



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº **4820**

BUENOS AIRES, 16 JUN 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006403-14-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TOVANOR BREEZHALER / GLICOPIRRONIO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALACION EN CAPSULAS DURAS, GLICOPIRRONIO (COMO BROMURO DE GLICOPIRRONIO 63 µg) 50 µg, aprobada por Certificado Nº 57.234.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

Re.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 820

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 312 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TOVANOR BREEZHALER / GLICOPIRRONIO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALACION EN CAPSULAS DURAS, GLICOPIRRONIO (COMO BROMURO DE GLICOPIRRONIO 63 µg) 50 µg, aprobada por Certificado Nº 57.234 y Disposición Nº 5157/13, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 222 a 239, 252 a 269 y 282 a 299, para los prospectos y de fojas 240 a 251, 270 a 281 y 300 a 311, para la información para el paciente.

Re



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº **4820**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5157/13 los prospectos autorizados por las fojas 222 a 239 y la información para el paciente autorizada por las fojas 240 a 251, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 57.234 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-006403-14-0

DISPOSICIÓN Nº **4820**

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4820** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.234 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TOVANOR BREEZHALER / GLICOPIRRONIO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALACION EN CAPSULAS DURAS, GLICOPIRRONIO (COMO BROMURO DE GLICOPIRRONIO 63 µg) 50 µg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5157/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004498-13-5.

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACIÓN AUTORIZADA |
|---|----------------------------------|---|
| Prospectos de información para el paciente. | Anexo de Disposición N° 5157/13. | Prospectos de fs. 222 a 239, 252 a 269 y 282 a 299, corresponde desglosar de fs. 222 a 239. Información para el paciente de fs. 240 a 251, 270 a 281 y 300 a 311, corresponde desglosar de fs. 240 a 251. |

[Handwritten signatures and initials]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.234 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de. **16 JUN 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-006403-14-0

DISPOSICIÓN N°

4820

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



ORIGINAL

4820

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

16 JUN 2015

Novartis

TOVANOR® BREEZHALER®

GLICOPIRRONIO

Polvo para inhalación en cápsulas duras

Venta bajo receta

Industria Suiza

FÓRMULA

Cada cápsula contiene:

Glicopirronio (como Bromuro de Glicopirronio 63 µg)..... 50 µg
Excipientes: Lactosa monohidrato 24,900 mg, Estearato de magnesio 0,037 mg,
Hipromelosa 45,59 mg, Carragenina 0,42 mg, Cloruro de potasio 0,18 mg, Amarillo
FDyC N° 6 / Amarillo ocaso FCF (110) (CI 15985, E 110) 0,12 mg.

La dosis administrada (es decir, la dosis que sale de la boquilla del inhalador de Tovanor® Breezhaler®) equivale a 44 µg de glicopirronio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonista muscarínico de acción prolongada. Código ATC R03BB06.

INDICACIONES

Tovanor® Breezhaler® está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento que se administra una vez al día para el alivio de los síntomas de los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Tovanor® Breezhaler® es un antagonista de los receptores muscarínicos (anticolinérgico) de acción prolongada, que se administra por vía inhalatoria una vez al día como tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la EPOC. Los nervios parasimpáticos constituyen la principal vía nerviosa broncoconstrictora de las vías respiratorias, y el tono colinérgico es el componente reversible clave de la obstrucción del flujo de aire en la EPOC. Tovanor® Breezhaler® actúa bloqueando la acción broncoconstrictora de la acetilcolina en las fibras musculares lisas de las vías respiratorias, de modo que estas últimas se dilatan.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL
4820



De los cinco subtipos de receptores muscarínicos conocidos (M_1 a M_5), solamente los subtipos M_1 , M_2 y M_3 desempeñan una función fisiológica definida en el pulmón humano. Bromuro de glicopirronio es un antagonista con gran afinidad por esos tres subtipos de receptores. En los estudios de fijación competitiva a receptores, su selectividad por los receptores humanos M_3 y M_1 fue 4 a 5 veces mayor que la que tiene por los receptores humanos M_2 . Ejerce una acción de inicio rápido, a juzgar por los parámetros cinéticos observados de asociación o disociación de los receptores y el comienzo del efecto tras la inhalación en los estudios clínicos.

Su acción prolongada puede atribuirse en parte a la persistencia de las concentraciones del fármaco en los pulmones, la cual es un reflejo de la prolongada vida media de glicopirronio inhalado con el inhalador de Tovanor® Breezhaler®, a diferencia de la vida media que se observa con la administración por vía intravenosa (Ver "Farmacocinética"- "Eliminación"). Los datos farmacocinéticos obtenidos en pulmones de ratas que inhalaban bromuro de glicopirronio proporcionan pruebas adicionales de ello.

Farmacodinamia

Efectos farmacodinámicos primarios

En varios ensayos clínicos de eficacia y farmacodinamia, Tovanor® Breezhaler® produjo una mejora significativa de la función pulmonar (determinada a través del Volumen Espiratorio Forzado del primer segundo, FEV₁) durante un período de 24 horas.

En los estudios pivotaes, Tovanor® Breezhaler® mostró un rápido inicio de acción, a los 5 minutos después de la inhalación, con un aumento del FEV₁ de entre 0,091 L y 0,094 L con respecto al FEV₁ basal. En las 4 horas siguientes a la administración del medicamento, se obtuvo una broncodilatación significativamente mayor con Tovanor® Breezhaler® que con tiotropio (antagonista muscarínico de acción prolongada); la diferencia entre tratamientos variaba entre 0,030 L y 0,068 L. El efecto broncodilatador de Tovanor® Breezhaler® se mantuvo durante 24 horas. No hubo indicios de taquifilaxia con respecto al efecto broncodilatador después de la administración repetida del medicamento durante 52 semanas.

Efectos farmacodinámicos secundarios

Los efectos de la administración intravenosa de 150 µg de bromuro de glicopirronio (= 120 µg de glicopirronio) sobre la frecuencia cardíaca y el intervalo QTc se investigaron en sujetos sanos jóvenes. Se lograron exposiciones máximas ($C_{máx}$) casi 50 veces mayores que las que se obtienen después de la inhalación de Tovanor® Breezhaler® (50 µg), sin que se observara taquicardia ni prolongación del QTc. Se apreciaron signos insignificantes de bradicardia (diferencia media durante 24 h igual a -2 latidos por minuto en comparación con placebo), que es un efecto conocido de las exposiciones bajas a compuestos anticolinérgicos en sujetos sanos jóvenes. En un estudio exhaustivo de la prolongación del QT efectuado en 73 voluntarios sanos, una única dosis inhalada de 352 µg de Tovanor® Breezhaler® (8 veces mayor que la dosis terapéutica) no prolongó el intervalo QTc y redujo levemente la frecuencia cardíaca (efecto máximo de 5,9 latidos por minuto, efecto en promedio durante 24

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzián
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL
4820



horas de 2,8 latidos por minuto) en comparación con placebo. No se observaron variaciones de la frecuencia cardíaca o del intervalo QTc con la dosis de 200 µg de Tovonor® Breezhaler® en los pacientes con EPOC.

Farmacocinética

Absorción

Tras la inhalación oral de Tovonor® Breezhaler® con el inhalador correspondiente, glicopirronio se absorbió en forma rápida y alcanzó su concentración plasmática máxima 5 minutos después de la administración.

Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta de glicopirronio inhalado con el inhalador de Tovonor® Breezhaler® es de un 40%. El 90% de la exposición sistémica posterior a la inhalación se debe a la absorción pulmonar y el 10% restante se atribuye a la absorción gastrointestinal. Se ha calculado que la biodisponibilidad absoluta de glicopirronio administrado por vía oral es de un 5%.

Cuando glicopirronio se administra por inhalación una vez al día durante varios días a pacientes con EPOC, alcanza su estado estacionario farmacocinético en un plazo de una semana de tratamiento. Las concentraciones plasmáticas máxima y mínima de glicopirronio determinadas en el estado estacionario con la pauta posológica de 50 µg al día fue de 166 pg/ml y 8 pg/ml, respectivamente (media de valores en cada caso). Con dosis diarias de 100 y 200 µg, la exposición a glicopirronio en el estado estacionario (ABC durante el intervalo de administración) fue entre 1,4 y 1,7 veces mayor que la obtenida después de la primera dosis. Los datos de eliminación urinaria en el estado estacionario, comparados con los obtenidos tras la administración de la primera dosis, indican que la acumulación sistémica es independiente de la dosis en el rango de dosis de 25 a 200 µg.

Distribución

Tras la administración i.v., el volumen de distribución en el estado estacionario (V_{ee}) de glicopirronio fue de 83 L y el volumen de distribución en la fase terminal o de eliminación (V_z), de 376 L. El volumen aparente de distribución en la fase terminal tras la inhalación (V_z/F) fue de 7310 L, lo cual se debe a la eliminación mucho más lenta después de la inhalación. La fijación de glicopirronio a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue de entre 38 y 41% en el rango de concentraciones de 1 a 10 ng/ml. Dichas concentraciones son por lo menos 6 veces mayores que la concentración máxima media del estado estacionario que se obtiene en el plasma con la pauta de administración de 50 µg una vez al día.

Biotransformación y metabolismo

Los estudios de metabolismo *in vitro* revelan vías metabólicas concordantes de bromuro de glicopirronio en los animales y en los seres humanos. No se han hallado metabolitos específicos del ser humano. Se apreció hidroxilación, que produjo varios metabolitos mono y bihidroxilados, y una hidrólisis directa, que dio lugar a la formación de un derivado del ácido carboxílico (M9).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

7820



Las investigaciones *in vitro* indican que la biotransformación oxidativa de glicopirronio depende de varias isoformas del citocromo P450. La hidrólisis que da lugar al compuesto M9 está probablemente catalizada por miembros de la familia de las colinesterasas.

Después de la inhalación, la exposición sistémica a M9 fue, en promedio, del mismo orden de magnitud que la exposición al compuesto original. Dado que los estudios *in vitro* no revelaron metabolismo pulmonar alguno y que, tras la administración i.v., el compuesto M9 representa una porción ínfima en la circulación (de alrededor del 4% de la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC del compuesto original), se presupone que M9 se forma mediante hidrólisis presistémica o a través de un metabolismo de primer paso hepático a partir de la fracción ingerida de la dosis de bromuro de glicopirronio inhalada por vía oral. Después de la inhalación o de la administración i.v., se detectan en la orina únicamente cantidades mínimas de M9 ($\leq 0,5\%$ de la dosis). También se detectaron glucurónidos o sulfoconjugados de glicopirronio en la orina de los seres humanos tras inhalaciones repetidas, los cuales representaban aproximadamente el 3% de la dosis.

Los estudios de inhibición *in vitro* indicaron que bromuro de glicopirronio carece de capacidad para inhibir las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5, los transportadores (bombas) de expulsión MDR1, MRP2 o MXR y los transportadores (bombas) de captación OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 o OCT2. Los estudios de inducción enzimática *in vitro* no han arrojado indicios de que bromuro de glicopirronio indujese de forma clínicamente importante las isoformas investigadas del citocromo P450 o la enzima UGT1A1 y los transportadores MDR1 y MRP2.

Eliminación

Después de la administración i.v. de bromuro de [^3H]-glicopirronio a seres humanos, la eliminación urinaria media de radioactividad en 48 horas fue del 85% de la dosis. Un 5% adicional de la dosis se halló en la bilis. Así pues, el balance de masas fue casi completo.

La eliminación renal del compuesto original representa entre el 60 y el 70% de la depuración total de glicopirronio disponible sistémicamente, mientras que los procesos de depuración no renales representan entre el 30 y el 40% de la depuración total. Se piensa que la depuración no renal se realiza principalmente por vía metabólica y en menor medida por vía biliar.

En los voluntarios sanos y los pacientes con EPOC que inhalaron dosis de entre 50 y 200 μg de glicopirronio una vez al día, de forma única o repetida, la depuración renal media de dicho fármaco fue de entre 17,4 y 24,4 L/h. La secreción tubular activa contribuye a la eliminación renal de glicopirronio. Se ha recuperado en la orina hasta el 20% de la dosis en forma de compuesto original.

Las concentraciones plasmáticas de glicopirronio disminuyen de forma multifásica. La vida media de eliminación fue más prolongada (33 a 57 horas) tras la inhalación que luego de la administración intravenosa (6,2 horas) u oral (2,8 horas). El patrón de eliminación sugiere una absorción pulmonar sostenida de glicopirronio o el ingreso de dicha sustancia en la circulación general 24 horas después (o 24 horas después) de la inhalación.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtziar
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

7820



Linealidad o no linealidad

En los pacientes con EPOC, la exposición sistémica y la eliminación urinaria total de glicopirronio en el estado estacionario aumentaron de forma prácticamente proporcional a la dosis en el rango de dosis de 50 µg a 200 µg.

Poblaciones especiales

Un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en pacientes con EPOC permitió identificar al peso corporal y la edad como factores que contribuían a la variabilidad interindividual de la exposición sistémica. Tovanor® Breezhaler® (50 µg, una vez al día) puede administrarse con toda seguridad a personas de cualquier grupo de edad y peso.

El sexo biológico, el tabaquismo y el FEV₁ carecieron de efectos aparentes sobre la exposición sistémica:

Pacientes con disfunción hepática

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. Glicopirronio se elimina de la circulación general principalmente por vía renal (Ver "Farmacocinética" - "Eliminación"). No cabe esperar que una alteración del metabolismo hepático de glicopirronio produzca un aumento clínicamente importante de la exposición sistémica.

Pacientes con disfunción renal

La disfunción renal altera la exposición sistémica al bromuro de glicopirronio. La exposición sistémica total puede llegar a ser hasta 1,4 veces mayor en los sujetos con disfunción renal leve o moderada -lo cual representa un aumento medio moderado- y hasta 2,2 veces mayor en los sujetos con disfunción renal grave y nefropatía terminal. Un análisis farmacocinético poblacional reveló que Tovanor® Breezhaler® puede usarse a la dosis recomendada en los pacientes con EPOC que presentan disfunción renal entre leve y moderada (tasa de filtración glomerular estimada ≥ 30 ml/min/1,73m²).

Origen étnico

No se apreciaron diferencias importantes en la exposición sistémica total (ABC) entre los sujetos de origen japonés y los sujetos de raza blanca que inhalaron bromuro de glicopirronio. Se dispone de datos farmacocinéticos insuficientes en personas de otras razas o etnias.

ESTUDIOS CLÍNICOS

El programa de desarrollo clínico de fase III de Tovanor® Breezhaler® consistió en dos estudios claves -un estudio comparativo con placebo de 6 meses de duración y otro estudio comparativo con placebo y con tratamiento activo de 6 meses de duración-, en los que participaron 1888 pacientes con diagnóstico clínico de EPOC.

Novartis Argentina S.A.
 Dr. Sergio Imizian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

que tenían por lo menos 40 años de edad, antecedentes de tabaquismo (consumo de al menos 10 paquetes de cigarrillos-años), un FEV₁ tras la administración de broncodilatadores <80% y ≥30% del valor normal previsto y una relación (o cociente) FEV₁/FVC tras la administración de broncodilatadores, inferior al 70%.

Función pulmonar

En dichos estudios, Tovanor® Breezhaler®, administrado en dosis de 50 µg una vez al día, produjo mejoras clínicamente significativas de la función pulmonar (según el FEV₁) durante un período de 24 horas. A juzgar por el criterio de valoración principal a las 12 semanas (FEV₁ mínimo a las 24 horas, es decir, el FEV₁ registrado hacia el final del período de 24 horas entre una dosis y otra), en los estudios de 6 meses y de 12 meses de duración, Tovanor® Breezhaler® produjo un beneficio broncodilatador de 0,108 L y 0,097 L, respectivamente, en comparación con placebo ($p < 0,001$). En el estudio de 12 meses, en el grupo que recibió 18 µg de tiotropio abierto una vez al día, la mejora con respecto al placebo fue de 0,083 L ($p < 0,001$).

En ambos estudios, Tovanor® Breezhaler® produjo una broncodilatación rápida. En el estudio de 6 meses, el aumento del FEV₁, en comparación con placebo, fue de 0,093 L y de 0,144 L después de 5 y 15 minutos de la primera dosis, respectivamente. En el estudio de 12 meses, el aumento del FEV₁, en comparación con el placebo, fue de 0,087 L y de 0,143 L después de 5 y 15 minutos de la primera dosis, respectivamente ($p < 0,001$). En el estudio de 12 meses de duración, Tovanor® Breezhaler® también produjo mejoras estadísticamente significativas del FEV₁, en comparación con el tiotropio, de unos 0,056 L ($p \leq 0,001$) en las primeras 4 horas posteriores a la administración el día 1 y de 0,050 L ($p < 0,005$) a la semana 26, así como cifras numéricamente mayores de FEV₁ en las primeras 4 horas posteriores a la administración de tiotropio a las semanas 12 (0,030 L) y 52 (0,015 L).

En los estudios pivotaes, Tovanor® Breezhaler® mostró efecto de forma rápida, tras 5 minutos después de la inhalación, con un aumento del FEV₁ de entre 0,091 L y 0,094 L con respecto al basal.

El criterio de valoración principal (a las 12 semanas) demostró que la mejora del FEV₁ mínimo (media de valores) se mantenía durante todo el tratamiento en ambos estudios de 6 y de 12 meses de duración. El FEV₁ mínimo (media de valores) aumentó en 0,113 L a la semana 26 del estudio de 6 meses y en 0,108 L a la semana 52 del estudio de 12 meses en comparación con el placebo. Estos datos indican que el efecto broncodilatador de Tovanor® Breezhaler®, valorado a lo largo de 24 horas, se mantiene durante un período de un año desde la administración de la primera dosis.

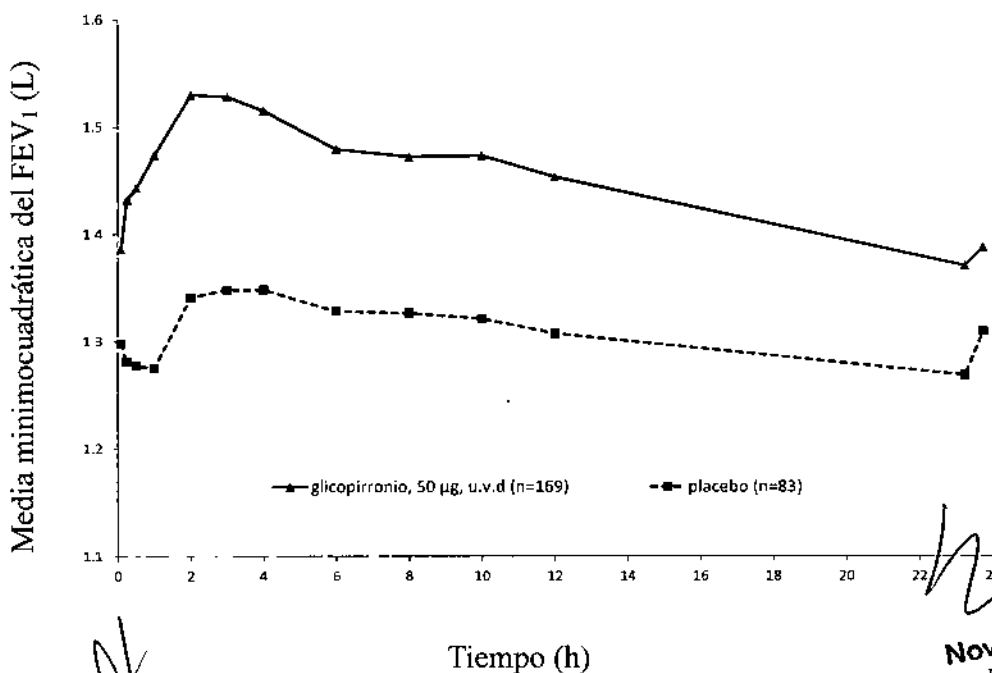
En el estudio de 6 meses, se realizaron espirometrías seriadas el día 1 (Fig. 1), a la semana 12 (Fig. 2) y a la semana 26. En el estudio de 12 meses, se efectuaron espirometrías seriadas el día 1 (Fig. 3), a la semana 12 (Fig. 4) y a la semana 52.

Los datos de las espirometrías seriadas sirvieron para calcular el área bajo la curva (ABC) del FEV₁, normalizada en función del tiempo. En el estudio de 6 meses, a las semanas 12 y 26, Tovanor® Breezhaler® produjo un beneficio de 0,133 L y 0,199 L en el ABC_{0-24 h} del FEV₁ en comparación con el placebo, respectivamente ($p < 0,001$). En el estudio de 12 meses, a la semana 12, Tovanor® Breezhaler® proporcionó un beneficio de 0,106 L en el ABC_{0-24 h} del FEV₁ ($p < 0,001$) en comparación con el placebo.

placebo; con tiotropio, la diferencia terapéutica con respecto al placebo fue de 0,079 L ($p=0,014$). En el estudio de 12 meses, a la semana 52, Tovonor® Breezhaler® produjo un beneficio de 0,106 L en el $ABC_{0-24\text{ h}}$ del FEV_1 en comparación con placebo ($p<0,001$); con tiotropio, la diferencia terapéutica con respecto al placebo fue de 0,040 L ($p=0,279$).

La magnitud del efecto broncodilatador con Tovonor® Breezhaler® dependía del grado de reversibilidad de la limitación del flujo de aire al inicio (lo cual se demostró mediante la administración de un broncodilatador antagonista muscarínico de duración breve): Los pacientes con menor grado de reversibilidad al inicio ($<5\%$) solían presentar una menor respuesta broncodilatadora que los pacientes con mayor grado de reversibilidad al inicio ($\geq 5\%$). Al cabo de 12 semanas (criterio principal de valoración), Tovonor® Breezhaler® aumentó el FEV_1 mínimo (justo antes de la administración de la dosis siguiente) en 0,072 litros en los pacientes que se caracterizaban por presentar el menor grado de reversibilidad ($<5\%$) y en 0,113 litros en los pacientes con mayor grado de reversibilidad al inicio ($\geq 5\%$) en comparación con el placebo ($p<0,05$ en ambos casos). Se observaron hallazgos similares en los pacientes tratados con tiotropio. Después de 12 semanas de tratamiento con tiotropio, en los pacientes que tenían el menor grado de reversibilidad al inicio ($<5\%$) se observó un aumento del FEV_1 mínimo de 0,059 litros en comparación con el placebo, mientras que en los pacientes que tenían un mayor grado de reversibilidad al inicio ($\geq 5\%$) el aumento del FEV_1 mínimo fue de 0,097 litros en comparación con el placebo.

Figura 1 Estudio fundamental de seis meses: Datos de las espirometrías seriadas (medias minimocuadráticas del FEV_1 [litros]) tras la primera dosis



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtziar
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Figura 2 Estudio fundamental de seis meses: Datos de las espirometrías seriadas (medias minimocuadráticas del FEV₁ [litros]) a la semana 12

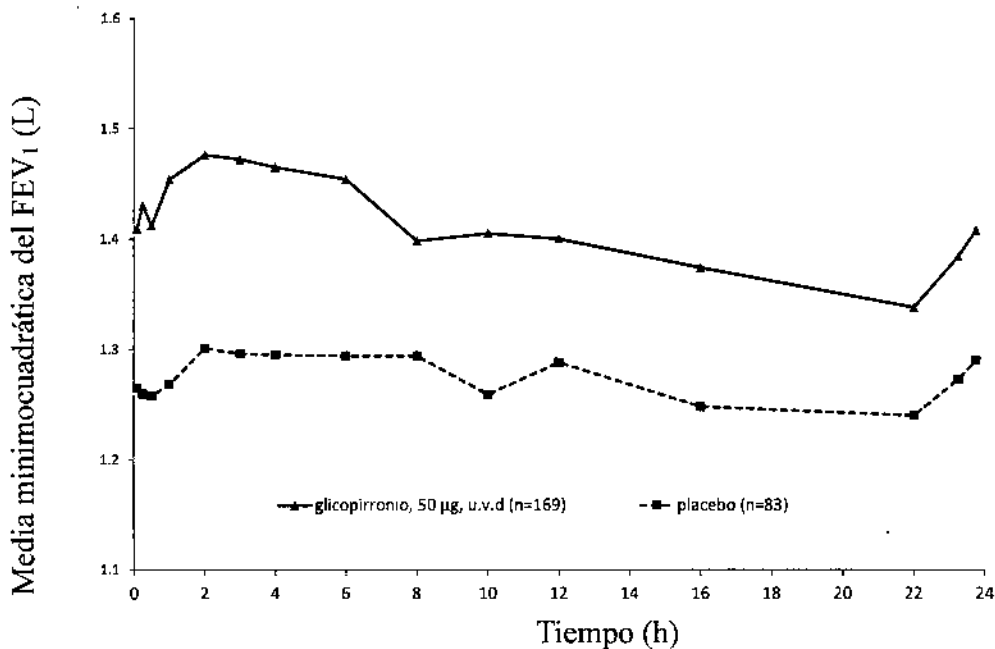
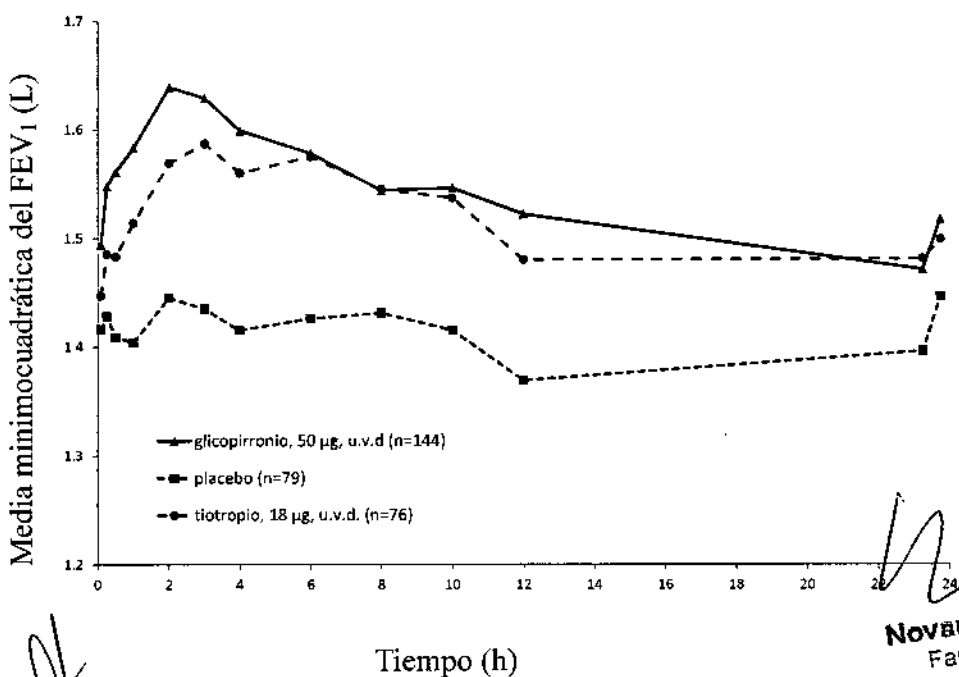
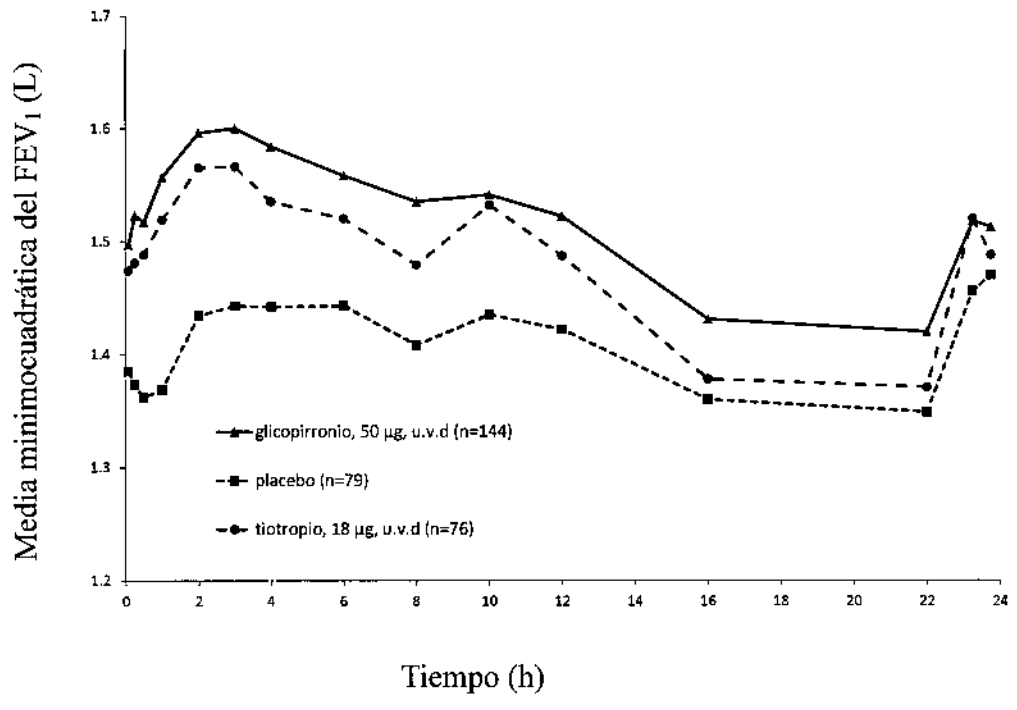


Figura 3 Estudio fundamental de doce meses: Datos de las espirometrías seriadas (medias minimocuadráticas del FEV₁ [litros]) tras la primera dosis



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtziari
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Figura 4 Estudio fundamental de doce meses: Datos de las espirometrías seriadas (medias minimocuadráticas del FEV₁ [litros]) a la semana 12



Además de mejorar el FEV₁, Tovanor® Breezhaler® aumentó sistemáticamente la capacidad vital forzada (FVC) y la capacidad inspiratoria en ambos estudios pivotaes. A la semana 12, en los estudios de 6 y de 12 meses de duración, Tovanor® Breezhaler® aumentó la FVC media en 0,194 L y en 0,183 L, respectivamente en comparación con el placebo (p<0,001). Asimismo, a la semana 12, en los estudios de 6 y de 12 meses de duración, Tovanor® Breezhaler® mejoró la Capacidad Inspiratoria en 0,097 L y 0,129 L (p≤0,001), respectivamente, en comparación con el placebo.

Beneficio sintomático

Tovanor® Breezhaler® (50 µg, una vez al día.) redujo significativamente la disnea valorada por medio del Índice de Transición de la Disnea (ITD). En un análisis conjunto de los estudios fundamentales de 6 y de 12 meses de duración, el porcentaje de pacientes que respondían al tratamiento con una diferencia clínicamente significativa ≥ 1 punto (de mejoría) en la puntuación focal del ITD a la semana 26 fue de 58,4% con Tovanor® Breezhaler®, de 46,4% con el placebo y de 53,4% con tiotropio. La diferencia de porcentaje de pacientes que respondían al tratamiento fue estadísticamente significativa cuando se comparó Tovanor® Breezhaler® con placebo (<0,001) y tiotropio con placebo (p=0,009).

Tovanor® Breezhaler® (50 µg, una vez al día) también ejerció un efecto significativo en el estado de salud determinado mediante el Cuestionario Respiratorio Saint George's (SGRQ). Un análisis conjunto de los estudios fundamentales de 6 y de 12 meses de duración...

[Handwritten signature]

Respiratorio S.A. Sergio Imitzian Gte. de Asuntos Regulatorios Codirector Técnico - M.N. 11521 Apoderado

meses de duración reveló que el porcentaje de pacientes que respondían (con una mejora clínicamente importante de la puntuación total del SGRQ [≤ -4] a la semana 26) era de 57,8% con Tovanor® Breezhaler®, de 47,6% con el placebo y de 61,0% con tiotropio. La diferencia de porcentaje de pacientes que respondían al tratamiento fue estadísticamente significativa cuando se comparó Tovanor® Breezhaler® con placebo ($p < 0,001$) y el tiotropio con el placebo ($p = 0,004$).

En un análisis conjunto de los estudios de 6 y de 12 meses de duración, Tovanor® Breezhaler® (50 μg , una vez al día) prolongó significativamente el tiempo transcurrido hasta la primera reagudización moderada o grave de la EPOC y redujo la tasa de reagudizaciones moderadas o graves de la EPOC (las reagudizaciones moderadas eran aquellas que requerían tratamiento con antibióticos o con corticoesteroides sistémicos, las graves eran las que requerían hospitalización). En el análisis conjunto de la semana 26, la proporción de pacientes con reagudizaciones moderadas o graves de la EPOC fue de 19,8% con Tovanor® Breezhaler® y de 27,2% con placebo, y la razón (o cociente) estimada de riesgos correspondiente al tiempo transcurrido hasta una reagudización moderada o grave fue de 0,64 [IC del 95%: 0,520, 0,799; $p < 0,001$], lo cual indica una reducción del riesgo del 36% en comparación con el placebo; análogamente, la razón estimada de riesgos correspondiente al tiempo transcurrido hasta la primera reagudización grave que exigió hospitalización fue de 0,39 [IC del 95%: 0,205, 0,728, $p < 0,003$]. En el análisis conjunto de la semana 26 se apreció una menor tasa de reagudizaciones estadísticamente significativa en los pacientes tratados con Tovanor® Breezhaler® que en los que recibieron el placebo; la razón (o cociente) de tasas fue de 0,66 ([IC del 95%: 0,525, 0,841; $p < 0,001$]).

En los estudios de 6 y de 12 meses de duración, Tovanor® Breezhaler® (50 μg , una vez al día) redujo significativamente el uso de medicamentos de rescate en 0,46 descargas por día ($p = 0,005$) a lo largo de 26 semanas y en 0,37 descargas por día ($p = 0,039$) a lo largo de 52 semanas, respectivamente, en comparación con el placebo.

El efecto reductor de la hiperinsuflación dinámica de Tovanor® Breezhaler® y las mejoras asociadas de la tolerancia al ejercicio se investigaron en un ensayo aleatorizado, doble ciego y comparativo con placebo efectuado en 108 pacientes con EPOC entre moderada y grave. Tovanor® Breezhaler® logró mejorar la capacidad inspiratoria durante el ejercicio (0,23 L) y produjo efectos estadísticamente significativos en el tiempo de resistencia al ejercicio de 43 segundos (un aumento del 10%) después de la primera dosis. Al cabo de tres semanas de tratamiento, Tovanor® Breezhaler® mejoró el tiempo de resistencia al ejercicio en 89 segundos (un aumento del 21%) y aumentó la capacidad inspiratoria en ejercicio en 0,20 L. A juzgar por las escalas de Borg, Tovanor® Breezhaler® disminuye la disnea y el malestar en los miembros inferiores al hacer ejercicio. Tovanor® Breezhaler® también redujo la disnea en reposo medida a través del Índice transicional de Disnea.

Datos de Toxicidad Preclínica

Los datos sobre toxicidad preclínica, basados en los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, poder cancerígeno y toxicidad para la función reproductora y el desarrollo, no presentan peligros especiales para el ser humano.



Los efectos observados en los estudios de toxicidad en los que se administraron dosis inhaladas de forma repetida se atribuyeron a la exacerbación del efecto farmacológico previsto de bromuro de glicopirronio o a una ligera irritación local. Dichos efectos fueron, por ejemplo, aumentos leves o moderados de la frecuencia cardíaca en los perros y varios cambios reversibles en las ratas y los perros, asociados a una menor secreción de las glándulas salivales, lagrimal y harderianas y de la faringe. La opacidad del cristalino observada en los estudios crónicos de las ratas se ha descrito con otros antagonistas muscarínicos y se la considera específica de dicha especie animal y de escasa importancia a efectos del uso terapéutico en los pacientes. Entre las anomalías detectadas en las vías respiratorias de las ratas se apreciaron alteraciones degenerativas o regenerativas y una inflamación de la cavidad nasal y la laringe, que son compatibles con la ligera irritación local. En la rata también se observaron alteraciones epiteliales mínimas del pulmón (en la unión bronquioloalveolar), que se consideran respuestas leves de adaptación. Todas estas anomalías se observaron con exposiciones bastante mayores que la exposición humana máxima, de modo que no cabe esperar que revistan interés para el uso clínico previsto.

Los estudios de genotoxicidad no han revelado indicios de poder mutágeno ni clastógeno por parte de bromuro de glicopirronio. Los estudios de carcinogénesis realizados en ratones transgénicos por vía oral y en ratas por vía inhalatoria no han revelado indicios de carcinogénesis con exposiciones sistémicas (ABC) que eran considerablemente mayores (casi 53 veces mayores en los ratones y cerca de 75 veces mayores en las ratas) que la máxima dosis diaria de 50 µg recomendada para uso humano.

Los datos publicados sobre bromuro de glicopirronio no han evidenciado problemas de toxicidad para la función reproductora. Tovanor® Breezhaler® no resultó teratógeno cuando se administró por inhalación a ratas o conejos. Los estudios de reproducción en ratas y otros datos obtenidos en animales no han revelado problemas de fecundidad masculina o femenina ni de desarrollo pre y post-natal.

Bromuro de glicopirronio y sus metabolitos no atraviesan significativamente la barrera hematoplacentaria de ratonas, conejas y perras preñadas. Bromuro de glicopirronio y sus metabolitos se eliminan en la leche de las ratas lactantes y alcanzan concentraciones 10 veces mayores en la leche que en la sangre de las progenitoras.

POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Población destinataria general

La dosis recomendada de Tovanor® Breezhaler® es la inhalación diaria del contenido de una cápsula de 50 µg usando el inhalador de Tovanor® Breezhaler®.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

En los pacientes con disfunción renal leve o moderada, se puede administrar la dosis recomendada de Tovanor® Breezhaler®. En los pacientes con disfunción renal grave

[Handwritten signature]
 Adunils Argentina S.A.
 Farm. Sergio Anzorís
 Ge. de Asesoría Reguladora
 Codirector Técnico - M.N. 14521
 Apoderado

o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, Tovanor® Breezhaler® se utilizará solamente si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos. (Ver "PRECAUCIONES" y "Farmacocinética").

Disfunción hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con disfunción hepática. Tovanor® Breezhaler® se elimina principalmente por vía renal, de modo que no cabe esperar un aumento importante de la exposición en tales pacientes.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes mayores de 75 años de edad, se puede administrar la dosis recomendada de Tovanor® Breezhaler®.

Pacientes pediátricos

Tovanor® Breezhaler® no debe utilizarse en pacientes menores de 18 años de edad.

Modo de administración

Las cápsulas de Tovanor® Breezhaler® deben administrarse solo por vía inhalatoria oral, usando únicamente el inhalador de Tovanor® Breezhaler®. No deben ingerirse (Ver "SOBREDOSIS").

Se recomienda administrar Tovanor® Breezhaler® una vez al día, a la misma hora del día, todos los días. Si se olvida una dosis, debe administrarse la dosis siguiente cuanto antes. Los pacientes no deben recibir más de una dosis al día.

Las cápsulas de Tovanor® Breezhaler® deben conservarse siempre dentro de los blísteres para protegerlas de la humedad y solo deben extraerse INMEDIATAMENTE ANTES DE USARLAS.

Al prescribir Tovanor® Breezhaler®, se debe enseñar a los pacientes a utilizar correctamente el inhalador. A los pacientes que no experimenten una mejoría en la respiración se les debe preguntar si están ingiriendo la medicina en lugar de inhalarla.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

7820

ORIGINAL



ADVERTENCIAS

No debe utilizarse a corto plazo

Tovanor® Breezhaler® es un tratamiento de mantenimiento a largo plazo que se administra una vez al día y no está indicado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate.

Hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad inmediata luego de la administración de Tovanor® Breezhaler®. Si ocurren signos sugestivos de reacciones alérgicas, en particular, angioedema (incluyendo dificultad para respirar o tragar, hinchazón de lengua, labios y cara), urticaria o rash cutáneo, Tovanor® Breezhaler® se debe discontinuar inmediatamente y comenzar con terapia alternativa.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que sucede con otras terapias inhalatorias, la administración de Tovanor® Breezhaler® puede provocar broncoespasmo paradójico que puede ser mortal. En caso de broncoespasmo, retirar el medicamento de inmediato e instituir un tratamiento alternativo.

Efectos anticolinérgicos

Como otros anticolinérgicos, Tovanor® Breezhaler® debe utilizarse con cautela en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

Se debe asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de dicho glaucoma y hay que advertirlos de que dejen de utilizar Tovanor® Breezhaler® y se pongan en contacto con el médico de inmediato cuando aparezcan tales signos y síntomas.

PRECAUCIONES

Pacientes con disfunción renal grave

En los pacientes con disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73m²) o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, Tovanor® Breezhaler® debe utilizarse solamente si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos (Ver "Farmacocinética"). Es necesario vigilar estrechamente la posible aparición de reacciones adversas en dichos pacientes.

Pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular

Los pacientes con cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia ventricular izquierda, antecedentes de infarto de miocardio, arritmia (excluyendo fibrilación atrial estable crónica), antecedentes de síndrome de QT largo o aquellos con prolongación del intervalo QTc (>450 ms para hombres o >470 ms para mujeres) (método Fridericia), se excluyeron de los ensayos clínicos, y por lo tanto, la experiencia en este grupo de pacientes es limitada. Tovanor® Breezhaler® debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes.

Interacciones

No se ha estudiado la administración de Tovanor® Breezhaler® junto con medicamentos inhalados que contienen anticolinérgicos y, por consiguiente, como en el caso de otros anticolinérgicos, no se recomienda.

La administración simultánea de glicopirronio (Tovanor® Breezhaler®) y de indacaterol inhalado por vía oral (un agonista adrenérgico β_2) no alteró la farmacocinética de ninguno de los dos fármacos en las condiciones del estado estacionario de ambos.

En un estudio clínico efectuado en voluntarios sanos, cimetidina, un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que supuestamente contribuye a la eliminación renal de glicopirronio, aumentó la exposición total (ABC) a glicopirronio en un 22% y redujo la depuración renal en un 23%. A juzgar por la magnitud de estas variaciones, no cabe esperar que se produzca una interacción farmacológica de interés clínico cuando se administre Tovanor® Breezhaler® junto con cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos.

Los estudios *in vitro* revelan que no es probable que Tovanor® Breezhaler® inhiba o induzca el metabolismo de otros fármacos o procesos en los que participan los transportadores de fármacos. El metabolismo mediado por enzimas múltiples desempeña un papel secundario en la eliminación de glicopirronio (Ver "Farmacocinética" - Biotransformación y metabolismo y eliminación.) Es poco probable que la inhibición o la inducción del metabolismo de glicopirronio alteren de forma significativa la exposición sistémica al fármaco.

Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres en edad fértil

No existen recomendaciones especiales para las mujeres en edad fértil.

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición al fármaco en las gestantes con EPOC. Tovanor® Breezhaler® no fue teratógeno cuando se administró por inhalación a ratas o conejos (Ver "Datos de Toxicidad Preclínica"). En parturientas sometidas a cesárea, 86 minutos después de que recibieran una sola inyección intramuscular de 0,006 mg/Kg de bromuro de glicopirronio, las concentraciones plasmáticas de fármaco en el cordón umbilical eran bajas. Dado que no se tiene suficiente experiencia de uso en las gestantes, Tovanor® Breezhaler® debe utilizarse durante el embarazo únicamente si los beneficios esperados para la paciente justifican el posible riesgo para el feto.

Lactancia

No se sabe si bromuro de glicopirronio se excreta en la leche humana, pero si que dicha sustancia y sus metabolitos se eliminan en la leche de las ratas lactantes. El uso de Tovanor® Breezhaler® por parte de las mujeres en periodo de lactancia deberá tomarse en consideración solamente si el beneficio esperado para la mujer justifica los posibles riesgos para el lactante. (Ver "Datos de Toxicidad Preclínica")

Fecundidad

Los estudios de reproducción y otros datos en animales no han revelado problemas de fecundidad en machos o hembras (Ver "Datos de Toxicidad Preclínica").

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la tolerabilidad de Tovonor® Breezhaler® (en la dosis recomendada de 50 µg, administrada una vez al día) se evaluaron en 1353 pacientes con EPOC. De dichos pacientes, 842 recibieron tratamiento durante al menos 26 semanas y 351, por lo menos durante 52 semanas.

Las reacciones adversas más características son los síntomas relacionados con el efecto anticolinérgico del medicamento, como la sequedad bucal; otros efectos gastrointestinales y signos de retención urinaria han sido poco frecuentes. Entre las reacciones adversas relacionadas con la tolerabilidad local se han descrito irritaciones de la garganta, rinofaringitis, rinitis y sinusitis. Tovonor® Breezhaler® no afecta la tensión arterial ni la frecuencia cardíaca si se administra en la dosis recomendada.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas notificadas durante los seis primeros meses de dos ensayos clínicos fundamentales de fase III, de 6 y 12 meses de duración, respectivamente, se han ordenado por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (Tabla 1). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, se indica la correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100 a <1/10); poco frecuente (≥1/1000 a <1/100).

Tabla 1 Reacciones adversas registradas en la base de datos conjuntos de seguridad sobre la EPOC

| Reacciones adversas | Bromuro de glicopirronio (50 µg, una vez al día) n=1075 N (%) | Placebo n=535 N (%) | Categoría de frecuencia |
|-------------------------------|---|---------------------------|-------------------------|
| Trastornos gastrointestinales | | | |
| - Sequedad bucal | 26 (2,4) | 6 (1,1) | Frecuente |
| - Gastroenteritis | 15 (1,4) | 5 (0,9) | Frecuente |
| - Dispepsia | 8 (0,7) | 2 (0,4) | Poco frecuente |



Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzián
 Gte de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

| Reacciones adversas | Bromuro de glicopirronio (50 µg, una vez al día) n=1075 N (%) | Placebo n=535 N (%) | Categoría de frecuencia |
|---|---|------------------------|-------------------------|
| - Caries dentales | 4 (0,4) | 0 (0) | Poco Frecuente |
| Trastornos psiquiátricos | | | |
| - Insomnio | 11 (1,0) | 4 (0,8) | Frecuente |
| Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo | | | |
| - Dolor en las extremidades | 10 (0,9) | 1 (0,2) | Poco Frecuente |
| - Dolor torácico osteomuscular | 8 (0,7) | 3 (0,6) | Poco Frecuente |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | |
| - Exantema | 10 (0,9) | 2 (0,4) | Poco Frecuente |
| Trastornos generales y en el lugar de la administración | | | |
| - Fatiga | 9 (0,8) | 3 (0,6) | Poco Frecuente |
| - Astenia | 8 (0,7) | 2 (0,4) | Poco Frecuente |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | | | |
| - Congestión sinusal | 8 (0,7) | 2 (0,4) | Poco Frecuente |
| - Tos productiva | 7 (0,7) | 1 (0,2) | Poco Frecuente |
| - Irritación de garganta | 6 (0,6) | 1 (0,2) | Poco Frecuente |
| - Epistaxis | 3 (0,3) | 1 (0,2) | Poco Frecuente |
| Infecciones e infestaciones | | | |
| - Rinitis | 8 (0,7) | 2 (0,4) | Poco Frecuente |
| - Cistitis | 3 (0,3) | 0 (0) | Poco Frecuente |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | |
| - Hiperglucemia | 8 (0,7) | 2 (0,4) | Poco Frecuente |
| Trastornos renales y urinarios | | | |
| - Disuria | 7 (0,7) | 1 (0,2) | Poco Frecuente |
| - Retención urinaria | 2 (0,2) | 0 (0) | Poco Frecuente |

[Handwritten signature]
Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

ORIGINAL

| Reacciones adversas | Bromuro de glicopirronio (50 µg, una vez al día) n=1075 N (%) | Placebo n=535 N (%) | Categoría de frecuencia |
|---------------------------------|---|---------------------------|-------------------------|
| Trastornos cardíacos | 6 (0,6) | 0 (0) | Poco Frecuente |
| - Fibrilación auricular | 2 (0,2) | 0 (0) | Poco Frecuente |
| - Palpitaciones | 6 (0,6) | 0 (0) | Poco Frecuente |
| Trastornos del sistema nervioso | | | |
| - Hipoestesia | | | |

En el estudio de 12 meses de duración, los siguientes acontecimientos fueron más frecuentes en el grupo de Tovanor® Breezhaler® que en el del placebo: rinofaringitis (9,0 frente a 5,6%), vómitos (1,3 frente a 0,7%), dolor osteomuscular (1,1 frente a 0,7%), dolor cervical (1,3 frente a 0,7%), diabetes mellitus (0,8 frente a 0%).

Reacciones adversas obtenidas de reportes espontáneos y casos de literatura (Frecuencia Desconocida)

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con Tovanor® Breezhaler® en la experiencia post comercialización: angioedema (Frecuencia desconocida).

Descripción de reacciones adversas específicas

El acontecimiento anticolinérgico más frecuente fue la sequedad bucal. La mayoría de los casos de sequedad bucal estaban posiblemente relacionados con el medicamento y eran de naturaleza leve; ninguno de ellos resultó grave. Los pocos exantemas registrados fueron generalmente de naturaleza leve.

Poblaciones especiales

En los pacientes mayores de 75 años de edad, se observó una mayor frecuencia de infecciones en las vías urinarias y de cefalea en el grupo de Tovanor® Breezhaler® que en el de placebo (3,0 frente a 1,5% y 2,3 frente a 0%, respectivamente).

Información para profesionales médicos

El producto Tovanor® Breezhaler® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

ORIGINAL

SOBREDOSIFICACIÓN

La administración de Tovanor® Breezhaler® (en dosis de 100 y 200 µg) por vía inhalatoria oral una vez al día durante 28 días fue bien tolerada en los pacientes con EPOC.

No es probable que se produzca intoxicación aguda por ingestión fortuita de las cápsulas de Tovanor® Breezhaler®, pues la biodisponibilidad oral es reducida (de un 5%).

Tras la administración intravenosa de 150 µg de bromuro de glicopirronio (equivalentes a 120 µg de glicopirronio) a voluntarios sanos, la concentración plasmática máxima y la exposición sistémica total fueron unas 50 y 6 veces mayores, respectivamente, que las obtenidas en el estado estacionario con la dosis recomendada de Tovanor® Breezhaler® (50 µg, una vez al día) y fueron bien toleradas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología:

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;
Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.*

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 25 °C. Proteger de la humedad.

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 6 y 12 cápsulas de Tovanor® Breezhaler® y un inhalador.

Envase conteniendo 30 cápsulas de Tovanor® Breezhaler® y un inhalador.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

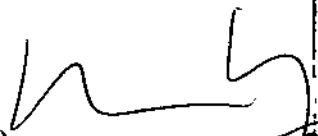
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 57.234.

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG – Schaffhauserstrasse, CH 4332, Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC - Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzjan
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

CDS: 07/03/2014





77 9 0

ORIGINAL

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TOVANOR® BREEZHALER®

GLICOPIRRONIO

Polvo para inhalación en cápsulas duras

Venta bajo receta

Industria Suiza

FÓRMULA

Cada cápsula contiene:

Glicopirronio (como Bromuro de Glicopirronio 63 µg)..... 50 µg

Excipientes: Lactosa monohidrato 24,900 mg, Estearato de magnesio 0,037 mg, Hipromelosa 45,59 mg, Carragenina 0,42 mg, Cloruro de potasio 0,18 mg, Amarillo FDyC N° 6 / Amarillo ocaso FCF (110) (CI 15985, E 110) 0,12 mg.

La dosis administrada (es decir, la dosis que sale de la boquilla del inhalador de Tovanor® Breezhaler®) equivale a 44 µg de glicopirronio.

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar Tovanor® Breezhaler®

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

¿Qué es Tovanor® Breezhaler® y para qué se utiliza?

Antes de tomar Tovanor® Breezhaler®

¿Cómo tomar Tovanor® Breezhaler®?

Posibles efectos adversos

Instrucciones para el uso del inhalador Tovanor® Breezhaler®

¿Cómo conservar Tovanor® Breezhaler®?

Presentaciones

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gla. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

¿Qué es Tovanor® Breezhaler® y para qué se utiliza?

Tovanor® Breezhaler® contiene un principio activo llamado bromuro de glicopirronio y pertenece al grupo de medicamentos llamados broncodilatadores. Cuando se lo inhala, le ayuda a respirar con más facilidad.

En el envase de Tovanor® Breezhaler®, encontrará un inhalador y cápsulas (en blisters) que contienen el medicamento en forma de polvo para inhalación. El inhalador que acompaña a Tovanor® Breezhaler® le permite inhalar el medicamento contenido en una cápsula.

Tovanor® Breezhaler® se utiliza para facilitar la respiración a personas que tienen dificultades para respirar debido a una enfermedad pulmonar llamada Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Cuando se lo inhala, le ayuda a respirar con más facilidad.

Si utiliza Tovanor® Breezhaler® una vez al día, le ayudará a reducir los efectos de la EPOC en la vida diaria.

¿Cómo funciona Tovanor® Breezhaler®?

En la EPOC los músculos alrededor de las vías aéreas se contraen, dificultando la respiración. Tovanor® Breezhaler® bloquea esa contracción de los músculos, haciendo que el aire entre y salga de los pulmones más fácilmente.

Si usted tiene alguna pregunta acerca de cómo funciona Tovanor® Breezhaler® o por qué le recetaron este medicamento, consulte a su médico.

Antes de tomar Tovanor® Breezhaler®

Siga todas las instrucciones del médico cuidadosamente. Pueden ser diferentes de la información contenida en este prospecto.

No use Tovanor® Breezhaler®

Si usted alguna vez tuvo una reacción inusual o alérgica al ingrediente activo, glicopirronio, o a alguno de los excipientes de este producto.

Si este es su caso, avísele a su médico antes de inhalar Tovanor® Breezhaler®.

Si usted piensa que puede ser alérgico, consúlte con su médico.

Tenga especial cuidado con Tovanor® Breezhaler®

Antes de utilizar Tovanor® Breezhaler®, dígame a su médico si presenta cualquiera de las siguientes condiciones:

- Tiene problemas de riñón
- Tiene un problema ocular llamado glaucoma de ángulo estrecho
- Tiene dificultad para orinar

Durante el tratamiento con Tovanor® Breezhaler®

• si siente opresión en el pecho, tos, sibilancias o dificultad para respirar directamente después de usar Tovanor® Breezhaler® (signos de broncoespasmo), deje de tomar Tovanor® Breezhaler® y consulte con su médico de inmediato

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

- Deje de tomar Tovanor® Breezhaler® y consulte con su médico de inmediato si experimenta dificultad para respirar o tragar, tiene hinchazón de lengua, labios y cara, rash cutáneo, picazón y urticaria (signos de reacción alérgica)
 - Deje de tomar Tovanor® Breezhaler® y dígame a su médico inmediatamente si usted experimenta dolor o malestar ocular, visión borrosa temporal, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con ojos rojos, los cuales pueden ser signos de un ataque agudo de glaucoma de ángulo estrecho.
- Tovanor® Breezhaler® se utiliza como tratamiento de mantenimiento para la EPOC. No utilice Tovanor® Breezhaler® para tratar un ataque súbito de disnea o sibilancias.

Uso de otros medicamentos

Dígale a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto incluye medicinas similares a Tovanor® Breezhaler® utilizados para su enfermedad pulmonar, tales como ipratropio, oxitropio o tiotropio (también llamados anticolinérgicos).

Administración de Tovanor® Breezhaler® con alimentos y bebidas

Usted puede inhalar Tovanor® Breezhaler® en cualquier momento antes o después de la comidas y/o bebidas.

Pacientes de edad avanzada (Mayores a 75 años)

Puede utilizar Tovanor® Breezhaler® si usted es mayor a 75 años en la misma dosis que para adultos.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

No debe usar Tovanor® Breezhaler® si usted es menor de 18 años de edad.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree poder estarlo o planea tener un bebé; o si está en período de lactancia, dígame a su médico, quien hablará con usted y le dirá si puede utilizar Tovanor® Breezhaler®. Pregúntele a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

¿Cómo usar Tovanor® Breezhaler®?

Utilice siempre este medicamento exactamente como su médico o farmacéutico le ha indicado. Consulte con su médico o farmacéutico si no está seguro.

¿Cuánto Tovanor® Breezhaler® debo inhalar?

La dosis habitual a inhalar es el contenido de una cápsula por día. No utilizar más de lo que su médico le haya indicado.

¿Cuándo inhalar Tovanor® Breezhaler®?

Sólo tiene que inhalar una vez al día para ayudarlo a respirar mejor, ya que la acción de Tovanor® Breezhaler® dura 24 horas. Administrar Tovanor® Breezhaler® a la misma hora cada día le ayudará a recordar su uso.

4820
ORIGINAL



¿Cómo usar Tovanor® Breezhaler®?

En este envase, usted encontrará un inhalador y cápsulas (en tiras de blister) que contienen el medicamento en forma de polvo de inhalación.

Sólo use el inhalador contenido en este envase (Tovanor® Breezhaler®) para inhalar el polvo de una cápsula.

No trague las cápsulas.

Las cápsulas siempre deben almacenarse en el blister y sólo deben ser removidas inmediatamente antes de su uso.

Al iniciar un nuevo envase, utilice el nuevo inhalador de Tovanor® Breezhaler® suministrado en ese nuevo envase.

Deseche el inhalador después de 30 días de uso.

Asegúrese de leer las instrucciones proporcionadas al final de este prospecto sobre cómo utilizar Tovanor® Breezhaler®.

¿Por cuánto tiempo se debe administrar Tovanor® Breezhaler®?

Siga usando Tovanor® Breezhaler® durante el tiempo que su médico se lo indique.

La EPOC es una enfermedad a largo plazo y usted debe utilizar Tovanor® Breezhaler® todos los días y no sólo cuando tiene problemas para respirar u otros síntomas de EPOC.

Si usted tiene preguntas acerca de cuánto tiempo debe administrarse Tovanor® Breezhaler®, hable con su médico o farmacéutico.

Si usa más Tovanor® Breezhaler® del que debiera

Si ha inhalado demasiado Tovanor® Breezhaler® o si alguien accidentalmente usa su medicamento, consulte a un médico o un hospital lo antes posible. Muestre el envase de Tovanor® Breezhaler®. Puede ser necesaria atención médica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

Si olvidó administrar Tovanor® Breezhaler®

Si olvidó administrar una dosis, administre una tan pronto como sea posible pero no administre dos dosis en el mismo día. Luego administre la siguiente dosis como de costumbre.

Posibles efectos adversos

Al igual que con todos los medicamentos, algunos de los pacientes que utilizan Tovanor® Breezhaler® pueden experimentar efectos adversos.

Algunos efectos adversos pueden ser graves.

Estos efectos adversos son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Látidos irregulares del corazón (posibles signos de fibrilación auricular)

4820
4 ORIGINAL



- Alto nivel de azúcar en la sangre (hiperglucemia, los síntomas típicos incluyen sed o hambre excesiva y micción frecuente)

La frecuencia de algunos efectos adversos es desconocida:

- Hinchazón de lengua, labios, cara y garganta (posibles signos de angioedema).

Si usted experimenta alguno de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente.

Algunos efectos secundarios son frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas.

- Sequedad de boca
- Náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal (posibles síntomas de gastroenteritis)
- Dificultad para dormir
- Flujo o congestión nasal, estornudos (rinitis), dolor de garganta
- Dolor musculoesquelético
- Dolor en el cuello

Si alguno de estos efectos le afecta de forma grave, informe a su médico.

Algunos efectos adversos son poco frecuentes

Estos efectos adversos pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas.

- Malestar estomacal después de las comidas (posibles síntomas de dispepsia)
- Caries dental
- Dolor en las extremidades (brazos o piernas)
- Dolor en los músculos, huesos o articulaciones del tórax
- Erupción cutánea
- Cansancio
- Debilidad
- "Sensación de presión o dolor en mejillas y frente (posibles síntomas de la congestión nasal)
- Tos con esputo
- Irritación de la garganta
- Hemorragias nasales
- Dolor al orinar y micciones frecuentes (posibles síntomas de cistitis)
- Dificultad y dolor al orinar (posibles síntomas de disuria)
- Palpitaciones
- Adormecimiento

Si alguno de estos le afecta de forma grave, informe a su médico.

Algunos pacientes ancianos mayores de 75 años de edad también han experimentado dolor de cabeza e infecciones del tracto urinario.

Si alguno de estos le afecta de forma grave, informe a su médico.

Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

A

ORIGINAL

7820

Instrucciones para el uso del inhalador Tovanor® Breezhaler®

Esta parte del prospecto le explica cómo usar y cuidar su inhalador Tovanor® Breezhaler®.

Por favor lea cuidadosamente y siga estas instrucciones.

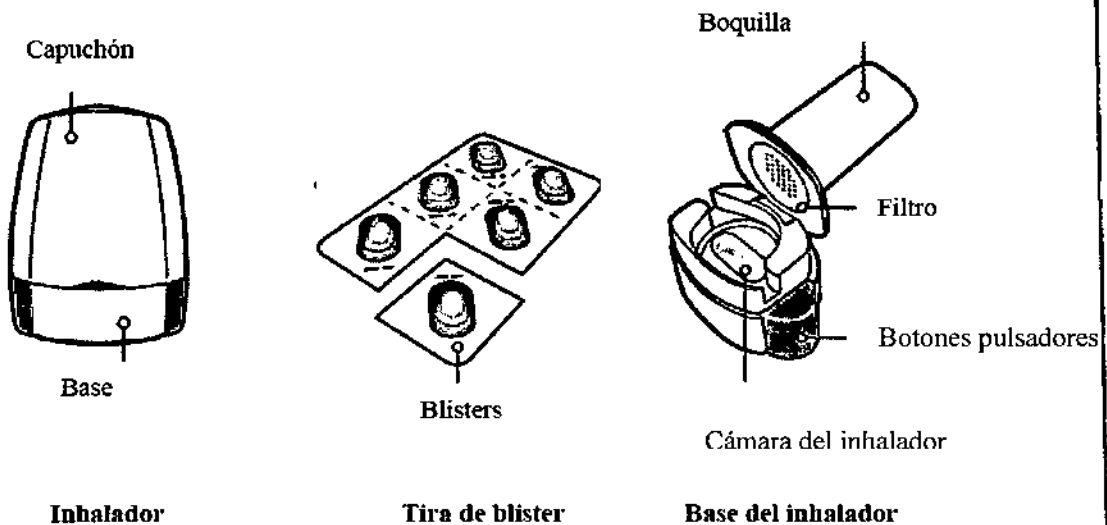
Vea también la sección de este prospecto “¿Cómo usar Tovanor® Breezhaler®?”

Si tiene alguna pregunta, consulte a su médico o farmacéutico.

Envase de Tovanor® Breezhaler®

Un envase de Tovanor® Breezhaler® contiene:

- Un inhalador de Tovanor® Breezhaler®.
- Uno o más blísteres que contienen las cápsulas de Tovanor® Breezhaler® que se introducen en el inhalador.



Utilice únicamente el inhalador de Tovanor® Breezhaler® contenido en este envase.

No utilice las cápsulas de Tovanor® Breezhaler® con otro inhalador, ni use el inhalador de Tovanor® Breezhaler® para administrar otros medicamentos en cápsulas.

Deseche el inhalador después de 30 días de uso. Pregunte al farmacéutico cómo desechar los medicamentos y los inhaladores que ya no necesita.

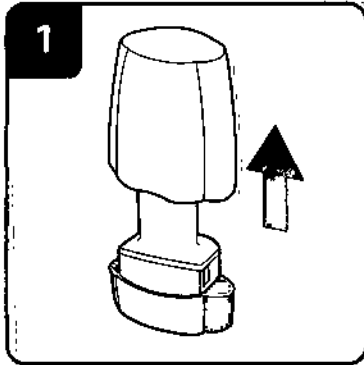
No ingiera las cápsulas de Tovanor® Breezhaler®. El polvo de las cápsulas debe inhalarse.

[Handwritten signature]

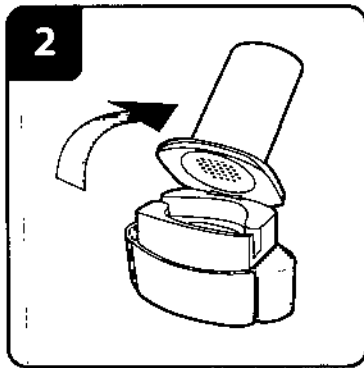
ORIGINAL

48 20

Cómo utilizar el inhalador

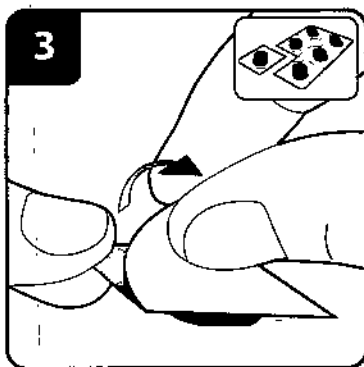


Retire el capuchón protector.



Abra el inhalador:

Sujete firmemente la base del inhalador e incline la boquilla para abrirlo.



Prepare la cápsula:

Separe uno de los blísteres de la tira por la línea de perforación.

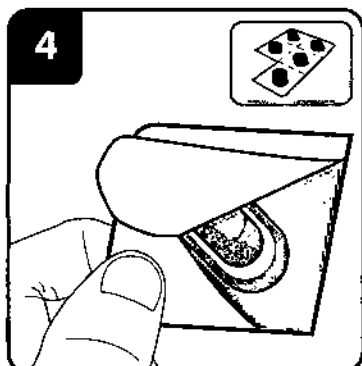
Despegue la lámina protectora del blíster para exponer la cápsula.

No presione la cápsula a través de la lámina.




Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

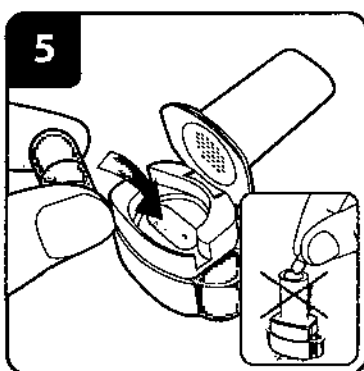
ORIGINAL
4820



Extraiga la cápsula:

Las cápsulas deben conservarse siempre dentro de los blísteres y deben retirarse solo antes de utilizarlas.

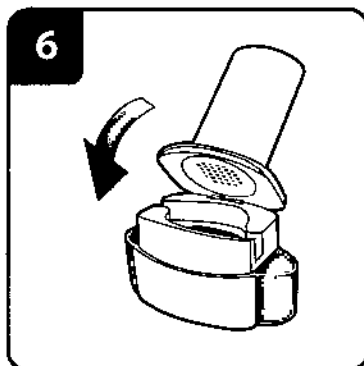
Con las manos secas, extraiga la cápsula del blíster.
No ingiera la cápsula.



Inserte la cápsula:

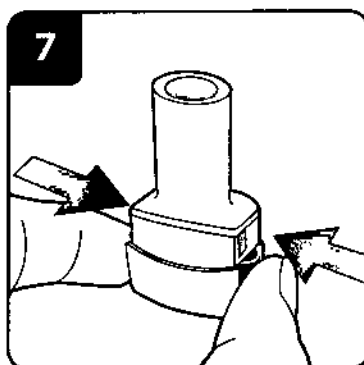
Coloque la cápsula en la cámara del inhalador.

No coloque nunca la cápsula directamente en la boquilla.



Cierre el inhalador:

Cierre por completo el inhalador. Deberá oír un «clic» en el momento en que se cierre totalmente.

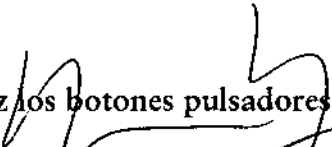


Perfore la cápsula:

Sujete el inhalador en posición vertical con la boquilla hacia arriba.

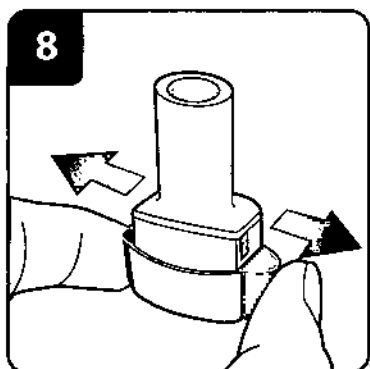
Presione firmemente ambos botones pulsadores a la vez. Deberá oír un «clic» en el momento en que se perfore la cápsula.

No presione más de una vez los botones pulsadores.

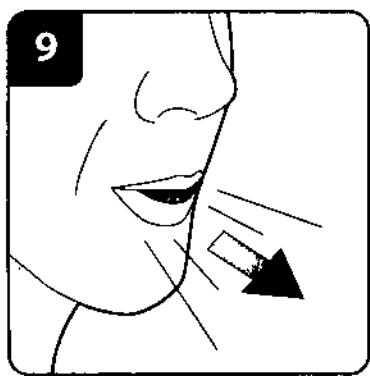

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

4820



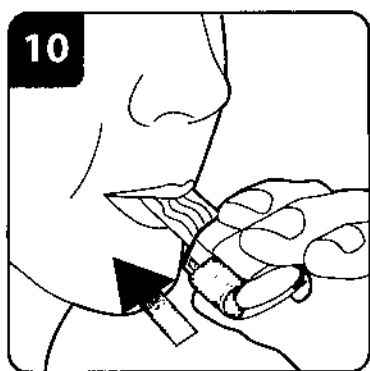
Suelte del todo los botones pulsadores.



Espire (expulse el aire):

Antes de introducir la boquilla en la boca, espire (expulse el aire) profundamente.


No sople nunca dentro de la boquilla.

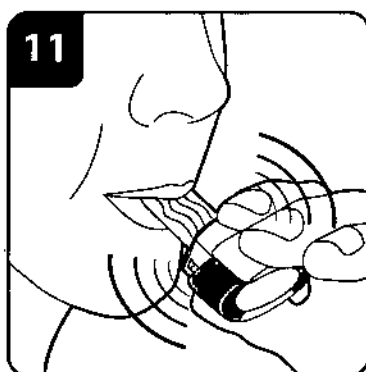


Inhale el medicamento:

Antes de inspirar (tomar aire):

- Sujete el inhalador de modo que los botones pulsadores queden situados a la derecha y a la izquierda (no arriba y abajo).
- Introduzca la boquilla en la boca y cierre los labios en torno a ella.
- Inspire (tome aire) de forma rápida y constante, y tan profundamente como pueda. No presione los botones pulsadores.

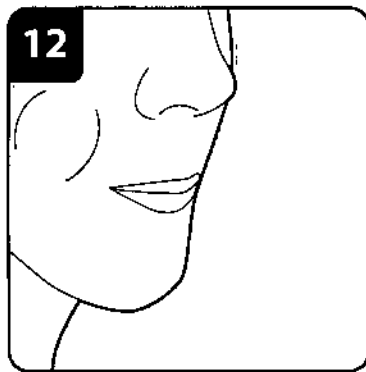

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



Nota:

Cuando inspire a través del inhalador, la cápsula girará en la cámara y usted deberá oír un zumbido. Notará un gusto dulzón a medida que el medicamento penetre en los pulmones.

Si no oye un zumbido, puede que la cápsula esté atascada en el compartimento. Si es así, abra el inhalador y libérela con cuidado dando golpecitos en la base del aparato. No intente liberar la cápsula presionando los botones pulsadores. En caso necesario, repita los pasos 9 y 10.

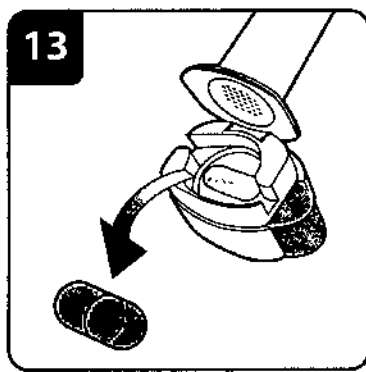


Contenga la respiración:

Contenga la respiración todo lo posible (por lo menos 5-10 segundos), al tiempo que extrae el inhalador de la boca. Seguidamente espire (expulse el aire).

Abra el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula. Si queda, cierre el inhalador y repita los pasos 9 a 12. La mayoría de las personas son capaces de vaciar la cápsula en una o dos inhalaciones.

Algunas personas en ocasiones tosen brevemente al poco de inhalar el medicamento. En caso de que le ocurra, no se preocupe: si la cápsula está vacía, es que ha recibido la dosis completa.



Extraiga la cápsula:

Cuando haya terminado de inhalar su dosis diaria de Tovanor® Breezhaler®, abra de nuevo la boquilla, incline el inhalador para que la cápsula vacía salga y deseche. Cierre el inhalador y coloque de nuevo el capuchón.

No conserve las cápsulas en el inhalador de Tovanor® Breezhaler®.

[Handwritten signature]
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

[Handwritten mark]

ORIGINAL

7820

Recuerde:

- No ingiera las cápsulas de Tovanor® Breezhaler®.
- Utilice únicamente el inhalador de Tovanor® Breezhaler® contenido en este envase.
- Las cápsulas deben conservarse siempre dentro de los blísteres y deben retirarse solo antes de utilizarlas.
- No coloque nunca una cápsula de Tovanor® Breezhaler® directamente en la boquilla del inhalador de Tovanor® Breezhaler®.
- No presione más de una vez los botones pulsadores.
- No sople nunca dentro de la boquilla del inhalador de Tovanor® Breezhaler®.
- Suelte siempre los botones pulsadores antes de inhalar.
- No lave nunca con agua el inhalador de Tovanor® Breezhaler®. Manténgalo seco. Ver "¿Cómo limpiar el inhalador?".
- No desmonte nunca el inhalador de Tovanor® Breezhaler®.
- Utilice siempre el inhalador de Tovanor® Breezhaler® nuevo incluido en cada caja nueva del medicamento Tovanor® Breezhaler®.
- No conserve las cápsulas en el inhalador de Tovanor® Breezhaler®.
- Mantenga siempre el inhalador de Tovanor® Breezhaler® y las cápsulas de Tovanor® Breezhaler® en un lugar seco.

Información complementaria

Ocasionalmente, fragmentos muy pequeños de la cápsula pueden atravesar el filtro y penetrar en la boca. En tal caso, puede que note esos fragmentos en la lengua. No es peligroso ingerirlos ni inhalarlos. Las probabilidades de que la cápsula se fragmente aumentan si se perfora más de una vez (paso 7).

¿Cómo limpiar el inhalador?

No lave nunca con agua el inhalador de Tovanor® Breezhaler®. Si desea limpiar el inhalador, frote la boquilla por dentro y por fuera con un paño limpio y seco que no deje pelusa para eliminar los restos de polvo. Manténgalo seco.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



ORIGINAL

7820

¿Cómo conservar Tovanor® Breezhaler®?

Conservar a menos de 25°C. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Presentaciones

Envase conteniendo 6 y 12 cápsulas de Tovanor® Breezhaler® y un inhalador.

Envase conteniendo 30 cápsulas de Tovanor® Breezhaler® y un inhalador.

Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 57.234.

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG – Schaffhauserstrasse, CH 4332, Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC - Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

BPL: 07/03/2014

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado