a a 3c.

Cosa devo fare se è rimasta polvere nella capsula?

Non ha preso una dose sufficiente di medicinale. Chiuda l'inalatore e ripeta le fasi da 3a a 3c.

Dopo l'inalazione ho tossito – cosa significa?

Può succedere. Fintantoché la capsula è vuota, ha preso una dose sufficiente di medicinale.

Ho sentito piccoli pezzi di capsula sulla lingua – cosa significa?

Può succedere. Non è dannoso. Le possibilità che la capsula si frantumi in piccoli pezzi aumentano se la capsula viene forata più di una volta.

Come pulire l'inalatore

Strofinare l'esterno e l'interno del bocaglio con un panno pulito, asciutto e senza pelucchi, per rimuovere qualsiasi residuo di polvere. Mantenere asciutto l'inalatore. Non lavare mai l'inalatore con acqua.

Smaltimento dell'inalatore dopo l'uso

Dopo avere utilizzato tutte le capsule, l'inalatore deve essere eliminato. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali e gli inalatori che non utilizza più.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/593/001-005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 novembre 2009
Data del rinnovo più recente: 18 settembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onbrez Breezhaler 300 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene indacaterolo maleato equivalente a 300 microgrammi di indacaterolo.

La dose di indacaterolo maleato rilasciata dal boccaglio dell'inalatore è equivalente a 240 microgrammi di indacaterolo.

Eccipiente con effetti noti:

Ciascuna capsula contiene 24,6 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, capsula rigida

Capsule trasparenti incolori contenenti una polvere bianca, con "IDL 300" stampato in blu sopra una banda blu e il logo aziendale (ℓ) stampato in blu sotto la banda blu.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Onbrez Breezhaler è indicato come terapia broncodilatatrice di mantenimento nell'ostruzione del flusso aereo in pazienti adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è l'inalazione del contenuto di una capsula da 150 microgrammi una volta al giorno, utilizzando l'inalatore Onbrez Breezhaler. La dose deve essere aumentata solo su consiglio medico.

L'inalazione del contenuto di una capsula da 300 microgrammi una volta al giorno, utilizzando l'inalatore Onbrez Breezhaler, ha dimostrato di fornire ulteriore beneficio clinico per quanto riguarda la dispnea, in particolare nei pazienti con BPCO grave. La dose massima è 300 microgrammi una volta al giorno.

Onbrez Breezhaler deve essere somministrato ogni giorno, alla stessa ora.

Se una dose viene dimenticata, la dose successiva deve essere presa all'ora solita del giorno seguente.

Popolazioni speciali

Anziani

La concentrazione plasmatica massima e l'esposizione sistemica complessiva aumentano con l'età, ma non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Insufficienza epatica

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata. Non sono disponibili dati sull'uso di Onbrez Breezhaler nei pazienti con insufficienza epatica grave.

Insufficienza renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Onbrez Breezhaler nella popolazione pediatrica (sotto i 18 anni).

Modo di somministrazione

Esclusivamente per uso inalatorio. Le capsule di Onbrez Breezhaler non devono essere ingerite.

Le capsule devono essere rimosse dal blister solo immediatamente prima dell'uso.

Le capsule devono essere somministrate utilizzando esclusivamente l'inalatore Onbrez Breezhaler (vedere paragrafo 6.6). Deve essere usato l'inalatore Onbrez Breezhaler fornito con ogni nuova confezione.

I pazienti devono essere istruiti su come assumere il prodotto correttamente. Ai pazienti che non mostrano un miglioramento della respirazione deve essere chiesto se ingeriscano il medicinale piuttosto che inalarlo.

Per le istruzioni sull'uso del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Asma

Onbrez Breezhaler è un agonista beta₂-adrenergico a lunga durata d'azione, che è indicato solo per il trattamento della BPCO e non deve essere usato nell'asma per la mancanza di dati sull'esito a lungo termine nell'asma.

Gli agonisti beta₂-adrenergici a lunga durata d'azione possono aumentare il rischio di eventi avversi gravi correlati all'asma, inclusi i decessi correlati all'asma, quando usati per il trattamento dell'asma.

Ipersensibilità

Dopo la somministrazione di Onbrez Breezhaler sono state segnalate reazioni di ipersensibilità immediata. Se si verificano segni che suggeriscono reazioni allergiche (in particolare, difficoltà a respirare o deglutire, gonfiore della lingua, delle labbra e del viso, orticaria, eruzione cutanea), Onbrez Breezhaler deve essere sospeso immediatamente e deve essere istituita una terapia alternativa.

Broncospasmo paradossso

Come per altre terapie inalatorie, la somministrazione di Onbrez Breezhaler può provocare broncospasmo paradossso, che può mettere a rischio la vita. Se si verifica broncospasmo paradossso, Onbrez Breezhaler deve essere sospeso immediatamente e deve essere istituita una terapia alternativa.

Peggioramento della malattia

Onbrez Breezhaler non è indicato nel trattamento di episodi acuti di broncospasmo, vale a dire come farmaco di emergenza. Nel caso di un peggioramento della BPCO durante il trattamento con Onbrez Breezhaler è necessaria una rivalutazione del paziente e del regime terapeutico per la BPCO. Un aumento della dose giornaliera di Onbrez Breezhaler oltre la dose massima di 300 microgrammi non è appropriato.

Effetti sistemici

Sebbene dopo la somministrazione di Onbrez Breezhaler alle dosi raccomandate solitamente non si osservino effetti clinicamente rilevanti sul sistema cardiovascolare, come per altri agonisti beta₂-adrenergici indacaterolo deve essere utilizzato con cautela in pazienti con disturbi cardiovascolari (coronaropatia, infarto miocardico acuto, aritmie cardiache, ipertensione), in pazienti con disturbi convulsivi o tireotossicosi e in pazienti che rispondono in modo insolito agli agonisti beta₂-adrenergici.

Effetti cardiovascolari

Come altri agonisti beta₂-adrenergici, l'indacaterolo può produrre in alcuni pazienti un effetto cardiovascolare clinicamente significativo, come evidenziato da incrementi di frequenza cardiaca, pressione arteriosa e/o altri sintomi. Qualora questi effetti si verificano, può essere necessario interrompere il trattamento. È stato inoltre riportato che gli agonisti beta-adrenergici inducono modifiche elettrocardiografiche, come appiattimento dell'onda T, prolungamento dell'intervallo QT e depressione del segmento ST, sebbene il significato clinico di queste osservazioni non sia noto. Pertanto, gli agonisti beta₂-adrenergici a lunga durata d'azione (LABA) o i prodotti contenenti LABA come Onbrez Breezhaler devono essere usati con cautela nei pazienti con noto o sospetto prolungamento dell'intervallo QT o trattati con medicinali che alterano l'intervallo QT.

Ipokaliemia

In alcuni pazienti, gli agonisti beta₂-adrenergici possono indurre una significativa ipokaliemia, che potenzialmente può provocare effetti cardiovascolari avversi. La diminuzione del potassio sierico è solitamente transitoria e non richiede integrazione. Nei pazienti con BPCO grave, l'ipokaliemia può essere potenziata da ipossia e da trattamenti concomitanti che possono aumentare la suscettibilità alle aritmie cardiache (vedere paragrafo 4.5).

Iperglicemia

L'inalazione di dosi elevate di agonisti beta₂-adrenergici può provocare un aumento del glucosio plasmatico. Nei pazienti diabetici il glucosio plasmatico deve essere controllato più attentamente all'inizio del trattamento con Onbrez Breezhaler.

Durante gli studi clinici, modifiche clinicamente rilevanti del glucosio plasmatico sono state generalmente più frequenti dell'1-2% con Onbrez Breezhaler alle dosi raccomandate rispetto al placebo. Onbrez Breezhaler non è stato studiato in pazienti con diabete mellito non ben controllato.

Eccipienti

Le capsule contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di attasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Medicinali simpaticomimetici

La somministrazione concomitante di altri medicinali simpaticomimetici (da soli o come parte di una terapia di associazione) può potenziare le reazioni avverse a Onbrez Breezhaler.

Onbrez Breezhaler non deve essere utilizzato insieme ad altri agonisti beta₂-adrenergici a lunga durata d'azione o medicinali contenenti agonisti beta₂-adrenergici a lunga durata d'azione.

Trattamento ipokaliemico

Il trattamento ipokaliemico concomitante con derivati delle metilxantine, steroidi o diuretici non risparmiatori di potassio può potenziare il possibile effetto ipokaliemico degli agonisti beta₂-adrenergici; si richiede pertanto cautela (vedere paragrafo 4.4).

Bloccanti beta adrenergici

I bloccanti beta adrenergici e gli agonisti beta₂-adrenergici possono indebolire o antagonizzare reciprocamente il loro effetto quando somministrati contemporaneamente. L'indacaterolo non deve quindi essere somministrato insieme a bloccanti beta adrenergici (compresi i colliri) a meno che il loro uso non sia strettamente necessario. Laddove richiesto devono essere preferiti bloccanti beta adrenergici cardioselettivi, da somministrarsi sempre con cautela.

Interazioni metaboliche e con i trasportatori

L'inibizione dei principali responsabili della clearance dell'indacaterolo, CYP3A4 e glicoproteina P (P-gp), aumenta l'esposizione sistemica dell'indacaterolo fino a due volte. L'entità dell'aumentata esposizione a seguito delle interazioni non desta alcun timore sulla sicurezza, in base all'esperienza sulla sicurezza del trattamento con Onbrez Breezhaler negli studi clinici fino ad un anno a dosi fino a due volte la dose terapeutica massima raccomandata.

L'indacaterolo non ha mostrato interazioni in caso di somministrazione concomitante con altri medicinali. Studi *in vitro* hanno evidenziato che, ai livelli di esposizione sistemica raggiunti nella pratica clinica, il potenziale dell'indacaterolo di causare interazioni metaboliche con altri medicinali è trascurabile.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di indacaterolo in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva ad esposizioni clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3). Come altri agonisti beta₂-adrenergici, l'indacaterolo può inibire il travaglio a causa dell'effetto rilassante sulla muscolatura liscia uterina. Durante la gravidanza Onbrez Breezhaler deve essere utilizzato solo se i benefici attesi superano i potenziali rischi.

Allattamento

Non è noto se indacaterolo/metaboliti siano escreti nel latte umano. Dati farmacocinetici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di indacaterolo/metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Onbrez Breezhaler, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Nei ratti è stata osservata una diminuzione del tasso di gravidanza. Si considera tuttavia improbabile che l'indacaterolo influenzi la capacità riproduttiva o la fertilità degli esseri umani a seguito dell'inalazione della dose massima raccomandata (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Onbrez Breezhaler non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Alle dosi raccomandate, le reazioni avverse più comuni sono state nasofaringite (14,3%), infezioni del tratto respiratorio superiore (14,2%), tosse (8,2%), cefalea (3,7%) e spasmi muscolari (3,5%). Nella grande maggioranza sono risultate di entità lieve o moderata e sono diventate meno frequenti con il proseguire del trattamento.

Alle dosi raccomandate, il profilo delle reazioni avverse di Onbrez Breezhaler nei pazienti affetti da BPCO mostra effetti sistemici della stimolazione beta₂-adrenergica clinicamente non significativi. Le variazioni medie della frequenza cardiaca sono state inferiori a un battito per minuto e la tachicardia è risultata infrequente ed è stata segnalata con la stessa frequenza del trattamento con placebo. Non si sono riscontrati prolungamenti significativi del QT_cF rispetto al placebo. La frequenza di intervalli QT_cF rilevanti [>450 ms (uomini) e >470 ms (donne)] e le segnalazioni di ipokaliemia sono risultati simili al placebo. La media delle variazioni massime di glucosio ematico è risultata simile per Onbrez Breezhaler e il placebo.

Riassunto tabellare delle reazioni avverse

Il programma di sviluppo clinico di fase III di Onbrez Breezhaler ha coinvolto pazienti con una diagnosi clinica di BPCO da moderata a grave. Sono stati esposti a indacaterolo 4.764 pazienti, fino ad un anno e a dosi fino a due volte la dose massima raccomandata. Di questi pazienti, 2.611 sono stati trattati con 150 microgrammi una volta al giorno e 1.157 sono stati trattati con 300 microgrammi una volta al giorno. Circa il 41% dei pazienti era affetto da BPCO grave. L'età media dei pazienti era di 64 anni, con il 48% dei pazienti di 65 anni o oltre e la maggioranza (80%) di razza caucasica.

Le reazioni avverse riportate nella Tabella 1 sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi nella banca dati di sicurezza nella BPCO. All'interno di ciascuna classe, le reazioni avverse sono riportate in ordine di frequenza decrescente, secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Reazioni avverse

Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	
Nasofaringite	Molto comune
Infezione del tratto respiratorio superiore	Molto comune
Sinusite	Comune
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità ¹	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Diabete mellito e iperglicemia	Comune
Patologie del sistema nervoso	
Cefalea	Comune
Vertigini	Comune
Parestesia	Non comune
Patologie cardiache	
Cardiopatía ischemica	Comune
Palpitazioni	Comune
Fibrillazione atriale	Non comune
Tachicardia	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Tosse	Comune
Dolore orofaringeo con irritazione della gola	Comune
Rinorrea	Comune
Broncospasmo paradosso	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Prurito/orticaria	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Spasmo muscolare	Comune
Dolore muscoloscheletrico	Comune
Mialgia	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Dolore toracico	Comune
Edema periferico	Comune

¹ Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio, sono state ricevute segnalazioni di ipersensibilità associata all'uso di Onbrez Breezhaler. Si tratta di segnalazioni spontanee da una popolazione di dimensione incerta e pertanto non è sempre possibile stimare in modo attendibile la frequenza o stabilire un rapporto causale con l'esposizione al medicinale. La frequenza è stata pertanto calcolata in base all'esperienza degli studi clinici.

Il profilo di sicurezza di Onbrez Breezhaler alla dose di 600 microgrammi una volta al giorno è risultato complessivamente simile a quello delle dosi raccomandate. Un'ulteriore reazione avversa è stata il tremore (comune).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Negli studi clinici di fase III, durante le visite cliniche il personale sanitario ha osservato che in media il 17-20% dei pazienti hanno manifestato una tosse sporadica, che si è verificata di solito entro 15 secondi dall'inalazione ed è durata tipicamente 5 secondi (circa 10 secondi nei correnti fumatori). E' stata osservata con maggiore frequenza in pazienti di sesso femminile rispetto ai maschi e nei correnti fumatori rispetto agli ex-fumatori. Alle dosi raccomandate, la tosse manifestata dopo l'inalazione non ha indotto alcun paziente ad abbandonare gli studi (la tosse è un sintomo della BPCO e solo l'8,2% dei pazienti ha riportato la tosse come evento avverso). Non c'è alcuna evidenza che la tosse manifestata dopo l'inalazione sia associata a broncospasmo, riacutizzazioni, peggioramento della malattia o perdita di efficacia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nei pazienti con BPCO, dosi singole di 10 volte la dose terapeutica massima raccomandata sono state associate ad un aumento moderato della frequenza cardiaca, della pressione sistolica e dell'intervallo QTc.

Un sovradosaggio di indacaterolo può verosimilmente condurre a effetti esagerati tipici degli stimolanti beta₂-adrenergici, come tachicardia, tremore, palpitazioni, cefalea, nausea, vomito, sonnolenza, aritmie ventricolari, acidosi metabolica, ipokaliemia e iperglicemia.

E' indicato un trattamento sintomatico di supporto. Nei casi gravi, il paziente deve essere ricoverato. Si può considerare l'uso di beta bloccanti cardioselettivi, ma solo sotto la supervisione di un medico e con estrema cautela poiché l'uso di bloccanti beta-adrenergici può provocare broncospasmo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, agonisti selettivi del recettore adrenergico beta-2, codice ATC: R03AC18.

Meccanismo d'azione

Gli effetti farmacologici degli agonisti dei beta₂-adrenocettori sono almeno in parte attribuibili alla stimolazione dell'adenil ciclasi intracellulare, l'enzima che catalizza la conversione dell'adenosin trifosfato (ATP) in 3', 5'-adenosin monofosfato ciclico (monofosfato ciclico). Gli aumentati livelli di AMP ciclico causano il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che l'indacaterolo, un agonista beta₂-adrenergico a lunga durata d'azione, ha un'attività agonista 24 volte superiore verso i recettori beta₂ rispetto ai recettori beta₁ e 20 volte superiore rispetto a quella verso i recettori beta₃.

Quando inalato, l'indacaterolo agisce localmente nei polmoni come broncodilatatore. L'indacaterolo è un agonista parziale del recettore beta₂-adrenergico umano, con una potenza nanomolare. Nel bronco umano isolato, l'indacaterolo ha una rapida efficacia d'azione e una lunga durata.

Sebbene i recettori beta₂ siano i recettori adrenergici predominanti nella muscolatura liscia bronchiale e i recettori beta₁ adrenergici siano i recettori predominanti nel cuore umano, ci sono recettori beta₂

adrenergici anche nel cuore umano, pari al 10-50% del totale dei recettori adrenergici. La funzione precisa dei recettori beta₂ adrenergici nel cuore non è nota, ma la loro presenza solleva la possibilità che gli agonisti beta₂-adrenergici altamente selettivi possano anche avere effetti cardiaci.

Effetti farmacodinamici

Onbrez Breezhaler, somministrato una volta al giorno alle dosi di 150 e 300 microgrammi, ha costantemente prodotto un miglioramento significativo della funzione polmonare (misurata come volume espiratorio forzato in un secondo, FEV₁) nelle 24 ore in un certo numero di studi clinici di farmacodinamica e di efficacia. Si è riscontrato un rapido inizio di azione, entro 5 minuti dall'inalazione, con un aumento di FEV₁ di 110-160 ml rispetto al basale, paragonabile all'effetto dell'agonista beta₂ a rapida durata d'azione salbutamolo 200 microgrammi e più rapido in modo statisticamente significativo rispetto a salmeterolo/fluticasone 50/500 microgrammi. Allo stato stazionario, i miglioramenti di picco medi di FEV₁ sono stati di 250-330 ml rispetto al basale.

L'effetto broncodilatatore non dipende dal momento della somministrazione, mattina o sera.

È stato dimostrato che, rispetto al placebo, Onbrez Breezhaler riduce l'iperinsufflazione polmonare, con conseguente aumento della capacità respiratoria durante l'esercizio e a riposo.

Effetti sull'elettrofisiologia cardiaca

Uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo e verso un farmaco attivo (moxifloxacina), della durata di 2 settimane, in 404 volontari sani ha dimostrato un prolungamento medio massimo (intervallo di confidenza al 90%) dell'intervallo QTcF (in millisecondi) di 2,66 (0,55, 4,77) 2,98 (1,02, 4,93) e 3,34 (0,86, 5,82) dopo dosi multiple di 150 microgrammi, 300 microgrammi e 600 microgrammi, rispettivamente. Nell'intervallo di dosi considerato non c'è stata evidenza di una correlazione tra la concentrazione e il valore delta QTc.

Come dimostrato in uno studio di fase III condotto su 605 pazienti, in doppio cieco, controllato verso placebo, non ci sono state differenze clinicamente significative nello sviluppo di eventi aritmici tra i pazienti trattati con Onbrez Breezhaler alle dosi raccomandate e i pazienti trattati con placebo o tiotropio, controllati per 24 ore, al basale e fino a 3 volte durante il periodo di trattamento di 26 settimane.

Efficacia e sicurezza cliniche

Il programma di sviluppo clinico ha compreso uno studio clinico randomizzato della durata di 12 settimane, due studi clinici randomizzati della durata di 6 mesi (uno dei quali esteso ad un anno per valutare la sicurezza e la tollerabilità) ed uno studio controllato randomizzato di un anno in pazienti con diagnosi clinica di BPCO. Questi studi prevedevano la misurazione della funzionalità polmonare e di indicatori delle condizioni di salute come dispnea, riacutizzazioni e qualità della vita in relazione allo stato di salute.

Funzionalità polmonare

Onbrez Breezhaler, somministrato una volta al giorno alle dosi di 150 microgrammi e 300 microgrammi, ha condotto a miglioramenti clinicamente significativi della funzionalità polmonare. All'*end-point* primario della settimana 12 (valori medi di FEV₁ nelle 24 ore), la dose da 150 microgrammi ha mostrato un aumento di 130-180 ml rispetto al placebo (p<0,001) e un aumento di 60 ml rispetto a salmeterolo 50 microgrammi due volte al giorno (p<0,001). La dose da 300 microgrammi ha portato ad un aumento di 170-180 ml rispetto al placebo (p<0,001) e un aumento di 100 ml rispetto a formoterolo 12 microgrammi due volte al giorno (p<0,001). Entrambe le dosi hanno mostrato un aumento di 40-50 ml rispetto a tiotropio 18 microgrammi una volta al giorno, in uno studio in aperto (150 microgrammi, p=0,004; 300 microgrammi, p=0,01). L'effetto broncodilatatore di Onbrez Breezhaler nelle 24 ore è stato mantenuto dalla prima somministrazione per tutto il periodo di trattamento di un anno, senza alcuna evidenza di perdita di efficacia (tachifilassi).

Benefici sintomatici

Entrambe le dosi hanno dimostrato rispetto al placebo miglioramenti statisticamente significativi nell'alleviare i sintomi per quanto riguarda la dispnea e lo stato di salute (valutati rispettivamente attraverso l'indice di dispnea transitorio [TDI] e il *St. George's Respiratory Questionnaire* [SGRQ]). La magnitudo della risposta è stata generalmente superiore a quella osservata per i confronti attivi (Tabella 2). I pazienti trattati con Onbrez Breezhaler hanno inoltre richiesto significativamente meno farmaci al bisogno; hanno avuto più giorni in cui i farmaci al bisogno non sono stati necessari rispetto al placebo e hanno avuto una percentuale significativamente migliore di giorni senza sintomi diurni.

Un'analisi raggruppata di efficacia lungo 6 mesi di trattamento ha dimostrato che il tasso di esacerbazioni della BPCO era statisticamente significativamente inferiore rispetto al placebo. Il confronto del trattamento rispetto a placebo ha mostrato un rapporto dei tassi di riacutizzazione di 0,68 (95% CI [0,47, 0,98]; p 0,036) e 0,74 (95% CI [0,56, 0,96]; p 0,026) per 150 microgrammi e 300 microgrammi, rispettivamente.

L'esperienza nel trattamento degli individui di discendenza africana è limitata.

Tabella 2 Benefici sintomatici dopo 6 mesi di trattamento

Trattamento Dose (microgrammi)	Indacaterolo 150 una volta al giorno	Indacaterolo 300 una volta al giorno	Tiotropio 18 una volta al giorno	Salmeterolo 50 due volte al giorno	Formoterolo o 12 una volta al giorno	Placebo
Percentuale di pazienti che hanno raggiunto una MCID nel TDI†	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Percentuale di pazienti che hanno raggiunto una MCID nel SGRQ†	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Riduzione di spruzzi/giorno di farmaci al bisogno vs. basale	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Percentuale di giorni senza utilizzo di farmaci al bisogno	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/e	42 ^a 42 ^b

Disegno dello studio con ^a: indacaterolo 150 microgrammi, salmeterolo e placebo; ^b: indacaterolo 150 e 300 microgrammi, tiotropio e placebo; ^c: indacaterolo 300 microgrammi, formoterolo e placebo
† MCID = differenza minima clinicamente importante (≥ 1 punto di variazione nel TDI, ≥ 4 punti di variazione nel SGRQ)

n/e= non esaminato a sei mesi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Onbrez Breezhaler in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'indacaterolo è una molecola chirale con configurazione R.

I dati di farmacocinetica sono stati ottenuti da numerosi studi clinici, condotti su volontari sani e pazienti con BPCO.

Assorbimento

Il tempo mediano per il raggiungimento delle concentrazioni seriche di picco di indacaterolo è stato di circa 15 minuti dopo l'inalazione di una dose singola o di dosi ripetute. L'esposizione sistemica all'indacaterolo è aumentata in modo proporzionale con l'aumentare della dose (da 150 microgrammi a 600 microgrammi). La biodisponibilità assoluta dell'indacaterolo dopo inalazione di una dose è stata in media del 43%-45%. L'esposizione sistemica è il risultato dell'insieme dell'assorbimento polmonare e gastrointestinale; circa il 75% dell'esposizione sistemica deriva dall'assorbimento polmonare e circa il 25% dall'assorbimento gastrointestinale.

Le concentrazioni seriche di indacaterolo sono aumentate con somministrazioni ripetute una volta al giorno. Lo stato stazionario è stato raggiunto entro 12-14 giorni. Il tasso di accumulo medio dell'indacaterolo, cioè l'AUC nell'intervallo di 24 ore tra le dosi al giorno 14 rispetto al giorno 1, è risultato essere compreso tra 2,9 e 3,5 con l'inalazione una volta al giorno di dosi tra 150 microgrammi e 600 microgrammi

Distribuzione

Dopo infusione endovenosa, il volume di distribuzione dell'indacaterolo durante la fase terminale di eliminazione è stato di 2557 litri, indice di un'estesa distribuzione. Il legame *in vitro* al siero umano ed alle proteine plasmatiche è stato rispettivamente 94,1-95,3% e 95,1-96,2%.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale di indacaterolo marcato in uno studio ADME (assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione) nell'uomo, il principale componente nel siero è risultato essere l'indacaterolo immutato, pari a circa un terzo dell'AUC totale del farmaco nelle 24 ore. Nel siero il principale metabolita è risultato essere un derivato idrossilato. Ulteriori metaboliti di rilievo sono risultati gli O-glucuronidi fenolici dell'indacaterolo e l'indacaterolo idrossilato. Sono stati inoltre identificati un diastereoisomero del derivato idrossilato, un N-glucuronide dell'indacaterolo e prodotti C- ed N-dealchilati.

Prove *in vitro* hanno indicato che l'UGT1A1 è la sola isoforma UGT che ha metabolizzato l'indacaterolo a O-glucuronide fenolico. I metaboliti ossidativi sono stati trovati dopo incubazione con CYP1A1, CYP2D6, e CYP3A4 ricombinanti. Si è concluso che il CYP3A4 è il principale isoenzima responsabile dell'idrossilazione dell'indacaterolo. Ulteriori prove *in vitro* hanno indicato che l'indacaterolo è un substrato a bassa affinità per la pompa di efflusso P-gp.

Eliminazione

Negli studi clinici che prevedevano la raccolta delle urine, l'ammontare di indacaterolo escreto immutato attraverso le urine era generalmente inferiore al 2% della dose. La clearance renale dell'indacaterolo è stata in media compresa tra 0,46 e 1,20 litri/ora. Nel confronto con la clearance sierica di 23,3 litri/ora è evidente che la clearance renale svolge un ruolo minore (dal 2% al 5% circa della clearance sistemica) nell'eliminazione dell'indacaterolo disponibile a livello sistemico.

In uno studio di ADME nell'uomo, nel quale l'indacaterolo è stato somministrato oralmente, l'eliminazione fecale è risultata preponderante rispetto all'eliminazione urinaria. L'indacaterolo è stato eliminato nelle feci principalmente come sostanza immodificata (54% della dose) e, in misura minore, come metabolita idrossilato (23% della dose). Il bilancio di massa era completo con $\geq 90\%$ della dose rilevato negli escreti.

Le concentrazioni sieriche di indacaterolo decrescono in modo multifasico, con un'emivita terminale media che varia da 45,5 a 126 ore. L'emivita effettiva, calcolata in base all'accumulo di indacaterolo dopo dosi ripetute, è risultata essere compresa tra 40 e 52 ore ed è congruente con il tempo osservato per il raggiungimento dello stato stazionario, di circa 12-14 giorni.

Popolazioni speciali

Un'analisi farmacocinetica di popolazione ha dimostrato che l'età (adulti sino a 88 anni), il sesso, il peso (32-168 kg) o la razza non hanno effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica dell'indacaterolo. In questa popolazione non è stata evidenziata alcuna differenza tra sottogruppi etnici.

I pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata non hanno mostrato modifiche di rilievo nella C_{max} o nell'AUC dell'indacaterolo e il legame alle proteine non è risultato diverso tra i soggetti con insufficienza epatica lieve e moderata e i soggetti sani di controllo. Non sono stati effettuati studi in soggetti con insufficienza epatica grave.

A seguito dello scarso contributo dell'eliminazione renale al processo complessivo di eliminazione, non è stato condotto alcun studio nei soggetti con insufficienza renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti sul sistema cardiovascolare attribuibili alla proprietà beta₂-agonista dell'indacaterolo comprendono tachicardia, aritmie e lesioni miocardiche nei cani. Nei roditori è stata osservata una lieve irritazione della cavità nasale e della laringe. Tutti questi effetti sono occorsi ad esposizioni sufficientemente superiori a quelle previste nell'uomo.

Sebbene in uno studio di fertilità nel ratto l'indacaterolo non abbia influenzato l'attività riproduttiva generale, in uno studio peri- e post-sviluppo nel ratto si è osservata una diminuzione delle gravidanze nei cuccioli F₁ ad una esposizione 14 volte superiore rispetto all'uomo trattato con Onbrez Breezhaler. L'indacaterolo non è risultato embriotossico o teratogeno nei ratti o nei conigli.

Gli studi di genotossicità non hanno rivelato alcun potenziale mutageno o clastogenico. La carcinogenicità è stata valutata in uno studio di due anni nel ratto e in uno studio di sei mesi nel topo transgenico. L'aumentata incidenza di leiomioma ovarico benigno e di iperplasia focale della muscolatura liscia dell'ovaio delle ratte è coerente con risultati simili riportati per altri agonisti beta₂-adrenergici. Non è stata evidenziata carcinogenicità nei topi. In questi studi, le esposizioni sistemiche (AUC) nei ratti e nei topi ai livelli in cui non si è osservato alcun evento avverso sono state rispettivamente almeno 7 e 49 volte più elevate rispetto all'uomo trattato con 300 microgrammi di indacaterolo una volta al giorno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Lattosio monoidrato

Involucro della capsula

Gelatina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nel blister per proteggere il medicinale dall'umidità e estrarre le capsule solo immediatamente prima dell'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Onbrez Breezhaler è un dispositivo per l'inalazione di dosi singole. Il corpo e il cappuccio dell'inalatore sono costituiti da acrilonitrile-butadiene-stirene, i pulsanti sono costituiti da metil metacrilato-acrilonitrile-butadiene-stirene. Gli aghi e gli ugelli sono di acciaio inossidabile.

Blister PA/Alu/PVC - Alu contenente 10 capsule rigide.

Astuccio contenente 10 capsule e un inalatore Onbrez Breezhaler.

Astuccio contenente 30 capsule e un inalatore Onbrez Breezhaler.

Confezione multipla costituita da 2 astucci (contenenti ciascuno 30 capsule e 1 inalatore).

Confezione multipla costituita da 3 astucci (contenenti ciascuno 30 capsule e 1 inalatore).

Confezione multipla costituita da 30 astucci (contenenti ciascuno 10 capsule e 1 inalatore).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ciascun inalatore deve essere eliminato dopo l'utilizzo di tutte le capsule.

Istruzioni per la manipolazione e l'uso

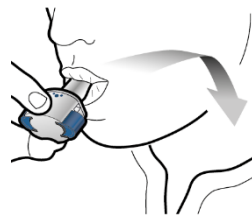
Leggere completamente le **istruzioni per l'uso** prima di utilizzare Onbrez Breezhaler.



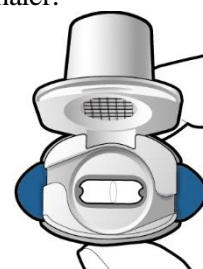
Inserire



Forare e rilasciare



Inalare profondamente



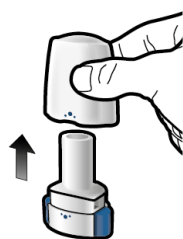
Controllare che la capsula sia vuota

1

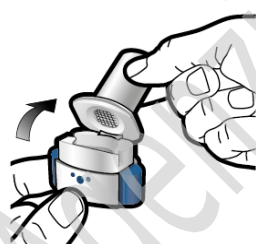
2

3

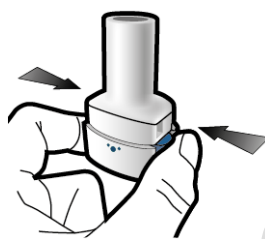
Verifica



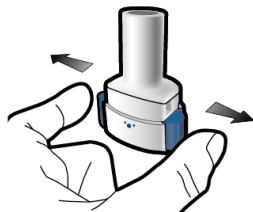
Fase 1a:
Togliere il cappuccio



Fase 1b:
Aprire l'inalatore



Fase 2a:
Forare la capsula una sola volta
Tenere l'inalatore in posizione verticale. Forare la capsula premendo con decisione entrambi i pulsanti laterali contemporaneamente. Quando la capsula viene forata, si deve sentire un rumore. Forare la capsula una sola volta.



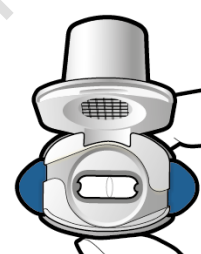
Fase 2b:
Rilasciare i pulsanti laterali



Fase 3a:
Espirare completamente
Non soffiare nel boccaglio.



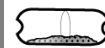
Fase 3b:
Inalare profondamente il medicinale
Tenere l'inalatore come mostrato nella figura. Portare il boccaglio alla bocca e chiudere fermamente le labbra attorno al boccaglio. Non premere i pulsanti laterali.



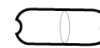
Verificare che la capsula sia vuota
Aprire l'inalatore per vedere se è rimasta polvere nella capsula.

Se è rimasta polvere nella capsula:

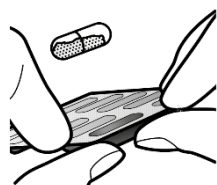
- chiudere l'inalatore;
- ripetere le fasi da 3a a 3c



Con polvere



Vuota



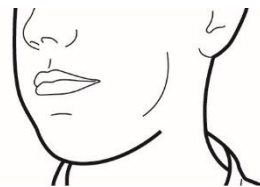
Fase 1c:

Estrarre la capsula

Estrarre una capsula dal blister.

Non ingerire la capsula.

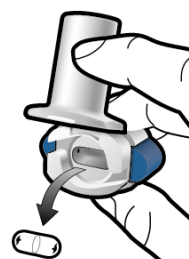
Inspirare il più rapidamente e profondamente possibile. Durante l'inalazione si sentirà un ronzio. Quando si inala si può percepire il sapore del medicinale



Fase 3c:

Trattenere il respiro

Trattenere il respiro fino a 5 secondi.



Estrarre la capsula vuota

Gettare la capsula vuota nei rifiuti domestici.

Chiudere l'inalatore e rimettere il cappuccio.



Fase 1d:

Inserire la capsula

Non inserire mai la capsula direttamente nel boccaglio.



Fase 1e:

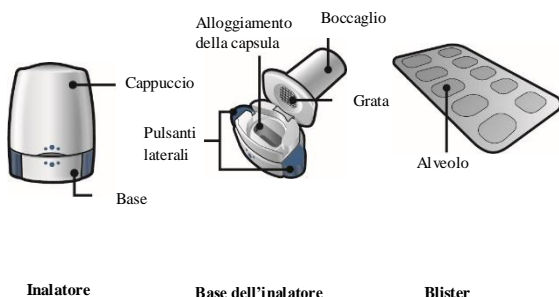
Chiudere l'inalatore

Informazioni importanti

- Le capsule di Onbrez Breezhaler devono essere sempre conservate nel blister ed essere estratte solo immediatamente prima dell'uso.
- Non ingerire la capsula.
- Non usare le capsule di Onbrez Breezhaler con nessun altro inalatore.
- Non usare l'inalatore Onbrez Breezhaler per prendere capsule di qualsiasi altro medicinale.
- Non mettere mai la capsula in bocca o nel boccaglio dell'inalatore.
- Non premere i pulsanti laterali più di una volta.
- Non soffiare nel boccaglio.
- Non premere i pulsanti laterali mentre si inala attraverso il boccaglio.
- Non maneggiare le capsule con le mani bagnate.
- Non lavare mai l'inalatore con acqua

La confezione di Onbrez Breezhaler contiene:

- Un inalatore Onbrez Breezhaler
- Uno o più blister, ciascuno contenente 6 o 10 capsule di Onbrez Breezhaler da usare con l'inalatore



Domande frequenti

Perché l'inalatore non ha fatto rumore quando ho inalato?

La capsula può incastrarsi nell'alloggiamento. Se questo succede, smuovere delicatamente la capsula picchiettando la base dell'inalatore. Inalare nuovamente il medicinale ripetendo le fasi da 3a a 3c.

Cosa devo fare se è rimasta polvere nella capsula?

Non ha preso una dose sufficiente di medicinale. Chiuda l'inalatore e ripeta le fasi da 3a a 3c.

Dopo l'inalazione ho tossito – cosa significa?

Può succedere. Fintantoché la capsula è vuota, ha preso una dose sufficiente di medicinale.

Ho sentito piccoli pezzi di capsula sulla lingua – cosa significa?

Può succedere. Non è dannoso. Le possibilità che la capsula si frantumi in piccoli pezzi aumentano se la capsula viene forata più di una volta.

Come pulire l'inalatore

Strofinare l'esterno e l'interno del boccaglio con un panno pulito, asciutto e senza pelucchi, per rimuovere qualsiasi residuo di polvere. Mantenere asciutto l'inalatore. Non lavare mai l'inalatore con acqua.

Smaltimento dell'inalatore dopo l'uso

Dopo avere utilizzato tutte le capsule, l'inalatore deve essere eliminato. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali e gli inalatori che non utilizza più.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/593/006-010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 novembre 2009
Data del rinnovo più recente: 18 settembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ogni successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).