

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

Onbrez® Breezhaler® 150 Mikrogramm, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation  
Onbrez® Breezhaler® 300 Mikrogramm, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Onbrez Breezhaler 150 Mikrogramm  
Jede Kapsel enthält Indacaterolmaleat, entsprechend 150 Mikrogramm Indacaterol.

Die Dosis Indacaterolmaleat, die aus dem Mundstück des Inhalators abgegeben wird, entspricht 120 Mikrogramm Indacaterol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Jede Kapsel enthält 24,8 mg Lactose.

Onbrez Breezhaler 300 Mikrogramm  
Jede Kapsel enthält Indacaterolmaleat, entsprechend 300 Mikrogramm Indacaterol.

Die Dosis Indacaterolmaleat, die aus dem Mundstück des Inhalators abgegeben wird, entspricht 240 Mikrogramm Indacaterol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Jede Kapsel enthält 24,6 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation

Onbrez Breezhaler 150 Mikrogramm  
Transparente (farblose) Kapseln, die ein weißes Pulver enthalten. Die Kapseln weisen einen schwarzen Balken auf, über dem der Produktcode „IDL 150“ in Schwarz aufgedruckt ist und das Firmenlogo (b), ebenfalls in Schwarz, darunter.

Onbrez Breezhaler 300 Mikrogramm  
Transparente (farblose) Kapseln, die ein weißes Pulver enthalten. Die Kapseln weisen einen blauen Balken auf, über dem der Produktcode „IDL 300“ in Blau aufgedruckt ist und das Firmenlogo (b), ebenfalls in Blau, darunter.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Onbrez Breezhaler wird angewendet zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung

Die empfohlene Dosis besteht aus der einmal täglichen Inhalation des Inhalts einer Kapsel zu 150 Mikrogramm mit dem Onbrez Breezhaler-Inhalator. Die Dosierung sollte nur auf ärztliche Anweisung erhöht werden.

Die Inhalation des Inhalts einer Kapsel zu 300 Mikrogramm mit dem Onbrez Breezhaler-Inhalator einmal täglich bietet nachweislich einen zusätzlichen klinischen Nutzen in Hinblick auf die Kurzatmigkeit, vor allem bei Patienten mit schwerer COPD. Die Höchstdosis beträgt 300 Mikrogramm einmal täglich.

Onbrez Breezhaler sollte jeden Tag zur gleichen Tageszeit angewendet werden.

Bei Auslassen einer Dosis sollte die nächste Dosis am nächsten Tag zur üblichen Zeit angewendet werden.

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten

Die maximale Plasmakonzentration und die systemische Gesamtexposition steigen mit dem Alter an, jedoch ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für die Anwendung von Onbrez Breezhaler bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Onbrez Breezhaler bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren).

Art der Anwendung

Nur zur Inhalation. Onbrez Breezhaler-Kapseln dürfen nicht geschluckt werden.

Die Kapseln dürfen erst unmittelbar vor der Anwendung aus der Blisterpackung entnommen werden.

Die Kapseln dürfen nur mit dem Onbrez Breezhaler-Inhalator angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6). Der jeder neuen Packung beiliegende Onbrez Breezhaler-Inhalator ist zu verwenden.

Der Patient ist in die sachgerechte Anwendung des Arzneimittels einzuweisen. Patienten, die keine Verbesserung der Atmung feststellen, sollten befragt werden, ob sie das Arzneimittel schlucken anstatt es zu inhalieren.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Asthma

Onbrez Breezhaler ist ein langwirksamer beta<sub>2</sub>-adrenerger Agonist, der nur bei COPD indiziert ist und aufgrund fehlender Langzeitdaten nicht bei Asthma eingesetzt werden sollte.

Langwirksame beta<sub>2</sub>-adrenerge Agonisten können das Risiko von Asthma-bezogenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, einschließlich Asthma-Todesfällen, erhöhen, wenn sie für die Behandlung von Asthma verwendet werden.

Überempfindlichkeit

Es wurden unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktionen nach der Anwendung von Onbrez Breezhaler berichtet. Falls Anzei-

chen auftreten, die auf eine allergische Reaktion hindeuten (insbesondere Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Anschwellen von Zunge, Lippen und Gesicht, Urtikaria, Hautausschlag), muss Onbrez Breezhaler sofort abgesetzt und eine anderweitige Behandlung eingeleitet werden.

Paradoxe Bronchospasmus

Wie andere Inhalationstherapien kann auch die Anwendung von Onbrez Breezhaler einen möglicherweise lebensgefährlichen paradoxen Bronchospasmus auslösen. Sollte ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, muss Onbrez Breezhaler unverzüglich abgesetzt und eine Alternativbehandlung eingeleitet werden.

Verschlechterung der Krankheit

Onbrez Breezhaler ist nicht als Notfalltherapie für die Behandlung akuter Bronchospasmus-Anfälle angezeigt. Bei einer Verschlechterung der COPD während der Behandlung mit Onbrez Breezhaler sollte eine Neubeurteilung des Patienten und der COPD-Behandlung vorgenommen werden. Eine Erhöhung der Tagesdosis von Onbrez Breezhaler über die Höchstdosis von 300 Mikrogramm ist hierbei nicht geeignet.

Systemische Effekte

Obgleich nach Anwendung von Onbrez Breezhaler in der empfohlenen Dosis in der Regel keine klinisch relevanten Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System festzustellen sind, sollte Indacaterol, wie andere beta<sub>2</sub>-adrenerge Agonisten, bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Koronararterienerkrankung, akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörung, Hypertonie), Krampfanfällen oder Thyreotoxikose und bei Patienten, die auf beta<sub>2</sub>-adrenerge Agonisten besonders empfindlich reagieren, mit Vorsicht eingesetzt werden.

Kardiovaskuläre Effekte

Wie andere beta<sub>2</sub>-adrenerge Agonisten kann auch Indacaterol bei manchen Patienten das Herz-Kreislauf-System in klinisch relevanter Art beeinflussen, was sich in einem Anstieg der Pulsfrequenz, des Blutdrucks und/oder anderen Symptomen zeigt. In solchen Fällen kann es notwendig sein, die Behandlung abzusetzen. Darüber hinaus wurde berichtet, dass beta-adrenerge Agonisten Veränderungen des EKG-Musters verursachen, beispielsweise eine Abflachung der T-Welle, Verlängerung des QT-Intervalls und eine ST-Streckensenkung. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht geklärt. Daher sollten langwirksame beta<sub>2</sub>-adrenerge Agonisten, wie Onbrez Breezhaler, mit Vorsicht verwendet werden bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls oder bei denen Arzneimittel eingesetzt werden, die das QT-Intervall beeinflussen.

In klinischen Studien mit Onbrez Breezhaler wurden bei empfohlenen therapeutischen Dosen keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Verlängerung des QT<sub>c</sub>-Intervalls beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Hypokaliämie

Beta<sub>2</sub>-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten eine signifikante Hypokaliämie verursachen, die möglicherweise unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen

verursachen kann. Der Abfall des Serumkaliums ist üblicherweise vorübergehend und erfordert keine Supplementierung. Bei Patienten mit schwerer COPD kann sich die Hypokaliämie durch Hypoxie und die Begleitbehandlung (siehe Abschnitt 4.5) verstärken, was die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen erhöhen kann.

#### Hyperglykämie

Die Inhalation hoher Dosen beta<sub>2</sub>-adrenerger Agonisten kann möglicherweise zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen. Bei Patienten mit Diabetes sollte der Blutzuckerspiegel nach Beginn der Behandlung mit Onbrez Breezhaler engmaschiger überwacht werden.

In klinischen Studien war die Häufigkeit klinisch relevanter Veränderungen des Blutzuckerspiegels bei Patienten unter Onbrez Breezhaler in der empfohlenen Dosierung im Allgemeinen um 1–2 % größer als in der Placebogruppe. Onbrez Breezhaler ist bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus nicht untersucht worden.

#### Sonstige Bestandteile

Die Kapseln enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Sympathomimetika

Die gleichzeitige Anwendung anderer Sympathomimetika (allein oder als Teil einer Kombinationstherapie) kann die unerwünschten Wirkungen von Onbrez Breezhaler verstärken.

Onbrez Breezhaler darf nicht gemeinsam mit anderen lang wirkenden beta<sub>2</sub>-adrenergen Agonisten bzw. Arzneimitteln, die lang wirkende beta<sub>2</sub>-adrenerge Agonisten enthalten, angewendet werden.

#### Kalium-senkende Behandlung

Bei gleichzeitiger Kalium-senkender Behandlung mit Methylxanthin-Derivaten, Steroiden oder nicht kaliumsparenden Diuretika kann sich eine durch beta<sub>2</sub>-adrenerge Agonisten möglicherweise hervorgerufene Hypokaliämie verstärken und deshalb ist Vorsicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

#### Beta-Blocker

Bei gleichzeitiger Anwendung kann sich die Wirkung von Beta-Blockern und beta<sub>2</sub>-adrenergen Agonisten gegenseitig abschwächen bzw. antagonisieren. Indacaterol sollte daher nicht gemeinsam mit beta-adrenergen Blockern (einschließlich Augentropfen) angewendet werden, es sei denn, ihre Anwendung ist klinisch zwingend begründet. Sofern erforderlich, sollten kardioselektive Beta-Blocker bevorzugt werden, wenngleich auch diese mit Vorsicht anzuwenden sind.

#### Metabolische und transporterbasierte Arzneimittelinteraktionen

Die Inhibierung der Hauptkomponenten der Indacaterol-Clearance, CYP3A4 und P-Glykoprotein (P-gp) erhöht die systemische Wirkstoffkonzentration von Indacaterol um bis zum Zweifachen. Aufgrund der Sicher-

heitsdaten aus klinischen Studien mit Onbrez Breezhaler, in welchen bis zu einem Jahr lang Dosen bis zur doppelten empfohlenen therapeutischen Höchstdosis angewendet wurden, stellt die Größenordnung des Wirkstoffkonzentrationsanstiegs infolge von Arzneimittelinteraktionen kein Sicherheitsrisiko dar.

Es gibt keine Anzeichen dafür, dass Indacaterol Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln verursacht. *In-vitro*-Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Potenzial von Indacaterol als Verursacher metabolischer Wechselwirkungen mit Arzneimitteln bei den in der klinischen Praxis erzielten systemischen Wirkstoffspiegeln vernachlässigbar ist.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Indacaterol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität bei klinisch relevanter Exposition (siehe Abschnitt 5.3). Wie andere beta<sub>2</sub>-adrenerge Agonisten kann auch Indacaterol aufgrund der relaxierenden Wirkung auf die glatte Muskulatur des Uterus die Wehentätigkeit hemmen. Onbrez Breezhaler soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Indacaterol/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Indacaterol/Metaboliten in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Onbrez Breezhaler verzichtet werden soll/die Behandlung mit Onbrez Breezhaler zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

#### Fertilität

Bei Ratten wurde eine geringere Trächtigkeitsrate beobachtet. Dennoch wird es als unwahrscheinlich erachtet, dass Indacaterol die Reproduktionsfähigkeit und Fertilität beim Menschen bei Inhalation der empfohlenen Höchstdosis beeinflusst (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Onbrez Breezhaler hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen in der empfohlenen Dosierung waren Naso-

pharyngitis (14,3 %), Infektionen der oberen Atemwege (14,2 %), Husten (8,2 %), Kopfschmerzen (3,7 %) und Muskelkrämpfe (3,5 %). Diese waren überwiegend von leichter bis mittelschwerer Ausprägung und die Häufigkeit nahm nach Fortführen der Behandlung ab.

Das Profil unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Onbrez Breezhaler in der empfohlenen Dosierung bei Patienten mit COPD zeigt klinisch nicht relevante systemische Auswirkungen in Form einer beta<sub>2</sub>-adrenergen Stimulierung. Die mittleren Veränderungen der Herzfrequenz lagen bei weniger als einem Herzschlag pro Minute. Tachykardie trat selten und in ähnlicher Häufigkeit wie bei Placebo auf. Im Vergleich zu Placebo wurden keine relevanten Verlängerungen des QT<sub>c</sub>-Intervalls festgestellt. Die Häufigkeit auffälliger QT<sub>c</sub>-Intervalle [d.h. > 450 ms (Männer) und > 470 ms (Frauen)] und gemeldeter Hypokaliämien war ähnlich wie bei Anwendung von Placebo. Die durchschnittlichen maximalen Veränderungen des Blutzuckerspiegels waren bei Anwendung von Onbrez Breezhaler ähnlich wie bei Anwendung von Placebo.

#### Tabellarische Zusammenfassung unerwünschter Wirkungen

Das klinische Phase-III-Entwicklungsprogramm für Onbrez Breezhaler wurde an Patienten mit einer klinischen Diagnose mittelschwerer bis schwerer COPD durchgeführt. 4.764 Patienten wurden bis zu einem Jahr mit Dosen bis zum Zweifachen der empfohlenen Höchstdosis behandelt. Von diesen 4.764 Patienten erhielten 2.611 einmal täglich 150 Mikrogramm und 1.157 einmal täglich 300 Mikrogramm. Etwa 41 % der Patienten hatten schwere COPD. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 64 Jahre, wobei 48 % der Patienten mindestens 65 Jahre alt waren. Bei der Mehrzahl (80 %) handelte es sich um Kaukasier.

In Tabelle 1 auf Seite 3 sind unerwünschte Wirkungen in der COPD-Sicherheitsdatenbank nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die unerwünschten Wirkungen nach Häufigkeiten gemäß der folgenden Konvention absteigend geordnet: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Das Sicherheitsprofil von Onbrez Breezhaler war bei einmal täglicher Gabe von 600 Mikrogramm insgesamt vergleichbar mit dem bei Gabe der empfohlenen Dosen. Als zusätzliche unerwünschte Wirkung trat Tremor (häufig) auf.

#### Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

In klinischen Phase-III-Studien fiel dem medizinischen Fachpersonal bei den klinischen Untersuchungen auf, dass durchschnittlich 17–20 % der Patienten einen sporadischen Husten entwickelten, der in der Regel innerhalb von 15 Sekunden nach der Inhalation auftrat und typischerweise

Tabelle 1 Unerwünschte Wirkungen

Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorie 150 Mikrogramm	Häufigkeitskategorie 300 Mikrogramm
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Infektionen der oberen Atemwege	Häufig	Sehr häufig
Nasopharyngitis	Häufig	Sehr häufig
Sinusitis	Häufig	Häufig
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		
Überempfindlichkeit <sup>1</sup>	Gelegentlich	Gelegentlich
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Diabetes mellitus und Hyperglykämie	Gelegentlich	Häufig
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Kopfschmerzen	Häufig	Häufig
Schwindel	Häufig	Häufig
Parästhesie	Gelegentlich	Gelegentlich
<b>Herzerkrankungen</b>		
Ischämische Herzerkrankung	Gelegentlich	Häufig
Palpitationen	Gelegentlich	Häufig
Vorhofflimmern	Gelegentlich	Gelegentlich
Tachykardie	Gelegentlich	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Husten	Häufig	Häufig
Oropharyngealer Schmerz, einschließlich Irritation im Rachen	Häufig	Häufig
Rhinorrhö	Häufig	Häufig
Paradoxe Bronchospasmus	Gelegentlich	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		
Pruritus/Hautausschlag	Gelegentlich	Häufig
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		
Muskelspasmus	Häufig	Häufig
Schmerzen des Bewegungsapparats	Gelegentlich	Häufig
Myalgie	Gelegentlich	Gelegentlich
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Brustschmerzen	Häufig	Häufig
Peripheres Ödem	Häufig	Häufig

<sup>1</sup> Nach der Markteinführung wurden Berichte über Überempfindlichkeit in Verbindung mit der Anwendung von Onbrez Breezhaler erhalten. Dies waren Spontanberichte aus einer Population unbekannter Größe und dabei ist es nicht immer möglich, die Häufigkeit zuverlässig zu bestimmen oder den Nachweis eines kausalen Zusammenhangs mit der Anwendung eines Arzneimittels zu erbringen. Daher wurde die Häufigkeit basierend auf den Daten klinischer Studien berechnet.

5 Sekunden anhielt (etwa 10 Sekunden bei Rauchern). Bei weiblichen Patienten und Rauchern wurde eine größere Häufigkeit als bei männlichen Patienten bzw. Ex-Rauchern beobachtet. Dieser Husten nach Inhalation führte bei keinem Patienten bei Anwendung der empfohlenen Dosen zu einem Abbruch der Studie (Husten ist ein Symptom der COPD und nur 8,2 % der Patienten berichteten Husten als unerwünschtes Ereignis). Es liegen keine Hinweise vor, dass der Husten nach Inhalation mit Bronchospasmus, Exazerbationen, Krankheitsverschlechterung oder einem Verlust der Wirksamkeit in Verbindung steht.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Bei COPD-Patienten verursachten Einzeldosen, die das 10-Fache der empfohlenen therapeutischen Höchstdosis darstellten, einen mäßigen Anstieg der Pulsfrequenz, des systolischen Blutdrucks und des QT<sub>c</sub>-Intervalls.

Eine Überdosis Indacaterol führt möglicherweise zu verstärkten Effekten, wie sie für beta<sub>2</sub>-adrenerge Stimulatoren typisch sind,

d.h. Tachykardie, Tremor, Palpitationen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, ventrikuläre Arrhythmien, metabolische Azidose, Hypokaliämie und Hyperglykämie.

Eine unterstützende und symptomatische Behandlung ist angezeigt. In schweren Fällen sollte die Behandlung stationär erfolgen. Die Anwendung kardioselektiver Beta-Blocker kann in Erwägung gezogen werden, jedoch nur unter Aufsicht eines Arztes und mit äußerster Vorsicht, da die Anwendung von Beta-Blockern einen Bronchospasmus auslösen kann.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen; selektive Beta<sub>2</sub>-Adrenorezeptoragonisten, ATC-Code: R03AC18

##### Wirkmechanismus

Die pharmakologischen Auswirkungen von Beta<sub>2</sub>-Adrenorezeptoragonisten lassen sich zumindest teilweise auf die Stimulierung der intrazellulären Adenylzyklase zurückführen, jenem Enzym, das die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) zu zyklischem 3',5'-Adenosinmonophosphat (zyklisches Monophosphat) katalysiert. Erhöhte Konzentrationen von zyklischem AMP bewirken eine Entspannung der glatten Bronchialmuskulatur. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Indacaterol, ein lang wirksamer beta<sub>2</sub>-adrenerger Agonist, auf Beta<sub>2</sub>-Rezeptoren 24-mal stärker agonistisch wirkt als auf Beta<sub>1</sub>-Rezeptoren und 20-mal stärker als auf Beta<sub>3</sub>-Rezeptoren.

Inhaliertes Indacaterol wirkt in der Lunge lokal als Bronchodilatator. Indacaterol ist ein partieller Agonist am menschlichen beta<sub>2</sub>-adrenergen Rezeptor mit einer Wirkstärke im nanomolaren Bereich. In isolierten menschlichen Bronchien hat Indacaterol eine schnell einsetzende Wirkung und eine lange Wirkdauer.

Obwohl Beta<sub>2</sub>-Rezeptoren die überwiegenden adrenergen Rezeptoren in der glatten Muskulatur der Bronchien und Beta<sub>1</sub>-Rezeptoren die überwiegenden adrenergen Rezeptoren im menschlichen Herzen sind, gibt es auch im Herzen beta<sub>2</sub>-adrenerge Rezeptoren, die 10 % bis 50 % aller adrenergen Rezeptoren ausmachen. Die genaue Funktion der beta<sub>2</sub>-adrenergen Rezeptoren im Herzen ist unbekannt, aber ihr Vorkommen deutet auf die Möglichkeit hin, dass auch hochselektive beta<sub>2</sub>-adrenerge Agonisten kardiale Effekte haben können.

##### Pharmakodynamische Wirkungen

In einer ganzen Reihe von klinischen Studien zur Pharmakodynamik und Wirksamkeit zeigte Onbrez Breezhaler nach einmal täglicher Anwendung einer Dosis von 150 bzw. 300 Mikrogramm konsistent eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (Messung anhand des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde, FEV<sub>1</sub>) über 24 Stunden. Die Wirkung setzte rasch innerhalb von 5 Minuten nach Inhalation ein, mit einer Erhöhung des FEV<sub>1</sub> gegenüber dem Ausgangswert von 110 bis



160 ml, vergleichbar mit der Wirkung des schnell wirkenden Beta<sub>2</sub>-Agonisten Salbutamol in einer Dosierung von 200 Mikrogramm, und statistisch signifikant schneller als Salmeterol/Fluticason 50/500 Mikrogramm. Der durchschnittliche Spitzenwert der Verbesserung des FEV<sub>1</sub> gegenüber dem Ausgangswert betrug 250 bis 330 ml im Steady State.

Die bronchodilatatorische Wirkung war unabhängig vom Zeitpunkt der Dosierung, morgens oder abends.

Es wurde gezeigt, dass Onbrez Breezhaler die Hyperinflation der Lunge reduziert. Dies führt im Vergleich zu Placebo zu einer erhöhten inspiratorischen Kapazität während körperlicher Betätigung und im Ruhezustand.

#### Auswirkungen auf die kardiale Elektro-physiologie

In einer doppelblinden, placebo- und aktiv (Moxifloxacin-)kontrollierten Studie über 2 Wochen mit 404 gesunden Probanden betrug die maximale mittlere (90 %-Konfidenzintervall) Verlängerung des QT<sub>c</sub>-Intervalls nach mehrfacher Gabe von 150 Mikrogramm, 300 Mikrogramm bzw. 600 Mikrogramm 2,66 (0,55; 4,77), 2,98 (1,02; 4,93) bzw. 3,34 (0,86; 5,82) Millisekunden. Dies zeigt, dass im Zusammenhang mit der Verlängerung des QT-Intervalls bei den empfohlenen therapeutischen Dosen oder beim Zweifachen der empfohlenen Höchstdosis keine Bedenken betreffend eines Arrhythmie fördernden Potenzials bestehen. Im geprüften Dosisbereich gab es keine Anzeichen für einen Zusammenhang zwischen Konzentration und Delta-QT<sub>c</sub>.

Wie in einer 26-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie an 605 Patienten mit COPD nachgewiesen, gab es keinen klinisch relevanten Unterschied bezüglich der Entwicklung von arrhythmogenen Ereignissen. Dies wurde bei Patienten, welche die empfohlene Onbrez Breezhaler-Dosierungen und solchen, die Placebo erhielten oder mit Tiotropium behandelt wurden, zu Studienbeginn und bis zu dreimal während des 26-wöchigen Behandlungszeitraums über 24 Stunden erhoben.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Das klinische Entwicklungsprogramm von Onbrez Breezhaler beinhaltete eine 12-Wochen-Studie, zwei 6-Monats-Studien (wovon eine Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit auf ein Jahr ausgedehnt wurde) und eine 1-Jahres-Studie bei Patienten mit klinisch diagnostizierter COPD. In diesen Studien wurden die Lungenfunktion sowie gesundheitsbezogene Ergebnisse wie Dyspnoe, Exazerbationen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität beurteilt.

#### Lungenfunktion

Nach einmal täglicher Anwendung einer Dosis von 150 Mikrogramm bzw. 300 Mikrogramm bewirkte Onbrez Breezhaler eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Lungenfunktion. Am primären Endpunkt (24-Stunden-Trough-FEV<sub>1</sub>-Wert) nach 12 Wochen führte die Dosis von 150 Mikrogramm zu einem Anstieg von 130 bis 180 ml im Vergleich zu Placebo ( $p < 0,001$ ) und 60 ml im Vergleich zu Salmeterol 50 Mikrogramm zweimal täglich ( $p < 0,001$ ).

Die Dosis von 300 Mikrogramm bewirkte einen Anstieg von 170 bis 180 ml im Vergleich zu Placebo ( $p < 0,001$ ) und 100 ml im Vergleich zu Formoterol 12 Mikrogramm zweimal täglich ( $p < 0,001$ ). Beide Dosierungen bewirkten einen Anstieg von 40 bis 50 ml gegenüber offen angewendetem Tiotropium 18 Mikrogramm einmal täglich (150 Mikrogramm,  $p = 0,004$ ; 300 Mikrogramm,  $p = 0,01$ ). Die 24 Stunden anhaltende bronchodilatatorische Wirkung von Onbrez Breezhaler blieb von der ersten Gabe an über einen einjährigen Behandlungszeitraum ohne Anzeichen eines Wirksamkeitsverlusts (Tachyphylaxie) bestehen.

#### Symptomatische Vorteile

Beide Dosierungen bewirkten im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Verbesserungen der Symptome bei Dyspnoe und eine Verbesserung des Gesundheitszustandes (bei Beurteilung mit Hilfe des Transitional Dyspnoea Index [TDI] bzw. des St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Die Größenordnung des Ansprechens war im Allgemeinen höher als mit aktiven Vergleichspräparaten (Tabelle 2). Zusätzlich benötigten mit Onbrez Breezhaler behandelte Patienten signifikant weniger Notfallmedikation, hatten mehr Tage, an denen im Vergleich zu Placebo keine Notfallmedikation erforderlich war, und einen signifikant erhöhten Prozentsatz von Tagen ohne Tagessymptome.

Eine zusammenfassende Analyse nach 6-monatiger Behandlung ergab, dass die COPD-Exazerbationsrate statistisch signifikant niedriger als bei Placebo ist. Der Vergleich zu Placebo zeigte für die Behandlung mit 150 Mikrogramm bzw. 300 Mikrogramm ein Verhältnis der Raten von 0,68

(95 % KI [0,47; 0,98];  $p$ -Wert 0,036) bzw. 0,74 (95 % KI [0,56; 0,96];  $p$ -Wert 0,026).

Für Personen afrikanischer Abstammung liegen begrenzte Behandlungserfahrungen vor.

Siehe Tabelle 2

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Onbrez Breezhaler eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Indacaterol ist ein chirales Molekül mit R-Konfiguration.

Pharmakokinetische Daten wurden in einer Reihe von klinischen Studien an gesunden Probanden und COPD-Patienten gewonnen.

#### Resorption

Im Median dauerte es nach Anwendung einer Inhalationseinzeldosis oder wiederholter Inhalationsdosen etwa 15 Minuten, bis Spitzenkonzentrationen von Indacaterol im Serum erreicht waren. Die systemische Exposition von Indacaterol nahm mit steigender Dosis (150 Mikrogramm bis 600 Mikrogramm) proportional zur Dosis zu. Die absolute Bioverfügbarkeit von Indacaterol nach einer Inhalationsdosis betrug im Durchschnitt 43 % bis 45 %. Die systemische Exposition ist das gemeinsame Resultat der Absorption über Lunge und Magen-Darm; ca. 75 % der systemischen Exposition resultierte aus pulmonaler Absorption und ca. 25 % aus gastro-intestinaler Absorption.

**Tabelle 2 Symptomlinderung nach 6-monatiger Behandlungsdauer**

Behandlung Dosis (Mikrogramm)	Indacaterol 150 einmal täglich	Indacaterol 300 einmal täglich	Tiotropium 18 einmal täglich	Salmeterol 50 zweimal täglich	Formoterol 12 zweimal täglich	Placebo
<b>Prozentsatz der Patienten, die einen MCID im TDI erreichten†</b>	57 <sup>a</sup> 62 <sup>b</sup>	71 <sup>b</sup> 59 <sup>c</sup>	57 <sup>b</sup>	54 <sup>a</sup>	54 <sup>c</sup>	45 <sup>a</sup> 47 <sup>b</sup> 41 <sup>c</sup>
<b>Prozentsatz der Patienten, die einen MCID im SGRQ erreichten†</b>	53 <sup>a</sup> 58 <sup>b</sup>	53 <sup>b</sup> 55 <sup>c</sup>	47 <sup>b</sup>	49 <sup>a</sup>	51 <sup>c</sup>	38 <sup>a</sup> 46 <sup>b</sup> 40 <sup>c</sup>
<b>Reduktion der Hübe/Tag mit Notfallmedikation gegenüber Ausgangswert</b>	1,3 <sup>a</sup> 1,5 <sup>b</sup>	1,6 <sup>b</sup>	1,0 <sup>b</sup>	1,2 <sup>a</sup>	n/e	0,3 <sup>a</sup> 0,4 <sup>b</sup>
<b>Prozentsatz der Tage ohne Anwendung einer Notfallmedikation</b>	60 <sup>a</sup> 57 <sup>b</sup>	58 <sup>b</sup>	46 <sup>b</sup>	55 <sup>a</sup>	n/e	42 <sup>a</sup> 42 <sup>b</sup>

Studiendesign mit <sup>a</sup>: Indacaterol 150 Mikrogramm, Salmeterol und Placebo; <sup>b</sup>: Indacaterol 150 und 300 Mikrogramm, Tiotropium und Placebo; <sup>c</sup>: Indacaterol 300 Mikrogramm, Formoterol und Placebo

† MCID = geringster klinisch relevanter Unterschied (TDI-Veränderung  $\geq 1$  Punkt, SGRQ-Veränderung  $\geq 4$  Punkte)

n/e = nach 6 Monaten nicht beurteilt

Bei wiederholter Anwendung einmal täglich stiegen die Serumkonzentrationen von Indacaterol an. Das Fließgleichgewicht (Steady State) war innerhalb von 12 bis 14 Tagen erreicht. Das mittlere Akkumulationsverhältnis von Indacaterol, d. h. die AUC im Verlauf des 24-Stunden-Dosierungsintervalls an Tag 14 im Vergleich zu Tag 1, lag bei einmal täglich inhalierten Dosen von 150 Mikrogramm bis 600 Mikrogramm im Bereich von 2,9 bis 3,5.

#### Verteilung

Nach intravenöser Infusion betrug das Verteilungsvolumen von Indacaterol in der terminalen Eliminationsphase 2557 Liter, was für eine weitreichende Verteilung spricht. Die Bindung an humane Serum- und Plasmaproteine betrug *in vitro* 94,1–95,3 % bzw. 95,1–96,2 %.

#### Biotransformation

Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Indacaterol in einer ADME-Studie (Absorption, Distribution, Metabolismus, Exkretion) beim Menschen war im Serum hauptsächlich unverändertes Indacaterol nachweisbar. Dieses machte etwa ein Drittel der gesamten arzneimittelbedingten AUC über 24 Stunden aus. Der häufigste Metabolit im Serum war ein hydroxyliertes Derivat. Phenolische O-Glukuronide von Indacaterol und hydroxyliertes Indacaterol waren weitere häufige Metaboliten. Ein Diastereomer des hydroxylierten Derivats, ein N-Glukuronid von Indacaterol sowie C- und N-dealkylierte Produkte wurden zudem als weitere Metabolite identifiziert.

*In-vitro*-Untersuchungen ergaben, dass UGT1A1 die einzige UGT-Isoform ist, die Indacaterol zum phenolischen O-Glukuronid metabolisierte. Die oxidativen Metaboliten wurden nach Inkubation mit rekombinantem CYP1A1, CYP2D6 und CYP3A4 nachgewiesen. CYP3A4 gilt als bedeutendstes Isoenzym bei der Hydroxylierung von Indacaterol. *In-vitro*-Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass Indacaterol ein niederaffines Substrat für die Effluxpumpe P-gp ist.

#### Elimination

In klinischen Studien, in welchen Harn gesammelt wurde, war die Menge an unverändert über den Harn ausgeschiedenem Indacaterol generell niedriger als 2 % der Dosis. Die renale Clearance von Indacaterol betrug durchschnittlich zwischen 0,46 und 1,20 l/h. In Anbetracht dessen, dass die Serum-Clearance von Indacaterol 23,3 l/h beträgt, spielt die renale Clearance bei der Elimination von systemisch verfügbarem Indacaterol offensichtlich eine untergeordnete Rolle (etwa 2 bis 5 % der systemischen Clearance).

In einer ADME-Studie mit oral angewendetem Indacaterol dominierte die Ausscheidung über die Fäzes gegenüber der Ausscheidung über den Harn. Indacaterol wurde über die menschlichen Fäzes überwiegend als unveränderte Ursprungssubstanz (54 % der Dosis) und in geringerem Maß in Form von hydroxylierten Indacaterol-Metaboliten (23 % der Dosis) ausgeschieden. Die Massenbilanz war mit einer Wiederfindung von  $\geq 90$  % der Dosis in den Exkrementen vollständig.

Die Serumkonzentrationen von Indacaterol verringerten sich in multiphasischer Weise bei einer durchschnittlichen terminalen Halbwertszeit zwischen 45,5 und 126 Stunden. Die aus der Akkumulation von Indacaterol nach Mehrfachdosierung errechnete effektive Halbwertszeit betrug zwischen 40 und 52 Stunden. Dies steht im Einklang mit dem beobachteten Zeitraum bis zum Erreichen des Steady-State von etwa 12 bis 14 Tagen.

#### Spezielle Patientengruppen

Eine populationspharmakokinetische Analyse belegte, dass Alter (Erwachsene bis zu 88 Jahren), Geschlecht, Gewicht (32–168 kg) oder Rasse keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Indacaterol haben. Es ergaben sich keine Anzeichen eines Unterschieds zwischen ethnischen Subgruppen in dieser Population.

Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung waren die  $C_{max}$ - oder AUC-Werte von Indacaterol nicht maßgeblich verändert. Auch bezüglich der Proteinbindung ergaben sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung und den gesunden Kontrollpersonen. Es wurden keine Studien bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion durchgeführt.

Aufgrund der sehr geringen Bedeutung der Ausscheidung über die Harnwege für die Gesamtelimination aus dem Körper wurde keine Studie bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion durchgeführt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, die auf die  $\beta_2$ -agonistischen Eigenschaften von Indacaterol zurückzuführen sind, schlossen Tachykardie, Herzrhythmusstörungen und myokardiale Läsionen bei Hunden ein. Bei Nagetieren wurden leichte Reizungen der Nasenhöhle und des Larynx beobachtet. Alle diese Befunde traten bei Expositionen auf, die ausreichend weit über den zu erwartenden humantherapeutischen Expositionen lagen.

Obwohl Indacaterol in einer Fertilitätsstudie mit Ratten keinen Einfluss auf die allgemeine Reproduktionsfähigkeit hatte, wurde in Ratten in einer Studie zur Prägung der peri- und postnatalen Entwicklung bei einer Exposition, die 14-fach höher war als bei der Behandlung von Menschen mit Onbrez Breezhaler, eine Abnahme der Zahl trächtiger  $F_1$ -Nachkommen beobachtet. Indacaterol war in Ratten oder Kaninchen weder embryotoxisch noch teratogen.

Gentoxizitätsstudien ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes oder klastogenes Potenzial. Die Karzinogenität wurde in einer Zweijahresstudie an Ratten und einer Sechsmonatsstudie an transgenen Mäusen geprüft. Die erhöhte Häufigkeit benigner ovarieller Leiomyome und fokaler Hyperplasie der glatten Ovarialmuskulatur bei Ratten deckte sich mit ähnlichen Befunden für andere  $\beta_2$ -adrenerge Agonisten. Es gab keine Hinweise auf Karzinogenität bei Mäusen. Systemische Expositionen (AUC) im NOAEL-(no observed adverse effect level)-Bereich waren bei Ratten und Mäusen in diesen Studien mindes-

tens um das 7- bzw. 49-Fache höher als bei Menschen, die mit Onbrez Breezhaler in einer Dosierung von 300 Mikrogramm einmal täglich behandelt wurden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Lactose-Monohydrat

Kapselhülle

Gelatine

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Erst unmittelbar vor der Anwendung aus der Blisterpackung entnehmen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Onbrez Breezhaler ist ein Inhalator für Einzeldosen. Inhalatorgehäuse und Schutzkappe bestehen aus Acrylnitril-Butadien-Styrol und die Drucktasten bestehen aus Methylmethacrylat-Acrylnitril-Butadien-Styrol. Nadeln und Federn bestehen aus Edelstahl.

PA/Al/PVC-Al-Blisterspackungen, mit 10 Hartkapseln.

Faltschachtel mit 10 Kapseln und einem Onbrez Breezhaler-Inhalator

Faltschachtel mit 30 Kapseln und einem Onbrez Breezhaler-Inhalator

Mehrfachpackung mit 2 Packungen (jede Einzelpackung enthält 30 Kapseln und 1 Inhalator)

Mehrfachpackung mit 3 Packungen (jede Einzelpackung enthält 30 Kapseln und 1 Inhalator)

Mehrfachpackung mit 30 Packungen (jede Einzelpackung enthält 10 Kapseln und 1 Inhalator)

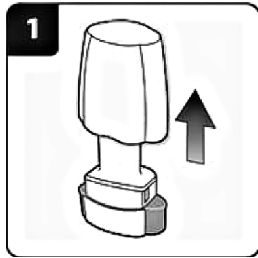
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jeder Inhalator ist nach 30-tägigem Gebrauch zu entsorgen.

## Anleitung zu Handhabung und Anwendung

### Schutzkappe abziehen.



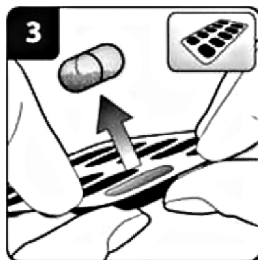
### Inhalator öffnen:

Halten Sie das Basisteil des Inhalators fest und klappen Sie das Mundstück ab, um den Inhalator zu öffnen.



### Kapsel vorbereiten:

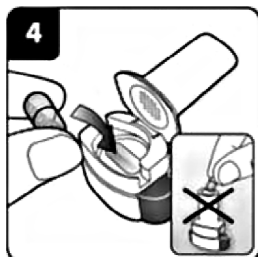
**Nehmen Sie unmittelbar vor der Anwendung** mit trockenen Händen eine Kapsel aus der Blisterpackung.



### Kapsel einlegen:

Legen Sie die Kapsel in das Kapselfach.

**Legen Sie nie die Kapsel direkt in das Mundstück.**



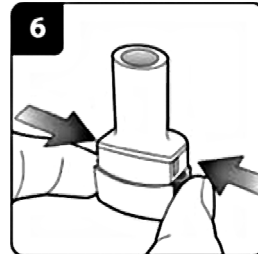
### Inhalator schließen:

Schließen Sie den Inhalator, bis Sie ein Klicken hören.

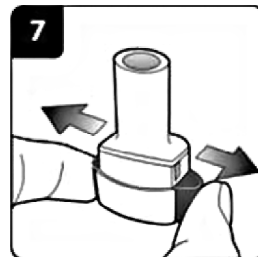


### Kapsel durchstechen:

- Halten Sie den Inhalator senkrecht mit dem Mundstück nach oben.
- Drücken Sie beide Drucktasten an der Seite gleichzeitig fest zusammen, um die Kapsel zu durchstechen. **Drücken Sie die Drucktasten nur einmal.**
- Wenn die Kapsel durchstochen wird, sollten Sie ein Klicken hören.



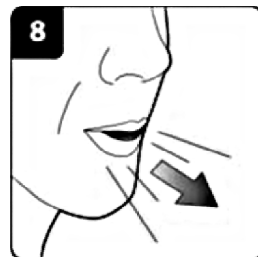
**Lassen Sie die seitlichen Drucktasten vollständig los.**



### Ausatmen:

Atmen Sie vollständig aus, bevor Sie das Mundstück in den Mund nehmen.

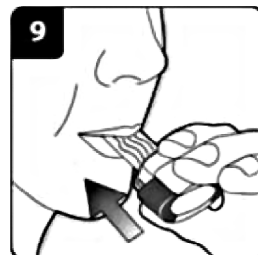
**Blasen Sie auf keinen Fall in das Mundstück.**



### Arzneimittel inhalieren

Um das Arzneimittel tief in Ihre Atemwege einzuatmen:

- Halten Sie den Inhalator wie im Bild gezeigt. Die Drucktasten sollen nach links und rechts zeigen. Drücken Sie nicht auf die Drucktasten.
- Nehmen Sie das Mundstück in den Mund und schließen Sie die Lippen um das Mundstück.
- Atmen Sie rasch und gleichmäßig so tief wie möglich ein.



### Hinweis:

Während Sie durch den Inhalator einatmen, dreht sich die Kapsel in der Kammer und Sie sollten ein schwirrendes Geräusch hö-

ren. Sie werden einen süßen Geschmack empfinden, während das Arzneimittel in die Lungen gelangt.

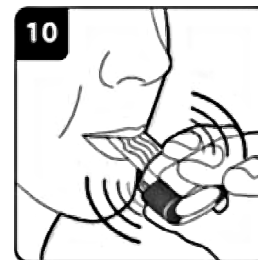
### Weitere Hinweise

Es kann gelegentlich vorkommen, dass sehr kleine Kapselstücke den Filter passieren und in Ihren Mund gelangen. Sollte dies eintreten, können Sie diese Stücke unter Umständen auf Ihrer Zunge spüren. Diese Stücke sind nicht schädlich, wenn sie geschluckt oder inhaliert werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Kapsel in Stücke zerfällt, ist größer, wenn sie mehr als einmal durchstochen wird (Schritt 6).

### Wenn Sie kein schwirrendes Geräusch hören:

Die Kapsel ist möglicherweise im Kapselfach eingeklemmt. Ist dies der Fall:

- Öffnen Sie den Inhalator und klopfen Sie leicht an das Basisteil des Inhalators, um die Kapsel vorsichtig zu lösen. Drücken Sie nicht auf die seitlichen Drucktasten.
- Inhalieren Sie das Arzneimittel nochmals durch Wiederholung der Schritte 8 und 9.



### Atem anhalten

Nach Inhalation des Arzneimittels:

- Halten Sie Ihren Atem mindestens 5–10 Sekunden oder so lange an, wie dies bequem möglich ist, während Sie den Inhalator aus dem Mund nehmen.
- Atmen Sie anschließend aus.
- Öffnen Sie den Inhalator, um zu sehen, ob sich Pulverrückstände in der Kapsel befinden.

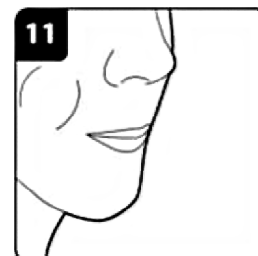
### Wenn Pulverrückstände in der Kapsel verbleiben:

- Schließen Sie den Inhalator.
- Wiederholen Sie die Schritte 8, 9, 10 und 11.

Meistens kann die Kapsel mit ein bis zwei Inhalationen geleert werden.

### Weitere Hinweise

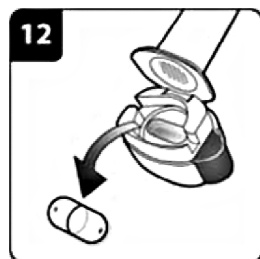
Manche Patienten entwickeln gelegentlich nach der Inhalation des Arzneimittels ein kurzes Husten. Sollte dieser Husten auch bei Ihnen auftreten, brauchen Sie sich keine Sorgen zu machen. Sofern die Kapsel leer ist, haben Sie auf jeden Fall genügend Arzneimittel erhalten.



**Nach Beendigung der Inhalation des Arzneimittels:**

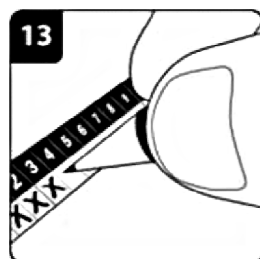
- Öffnen Sie das Mundstück wieder und kippen Sie den Inhalator, sodass die leere Kapsel aus dem Kapselfach fällt. Entsorgen Sie die leere Kapsel in den Haushaltsabfall.
- Schließen Sie den Inhalator und bringen Sie die Schutzkappe wieder an.

**Bewahren Sie die Kapseln nicht im Onbrez Breezhaler-Inhalator auf.**



**Die tägliche Anwendung auf dem Dosis-Kontrollstreifen ankreuzen:**

Auf der Innenseite der Packung befindet sich ein Kontrollstreifen zur Erinnerung an die tägliche Anwendung. Kreuzen Sie das Kästchen für die heutige Anwendung an, wenn Ihnen das hilft, an die Inhalation der nächsten Dosis zu denken.



**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Onbrez Breezhaler 150 Mikrogramm  
EU/1/09/593/001-005

Onbrez Breezhaler 300 Mikrogramm  
EU/1/09/593/006-010

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
30. November 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Dezember 2014

**10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2014

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND**

Novartis Pharma GmbH  
90327 Nürnberg

Hausadresse:  
Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
Telefon: (09 11) 273-0  
Telefax: (09 11) 273-12 653  
Internet/E-Mail: [www.novartis.de](http://www.novartis.de)

Info-Service:  
Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)  
Telefax: (09 11) 273-12 160



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt