



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 2569

BUENOS AIRES,

24 ABR 2014.

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019577-13-1 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 rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ONBRIZE CORT / INDACATEROL - BUDESONIDA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALACION EN CAPSULAS DURAS, INDACATEROL 150 µg - BUDESONIDA 400 µg; aprobada por Certificado N° 57.295.

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 N°: 5904/96 y Circular N° 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



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 2569

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 246 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos:

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ONBRIZE CORT / INDACATEROL - BUDESONIDA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALACION EN CAPSULAS DURAS, INDACATEROL 150 µg - BUDESONIDA 400 µg; aprobada por Certificado N° 57.295 y Disposición N° 7054/13, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 89 a 111, 127 a 149 y 165 a 187 para los prospectos, de fojas 204 a 206 para los rótulos y de fojas 112 a 126, 150 a 164 y 188 a 202, para la información para el paciente.



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 2569

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7054/13 los prospectos autorizados por las fojas 89 a 111, los rótulos autorizados por las fojas 204 y la información para el paciente autorizada por las fojas 112 a 126, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3°. - 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 N° 57.295 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

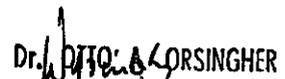
ARTICULO 4°. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-019577-13-1

DISPOSICIÓN N°

2569

js

Dr.  KORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**2.5.6.9**. a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 57.295 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: ONBRIZE CORT / INDACATEROL - BUDESONIDA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALACION EN CAPSULAS DURAS, INDACATEROL 150 µg - BUDESONIDA 400 µg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7054/13.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-000992-13-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición Nº 7054/13.-	Rótulos de fs. 204 a 206, corresponde desglosar fs. 204. Prospectos de fs. 89 a 111, 127 a 149 y 165 a 187, corresponde desglosar de fs. 89 a 111. Información para el paciente de fs. 112 a 126, 150 a 164 y 188 a 202, corresponde desglosar de fs. 112 a 126.-



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

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° 57.295 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....**24.ABR.2014**....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-019577-13-1

DISPOSICIÓN N°
2569

Js

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

2569

Novartis

ONBRIZE CORT™

INDACATEROL 150 µg, Polvo para inhalación en cápsulas duras.

Industria Suiza

BUDESONIDA 400 µg, Polvo para inhalación en cápsulas duras.

Industria Holandesa

Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada cápsula dura de Indacaterol contiene:

Indacaterol.....150 µg

(Como maleato de indacaterol 194 µg)

Excipientes: Lactosa monohidratada 24,806 mg.

Cada cápsula dura de Budesonida contiene:

Budesonida.....400 µg

Excipientes: Lactosa monohidrato 24,54 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Cápsulas de Indacaterol

Agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada. Código ATC: R03A C18

Cápsulas de Budesonida

Otros fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, productos inhalados; glucocorticoides. Código ATC: R03B A02

INDICACIONES

Onbrize Cort™ está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes adultos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Onbrize Cort™ sólo deberá usarse en pacientes EPOC con limitación al flujo aéreo y/o antecedentes de exacerbaciones repetidas (≥ 2) y/o que presentan síntomas significativos (GOLD 2013 C y D) a pesar de la terapia regular broncodilatadora de acción prolongada, que puedan beneficiarse con el

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

ORIGINAL



tratamiento combinado de un agonista β_2 de acción prolongada y un corticoide inhalado.

Las actuales recomendaciones GOLD clasifican a los pacientes en diferentes categorías teniendo en cuenta principalmente el grado de obstrucción bronquial, evidenciado por espirometría (FEV_1), los síntomas del paciente (mMRC/CAT) y el número de exacerbaciones u hospitalizaciones por reagudización.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Cápsulas de Indacaterol

Indacaterol es un agonista β_2 adrenérgico de acción “ultra” prolongada para una sola administración diaria. Los efectos farmacológicos de los agonistas de los adrenerreceptores β_2 , incluido indacaterol, se atribuyen, al menos en parte, a la estimulación de la adenilciclasa intracelular, enzima que cataliza la conversión de Adenosina Trifosfato (ATP) en 3', 5'-Adenosina Monofosfato Cíclico (AMPc). El aumento en los niveles de AMPc causa relajación del músculo liso bronquial. Los estudios *in vitro* demostraron que indacaterol tiene una actividad agonista más de 24 veces mayor en los receptores β_2 que en los receptores β_1 y una actividad agonista 20 veces mayor que en los receptores β_3 . Este perfil de selectividad es similar al de formoterol.

Al inhalarse, indacaterol actúa a nivel local en el pulmón como broncodilatador. Indacaterol es un agonista casi completo en el receptor β_2 adrenérgico humano con potencia nanomolar. En el bronquio humano aislado, indacaterol tiene acción rápida y prolongada. Si bien los receptores β_2 son los receptores adrenérgicos predominantes en el músculo liso bronquial y los receptores β_1 son los receptores predominantes en el corazón humano, también hay receptores β_2 adrenérgicos en el corazón humano, que incluyen del 10% al 50% del total de receptores adrenérgicos. Se desconoce la función precisa de los receptores β_2 adrenérgicos en el corazón, pero su presencia plantea la posibilidad de que incluso los agonistas β_2 adrenérgicos altamente selectivos pueden tener efectos cardíacos.

Cápsulas de budesonida

Budesonida es un corticoide que demuestra potente actividad antiinflamatoria tópica. Al igual que otros glucocorticoides inhalados, budesonida ejerce sus efectos farmacológicos a través de la interacción con los receptores glucocorticoides intracelulares e inhibe la producción de numerosas citoquinas, quimioquinas, enzimas y moléculas de adhesión celular.

Moyarte Argentina S.A.
Farm. Sergio Imrtzian
Gto. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 14527
Apoderado

Farmacodinamia

Cápsulas de Indacaterol

Efectos farmacodinámicos primarios

Las cápsulas de indacaterol produjeron una mejoría significativa de la función pulmonar (determinada mediante el Volumen Espiratorio Forzado en un segundo, FEV₁) durante 24 horas en varios estudios clínicos farmacodinámicos y de eficacia. El producto tuvo un rápido comienzo de acción, dentro de los 5 minutos siguientes a la inhalación de las cápsulas de Indacaterol, comparable al efecto del agonista β_2 de acción prolongada salbutamol y alcanzó su efecto máximo entre 2 y 4 horas después de la dosis. No hubo evidencia de taquifilaxia al efecto broncodilatador después de la administración repetida durante un período de hasta 52 semanas. El efecto broncodilatador no dependió del momento de administración de la dosis (por la mañana o por la noche).

Efectos farmacodinámicos secundarios

Los efectos adversos característicos de los agonistas β_2 adrenérgicos inhalados se producen como consecuencia de la activación de los receptores β -adrenérgicos sistémicos. Los efectos adversos más frecuentes incluyen disminuciones del potasio sérico y aumento de la glucosa plasmática.

Efectos sobre la electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de las cápsulas de indacaterol sobre el intervalo QT en un estudio doble ciego, controlado con placebo y con medicación activa (moxifloxacina) después de dosis múltiples de 150 μ g, 300 μ g ó 600 μ g de indacaterol una vez al día durante 2 semanas en 404 voluntarios sanos. Se empleó el método de Fridericia de corrección de la frecuencia cardíaca para obtener el intervalo QT corregido (QTcF). La prolongación media máxima de los intervalos QTcF fue <5 ms, y el límite superior del intervalo de confianza del 90% estuvo por debajo de 10 ms para todas las comparaciones equiparadas en el tiempo versus placebo. Esto demuestra que no existe preocupación de potencial proarrítmico en relación con prolongaciones del intervalo QT a las dosis terapéuticas recomendadas. No hubo evidencia de relación concentración- Δ QTc en el rango de dosis evaluado.

Monitoreo electrocardiográfico en pacientes con EPOC

Se evaluó el efecto de las cápsulas de indacaterol sobre la frecuencia y el ritmo cardíaco utilizando registros ECG continuos de 24 horas (monitoreo Holter) en un subgrupo de 605 pacientes con EPOC de un estudio de fase III controlado con placebo, doble ciego, de 26 semanas. El monitoreo Holter se realizó una vez al inicio y hasta 3 veces durante el período de tratamiento de 26 semanas (a las semanas 2, 12 y 26).

Una comparación de la frecuencia cardíaca media durante 24 horas no reveló aumento respecto del inicio para ninguna de las dos dosis evaluadas, 150 μ g una vez al día y 300 μ g una vez al día. El análisis de la frecuencia cardíaca por hora fue similar para ambas dosis en comparación con placebo y con el patrón de variación diurna en 24 horas se mantuvo y fue similar a las dosis evaluadas.

ORIGINAL



2569

No se observó diferencia respecto de placebo o de tiotropio en las tasas de fibrilación auricular, tiempo en fibrilación auricular y tampoco en la frecuencia ventricular máxima de la fibrilación auricular.

No se observaron patrones claros en las frecuencias de latidos ectópicos aislados, duplas o salvas de taquicardia entre las visitas.

Debido a que los datos de resumen de las frecuencias de latidos ectópicos ventriculares pueden ser difíciles de interpretar, se analizaron criterios proarrítmicos específicos. En este análisis, se comparó la aparición basal de latidos ectópicos ventriculares respecto del cambio desde el inicio, estableciendo ciertos parámetros para que el cambio describiera la respuesta proarrítmica. El número de pacientes con respuesta proarrítmica documentada fue muy similar entre las dos dosis de indacaterol en comparación con placebo y tiotropio.

En general, no hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en el desarrollo de episodios de arritmia en los pacientes que recibieron tratamiento con indacaterol respecto de los pacientes que recibieron placebo o tratamiento con tiotropio.

Efectos sobre el potasio sérico y la glucosa plasmática

Se evaluaron los cambios en el potasio sérico y la glucosa plasmática en un estudio de fase III, doble ciego, controlado con placebo, de 26 semanas. Una hora después de la dosis en la semana 12 se observaron cambios medios en comparación con placebo en el potasio sérico que variaron de 0,03 a 0,05 mmol/L y en la glucosa plasmática media que variaron de 0,25 a 0,31 mmol/L.

Farmacocinética

Absorción

Cápsulas de indacaterol

La mediana del tiempo hasta alcanzar las concentraciones séricas máximas de indacaterol fue de aproximadamente 15 min después de dosis inhaladas únicas y repetidas. La exposición sistémica a indacaterol aumentó con la dosis creciente (150 µg a 600 µg) de manera proporcional a la dosis. La biodisponibilidad absoluta de indacaterol después de una dosis inhalada fue del 43-45% en promedio. La exposición sistémica se debe a una combinación de absorción pulmonar e intestinal.

Las concentraciones séricas de indacaterol aumentaron con la administración repetida de una sola dosis diaria. El estado de equilibrio se alcanzó en 12 a 15 días. La relación de acumulación media de indacaterol, es decir el ABC en el intervalo entre dosis de 24 horas el día 14 o el día 15 en comparación con el día 1, estuvo en el rango de 2,9 a 3,8 para dosis inhaladas una vez al día entre 75 µg y 600 µg.

Cápsulas de budesonida

La cantidad de budesonida depositada en los pulmones se absorbe rápida y completamente. La concentración máxima en plasma se alcanza inmediatamente después de la administración. Después de la corrección por la dosis depositada en la orofaringe, la biodisponibilidad absoluta es del 79% a 130% y el 10-13% de la fracción ingerida de una dosis inhalada está biodisponible en el torrente sanguíneo importante

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imbricari
Código de Registro: 1152
Codirector Técnico - M.N. 1152
Apoderado

metabolismo hepático presistémico. Puede estimarse que la exposición ^{25.69} a budesonida en el rango de dosis recomendado será proporcional a la dosis como se observa con otros inhaladores de polvo seco de budesonida.

Distribución

Cápsulas de indacaterol

Después de la infusión intravenosa, el volumen de distribución (V_z) de indacaterol fue de 2.361 L a 2.557 L, lo que indica una extensa distribución. La unión a proteínas séricas y plasmáticas humanas *in vitro* fue del 94,1 al 95,3% y del 95,1 al 96,2%, respectivamente.

Cápsulas de budesonida

La unión a proteínas plasmáticas de budesonida es del 85 al 90% en el rango de concentraciones de 1 a 100 nmol. Budesonida se distribuye ampliamente en los tejidos, con un volumen de distribución en estado de equilibrio de aproximadamente 183 a 301 L. En experimentos animales, budesonida se excreta en la leche materna, con una relación leche/plasma de alrededor de 0,46. La dosis diaria estimada en el lactante corresponde al 0,3% de la dosis diaria materna, y se estima que la concentración plasmática promedio en lactantes es 1/600 de las concentraciones observadas en el plasma materno, aun después de asumir una biodisponibilidad oral completa en el lactante.

En estudios en animales se observaron concentraciones elevadas en el bazo y las glándulas linfáticas, timo, corteza suprarrenal, órganos reproductores y bronquios. Budesonida atraviesa la barrera placentaria en ratones.

Biotransformación/metabolismo

Cápsulas de indacaterol

Después de la administración oral de indacaterol radiomarcado en un estudio de ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción) en humanos, indacaterol sin cambios fue el principal componente en el suero, que representa alrededor de un tercio del ABC total del fármaco en 24 h. Un derivado hidroxilado fue el metabolito más prominente en el suero. Otros metabolitos prominentes fueron un O-glucurónido fenólico de indacaterol e indacaterol hidroxilado. Otros metabolitos identificados fueron un diastereoisómero del derivado hidroxilado, un N-glucurónido de indacaterol, y productos C- y N-desalquilados.

Los estudios *in vitro* indicaron que la UGT1A1 es la única isoforma de la UGT que metabolizaba indacaterol en O-glucurónido fenólico. Se hallaron metabolitos oxidativos en incubaciones con CYP1A1, CYP2D6, y CYP3A4 recombinantes. Se concluye que la CYP3A4 es la isoenzima predominante responsable de la hidroxilación de indacaterol. Los estudios *in vitro* indicaron además que indacaterol es un sustrato de baja afinidad para la bomba de flujo de salida P-gp.

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

ORIGINAL



2569

Cápsulas de budesonida

Budesonida no se metaboliza en los pulmones. Una vez absorbida, se degrada en el hígado para producir varios metabolitos inactivos que incluyen 6- β -hidroxibudesonida y 16 α -hidroxiprednisolona.

La principal vía metabólica de Budesonida es a través de la CYP3A4 y puede verse afectada por inhibidores o inductores conocidos de esta enzima (ver Interacciones).

Eliminación

Cápsulas de indacaterol

En los estudios clínicos que incluyeron la recolección de orina, la cantidad de indacaterol excretado sin cambios en la orina en general fue inferior al 2% de la dosis. En promedio, la depuración renal de indacaterol fue de 0,46 a 1,20 L/h. En comparación con la depuración sérica de indacaterol de 18,8 a 23,3 L/h, es evidente que la depuración renal tiene un papel menor (alrededor del 2 al 6% de la depuración sistémica) en la eliminación del indacaterol sistémicamente disponible.

En un estudio de ADME en humanos donde se administró indacaterol por vía oral, la vía de excreción fecal predominó sobre la vía urinaria. Indacaterol se excretó en heces humanas como compuesto madre sin cambios (54% de la dosis) y, en menor grado, metabolitos de indacaterol hidroxilado (23% de la dosis). El balance de masa fue completo con $\geq 90\%$ de la dosis recuperada en los excrementos.

Las concentraciones séricas de indacaterol disminuyeron de manera multifásica con una vida media terminal promedio que varió de 45,5 a 126 horas. La vida media efectiva, calculada a partir de la acumulación de indacaterol después de la administración repetida varió de 40 a 56 horas, lo cual coincide con el tiempo observado hasta alcanzar el estado de equilibrio, de aproximadamente 12 a 15 días.

Cápsulas de budesonida

En voluntarios humanos que inhalaban budesonida radiomarcada (mediante un inhalador dosificador), aproximadamente el 32% de la dosis liberada se recuperó en la orina y el 15% de la dosis se recuperó en las heces. Después de la inhalación, no se detectó budesonida en la orina, mientras que se detectó 16 α -hidroxiprednisolona.

Budesonida muestra elevada depuración plasmática (84 L/h) después de la administración intravenosa. La vida media de eliminación fue alrededor de 2,8 a 5 h.

Poblaciones especiales

Cápsulas de indacaterol

Un análisis farmacocinético poblacional reveló que no había diferencias clínicamente relevantes en la exposición sistémica debidas a la edad, peso, género y etnicidad en pacientes con EPOC después de la inhalación. La experiencia de tratamiento en la población negra es limitada.

Se investigó la farmacocinética de indacaterol en dos genotipos de UGT1A1 diferentes – el genotipo totalmente funcional [(TA)₆, (TA)₆] y el genotipo de baja actividad [(TA)₇, (TA)₇] (genotipo del síndrome de Gilbert). El estudio demostró que el ABC y la C_{máx} de indacaterol en estado de estacionamiento fueron 10 veces mayores

ORIGINAL



2569

en el genotipo [(TA)7, (TA)7], lo cual indica que esta variación genotípica de la UGT1A1 sólo afecta la exposición sistémica a indacaterol de manera poco significativa.

Cápsulas de budesonida

No se estudió la farmacocinética de budesonida en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, los pocos datos en pacientes mayores de 65 años de edad no indican diferencia en la farmacocinética en ancianos en comparación con adultos más jóvenes después de la administración oral e intravenosa de budesonida.

No se estudió la farmacocinética de budesonida en la población pediátrica.

Pacientes con insuficiencia hepática

Cápsulas de indacaterol: Los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada no presentaron cambios relevantes en la $C_{máx}$ o en el ABC de indacaterol, y la unión a proteínas tampoco difirió entre los sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada y sus controles sanos. No se realizaron estudios en sujetos con insuficiencia hepática grave.

Cápsulas de budesonida: No se estudió la farmacocinética de budesonida inhalada en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, se informa que la disponibilidad sistémica de budesonida fue 2,5 veces mayor después de la administración oral en pacientes con cirrosis en comparación con controles sanos. Se informa que la insuficiencia hepática leve tiene poco efecto sobre la exposición sistémica de budesonida oral.

Pacientes con insuficiencia renal

Cápsulas de indacaterol: debido a la muy baja contribución de la vía urinaria a la eliminación total del organismo, no se realizó ningún estudio en sujetos con insuficiencia renal.

Cápsulas de budesonida: no se estudió la farmacocinética de budesonida en pacientes con insuficiencia renal pero no se anticipan efectos significativos. Sin embargo, como los metabolitos de budesonida se excretan en la orina, no puede excluirse la posibilidad de un aumento del riesgo de eventos adversos debido a la acumulación de metabolitos en la insuficiencia renal grave.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Datos de seguridad Preclínica

Cápsulas de indacaterol

Los datos preclínicos no revelan un peligro especial en humanos sobre la base de estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, y toxicidad reproductiva. Los efectos de

Novartis Argentina S.A.
Gtd. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

indacaterol observados en los estudios de toxicidad en perros ²⁵⁶⁹ ocurrieron principalmente en el sistema cardiovascular y consistieron en taquicardia, arritmias y lesiones miocárdicas. Estos efectos son efectos farmacológicos conocidos y podrían explicarse por las propiedades agonistas β_2 de indacaterol. Otros efectos relevantes observados en los estudios de toxicidad de dosis repetidas fueron irritación leve de las vías respiratorias superiores en ratas, que consistió en rinitis y cambios epiteliales en la cavidad nasal y la laringe. Todos estos hallazgos se observaron sólo con exposiciones que exceden suficientemente la exposición máxima en humanos, lo cual indica escasa relevancia para el uso clínico.

Sólo se demostraron efectos adversos sobre la fertilidad, el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el desarrollo pre y post-natal con dosis correspondientes a más de 500 veces la dosis inhalada diaria de 150 μg usada en humanos (basada en el ABC 0-24h). Los efectos, concretamente una mayor incidencia de variación ósea, se observaron en conejos. Indacaterol no fue teratogénico en ratas o conejos después de la administración subcutánea. Los estudios de genotoxicidad no revelaron ningún potencial mutagénico o clastogénico. El potencial carcinogénico de indacaterol se evaluó en un estudio de administración por inhalación de 2 años de duración en ratas y un estudio de administración oral de 26 semanas en ratones transgénicos. El tratamiento *in vivo* de ratas produjo mayores incidencias de leiomioma ovárico benigno e hiperplasia focal del músculo liso de los ovarios en dosis aproximadamente 30 veces la dosis de 150 μg una vez al día usada en humanos (basada en el ABC 0-24h). Se demostraron aumentos similares de los leiomiomas del aparato genital femenino de las ratas con otros agonistas β_2 -adrenérgicos. Un estudio oral de 26 semanas en ratones hemicigotos CB6F1/TgrasH2 con indacaterol no reveló ninguna evidencia de tumorigenicidad en dosis por lo menos 103 veces la dosis de 150 μg una vez al día usada en humanos (basada en el ABC 0-24h).

Cápsulas de budesonida

Los datos preclínicos de los estudios de toxicidad de dosis repetidas no revelaron ningún peligro específico en humanos a la dosis terapéutica prevista.

Se demostró que budesonida no tenía potencial mutagénico en una batería de pruebas de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo*.

Se demostró que budesonida administrada por vía oral aumentaba la incidencia de tumores hepáticos en ratas macho que recibían niveles de dosis iniciales de 25 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$. Estos efectos también se observaron en un estudio de seguimiento que incluyó otros esteroides (prednisolona y acetónido de triamcinolona) y se consideran un efecto de clase relacionado con la administración de corticoides.

Los efectos de budesonida administrada por vía subcutánea sobre la reducción de la viabilidad de las crías, la toxicidad materna de budesonida en ratas, su potencial teratogénico, sus efectos sobre el retardo del crecimiento y la muerte fetal en conejos coinciden con el potencial teratogénico conocido de los glucocorticoides en animales. Budesonida administrada por vía subcutánea no tuvo ningún efecto adverso sobre la fertilidad en ratas.

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

ORIGINAL



POSOLÓGIA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para uso por inhalación en adultos.

2569

Posología

Población objetivo general

Cápsulas de Indacaterol

La posología recomendada para las cápsulas de Indacaterol es una sola inhalación diaria del contenido de una cápsula de 150 µg utilizando el inhalador Breezhaler®.

Cápsulas de Budesonida

La posología recomendada para las cápsulas de Budesonida es la inhalación del contenido de una cápsula de 400 µg dos veces al día utilizando el inhalador Breezhaler®. Las cápsulas de Budesonida deberán usarse todos los días en forma regular. La dosis de una sola cápsula es de 400 µg. Si se requiere una dosis inferior a 400 µg, no se puede utilizar este producto.

Poblaciones especiales

Niños

No se evaluó la eficacia y la seguridad de Onbrize Cort™ en pacientes con EPOC menores de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No se requiere ajuste de la dosis de las cápsulas de Indacaterol en pacientes de edad avanzada. No hay estudios clínicos en pacientes mayores de 65 años de edad en referencia a las cápsulas de budesonida.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis de las cápsulas de indacaterol en pacientes con insuficiencia renal. No existen estudios clínicos con cápsulas de budesonida en pacientes con insuficiencia renal. Sobre la base de los datos farmacocinéticos de budesonida oral, es improbable que la exposición sistémica del fármaco se altere en un nivel clínicamente significativo en dichos pacientes (Ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis de las cápsulas de Indacaterol en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. No hay datos disponibles para sujetos con insuficiencia hepática grave (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES). Para las cápsulas de Budesonida, no hay estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, debido a que budesonida se elimina principalmente por metabolismo hepático, se debe tener precaución al administrar cápsulas de budesonida en pacientes con insuficiencia hepática grave. Sobre la base de los datos farmacocinéticos obtenidos con

Novartis Argentina S.A.
Firm. Sergio Martínez
Dpto. de Asesoría Regulatoria
Código Técnico - M.N. 11521
Apoderado

budesonida oral, es improbable que los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada tengan una alteración clínicamente significativa en la exposición al fármaco (Ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES).

Modo de administración

Las cápsulas de Indacaterol y Budesonida deben administrarse sólo mediante inhalación oral utilizando el inhalador Breezhaler®.

Para garantizar la correcta administración de la droga, un médico u otro profesional de la salud debe:

- Indicar al paciente que las capsulas son sólo para inhalación y no deben ser tragadas.
- Instruir al paciente en el uso adecuado del Breezhaler® de acuerdo con las instrucciones de uso para asegurar que el fármaco alcance las áreas objetivo en los pulmones.
- Los pacientes deben ser instruidos sobre cómo administrar correctamente el producto. A los pacientes que no experimenten una mejoría en la respiración se les debe preguntar si están ingiriendo la medicina en lugar de inhalarla.

Se incluye información detallada sobre como cómo usar el inhalador en la Información para el Paciente.

Las cápsulas de indacaterol deberán administrarse una vez al día siempre a la misma hora. Si se omite una dosis, la dosis siguiente deberá administrarse a la hora habitual.

Las cápsulas de budesonida deberán administrarse dos veces al día siempre a la misma hora. Si se omite una dosis, la dosis siguiente deberá administrarse a la hora habitual. No inhale una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Para reducir el riesgo de una candidiasis, se recomienda enjuagar bien la boca con agua después de la administración de cada cápsula de budesonida y luego desechar el agua de enjuague, (ver PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS). Enjuagarse la boca además puede ayudar a prevenir la irritación de la garganta y posiblemente reducir el riesgo de efectos sistémicos.

Las cápsulas de indacaterol y budesonida siempre deben conservarse en el blíster y sólo deben retirarse INMEDIATAMENTE ANTES DE USAR.

Los resultados de los estudios de uso mostraron que la dosis total administrada por día para Onbrize Cort™ (es decir, indacaterol y budesonida administrados por medio del inhalador Breezhaler®) fue similar a la dosis administrada para los componentes individuales (es decir, indacaterol a través de Breezhaler® y budesonida a través el inhalador Aerolizer®).


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

ORIGINAL



CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a indacaterol, a budesonida o a cualquiera de los excipientes de los productos.
- Uso de las cápsulas de budesonida en pacientes con tuberculosis pulmonar activa.

ADVERTENCIAS

Onbrize Cort™

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros tratamientos inhalados, la administración de cápsulas de indacaterol o de budesonida puede causar broncoespasmo paradójico que puede poner en riesgo la vida. Si se produce broncoespasmo paradójico, se deberá discontinuar Onbrize Cort™ de inmediato e instituir otro tratamiento.

Asma

Onbrize Cort™ está solamente indicado para el tratamiento de la EPOC. Onbrize Cort™ no deberá usarse en asma debido a la ausencia de datos de resultados a largo plazo.

Los agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada pueden incrementar el riesgo de eventos adversos graves relacionados con asma, incluyendo muertes relacionadas con asma, cuando se utiliza para el tratamiento de esta enfermedad.

Cápsulas de indacaterol

Hipersensibilidad

Se informaron reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de cápsulas de indacaterol. En presencia de signos que indiquen reacciones alérgicas (en particular, dificultad para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, los labios y la cara, urticaria, erupción cutánea), se deberá discontinuar las cápsulas de indacaterol de inmediato e instituir otro tratamiento.

Exacerbación de la enfermedad

Las cápsulas de indacaterol no están indicadas para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate. En caso de exacerbación de la EPOC durante el tratamiento con cápsulas de indacaterol, se deberá realizar una reevaluación del paciente y del régimen de tratamiento.

Efectos sistémicos

Si bien por lo general no se observa ningún efecto clínicamente relevante sobre el sistema cardiovascular después de la administración de cápsulas de indacaterol a la dosis recomendada, al igual que con otros agonistas β_2 adrenérgicos, las cápsulas de indacaterol deberán usarse con cuidado en pacientes con trastornos cardiovasculares.

Novartis Argentina S.A.
Cde. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - 11/01/2014
Apoderado



(arteriopatía coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias ²⁵⁶⁹ cardíacas hipertensión), en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, y en pacientes que responden excepcionalmente a los agonistas β_2 adrenérgicos.

Al igual que con otros agonistas β_2 adrenérgicos inhalados, las cápsulas de indacaterol no deberán usarse con una frecuencia ni en dosis mayores a las recomendadas.

Las cápsulas de indacaterol no deberán usarse junto con otros agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada o medicamentos que contienen agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada.

Efectos cardiovasculares

Al igual que otros agonistas β_2 adrenérgicos, las cápsulas de indacaterol pueden causar un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, determinado por aumentos en la frecuencia del pulso, la presión arterial, y/o los síntomas. En el caso de aparecer dichos efectos, puede ser necesario discontinuar el medicamento. Además, se ha informado que los agonistas β adrenérgicos producen cambios en el ECG como por ejemplo aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT, y depresión del segmento ST, aunque se desconoce la significación clínica de estos hallazgos.

En los estudios clínicos no se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la prolongación del intervalo QT con las cápsulas de indacaterol a las dosis terapéuticas recomendadas (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES).

Hipopotasemia

Los agonistas β_2 adrenérgicos pueden producir hipopotasemia significativa en algunos pacientes, lo cual tiene el potencial de causar efectos cardiovasculares adversos. La disminución del potasio sérico usualmente es transitoria y no requiere suplementación. En pacientes con EPOC grave, la hipopotasemia puede ser potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante (ver Interacciones), lo cual puede aumentar la sensibilidad a las arritmias cardíacas.

Hiper glucemia

La inhalación de dosis altas de agonistas β_2 adrenérgicos puede producir aumentos en la glucosa plasmática. Se debe controlar más cuidadosamente la glucosa plasmática en los pacientes diabéticos al iniciar el tratamiento con las cápsulas de indacaterol.

En general, durante los estudios clínicos, los cambios clínicamente notables en la glucemia fueron un 1-2% más frecuentes con las cápsulas de indacaterol a la dosis recomendada que con placebo. No se investigó el uso de cápsulas de indacaterol en pacientes con diabetes mellitus no controlada adecuadamente.

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

Cápsulas de budesonida

Naturaleza preventiva del tratamiento

2569

Se deberá informar a los pacientes sobre la naturaleza preventiva del tratamiento con las cápsulas de budesonida inhaladas, y que se deberán administrar con regularidad aun cuando no tengan síntomas. Las cápsulas de budesonida no alivian un broncoespasmo agudo, ni son apropiadas para el tratamiento primario de exacerbaciones agudas.

Enfermedades concomitantes

Se requiere especial cuidado en pacientes con tuberculosis pulmonar latente, o infecciones fúngicas y virales de las vías respiratorias. Es necesario proceder con cuidado al tratar pacientes que sufren trastornos pulmonares como por ejemplo bronquiectasias y neumoconiosis en vista de la posibilidad de infecciones fúngicas.

Efectos sistémicos

Los corticoides inhalados pueden tener efectos sistémicos, particularmente a dosis altas indicadas por períodos prolongados. La probabilidad de que ocurran estos efectos es mucho menor que con los corticoides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión adrenal, hiperadrenocorticismos/síndrome de Cushing, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma y reacciones de hipersensibilidad.

Se observó una serie de efectos psicológicos o conductuales que incluyeron hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión y agresión en pacientes que recibieron budesonida inhalada.

Medicación concomitante

Se deberá proceder con cuidado cuando se administre simultáneamente Cápsulas de budesonida y un inhibidor potente de la CYP3A4 (por ej. itraconazol, atazanavir, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, amiodarona, claritromicina) por períodos prolongados (ver Interacciones).

PRECAUCIONES

Cápsulas de budesonida

Pacientes que inician tratamiento con esteroides

El efecto terapéutico se alcanza usualmente en 10 días. En pacientes con secreción excesiva de moco bronquial, se puede administrar inicialmente un régimen corto (alrededor de 2 semanas) adicional de corticoides orales.

Pacientes dependientes de esteroides

Cuando se cambia de esteroides orales a cápsulas de budesonida, el paciente deberá estar en una fase relativamente estable. Se administra la combinación de cápsulas de budesonida combinada con el esteroide oral utilizado previamente durante el período de transición.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sist. Inhalac.
 Dependientes Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11527
 Apoderado

de 10 días. A continuación, se deberá reducir gradualmente la dosis oral (por ejemplo, de a 2,5 mg de prednisona o equivalente por mes) hasta el nivel mínimo posible.

2569

El tratamiento con esteroides sistémicos suplementarios o con cápsulas de budesonida no deberá interrumpirse abruptamente sino de manera lenta.

Se debe actuar con particular cuidado durante los primeros meses del cambio de corticoides sistémicos a cápsulas de budesonida para asegurarse de que la reserva adrenocortical del paciente sea suficiente para contrarrestar situaciones de crisis específicas como por ejemplo trauma, cirugía, o infecciones graves. Se deberá monitorear regularmente la función del eje HPA (Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal). En estas circunstancias, algunos pacientes necesitan un suministro adicional de corticoides; se les recomienda llevar con ellos una tarjeta de advertencia para llamar la atención sobre su afección potencialmente grave. La sustitución de corticoides sistémicos por cápsulas de budesonida puede revelar alergias previamente suprimidas por los corticoides sistémicos, como por ejemplo rinitis alérgica o eczema, y los pacientes pueden tener letargo, mialgia o artralgia, y a veces náuseas y vómitos. Estas alergias deberán tratarse adecuadamente con antihistamínicos o corticoides de aplicación local.

Efectos orofaríngeos locales

Para prevenir la candidiasis oral, se recomienda indicar al paciente que se enjuague la boca con agua después de cada administración de cápsulas de budesonida. En la mayoría de los casos, si esta afección aparece, responderá al tratamiento antimicótico tópico sin discontinuar el tratamiento con cápsulas de budesonida (ver POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS).

Puede ocurrir disfonía, pero esta molestia es reversible y desaparece después de discontinuar el tratamiento o de la reducción de la dosis y/o el descanso de la voz (ver REACCIONES ADVERSAS).

Interacciones

Interacciones que afectan el uso de cápsulas de indacaterol

Fármacos que prolongan el intervalo QTc

Al igual que otros agonistas β_2 adrenérgicos, las cápsulas de indacaterol deberán administrarse con cuidado en pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos, o fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT, ya que puede potenciarse cualquier efecto de los mismos sobre el intervalo QT. Los fármacos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular (ver ADVERTENCIAS).

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

ORIGINAL



Simpaticomiméticos

La administración concomitante de otros simpaticomiméticos (solos o como parte del tratamiento combinado) puede potenciar los efectos no deseados de las cápsulas de indacaterol (ver ADVERTENCIAS).

25691

Hipopotasemia

El tratamiento concomitante con derivados de la metilxantina, esteroides, o diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasémico de los agonistas β_2 adrenérgicos (ver ADVERTENCIAS).

Bloqueantes β -adrenérgicos

Los bloqueantes β -adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas β_2 adrenérgicos. Por lo tanto, no se deberá administrar cápsulas de indacaterol junto con bloqueantes β -adrenérgicos (incluidos colirios) a menos que existan razones imperiosas para su uso. Cuando se requiera, deberán preferirse los bloqueantes β -adrenérgicos cardioselectivos, aunque deberán administrarse con cuidado.

Interacciones medicamentosas metabólicas y de transporte

La inhibición de CYP3A4 y P-gp, principales contribuidores en la depuración de indacaterol, no incide en la seguridad de las cápsulas de indacaterol en dosis terapéuticas. Se realizaron estudios de interacciones medicamentosas utilizando inhibidores potentes y específicos de la CYP3A4 y de la P-gp (es decir, ketoconazol, eritromicina, verapamilo y ritonavir). Se usó verapamilo como inhibidor prototipo de la P-gp y produjo un aumento de 1,4 a 2 veces en el ABC y un aumento de 1,5 veces en la $C_{m\acute{a}x}$. La administración simultánea de eritromicina con cápsulas de indacaterol produjo un aumento de 1,4 a 1,6 veces en el ABC y de 1,2 veces en la $C_{m\acute{a}x}$. La inhibición combinada de la P-gp y la CYP3A4 con ketoconazol, un inhibidor dual muy potente, produjo un aumento de 2 veces y de 1,4 veces en el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$, respectivamente. El tratamiento concomitante con ritonavir, otro inhibidor dual de la CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,6 a 1,8 veces en el ABC, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ no se vio afectada. Tomados en conjunto, estos datos indican que la modulación de la actividad tanto de la Pgp como de la CYP3A4 incide en la depuración sistémica y que la duplicación del ABC causada por ketoconazol, un inhibidor dual potente, refleja el impacto de la inhibición máxima combinada. La magnitud de los aumentos en la exposición causados por interacciones medicamentosas no plantea ninguna preocupación de seguridad dada la experiencia de seguridad del tratamiento con cápsulas de indacaterol en estudios clínicos de hasta un año de duración en dosis hasta cuatro veces la dosis terapéutica recomendada.

No se demostró que la administración simultánea de cápsulas de indacaterol y otros fármacos cause interacciones medicamentosas. Los estudios *in vitro* indicaron que el potencial de indacaterol para causar interacciones medicamentosas con otros fármacos es insignificante en los niveles de exposición sistémica logrados en la práctica clínica.

República Argentina
Farm. Sergio Imilzán
Eje. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



Interacciones que afectan el uso de las cápsulas de budesonida

Agentes que resultan en una inhibición de CYP3A4

25691

La principal vía metabólica de budesonida es a través de la isoenzima 3A4 (CYP3A4) del citocromo P450 (CYP). La administración concomitante de inhibidores conocidos de la CYP3A4 (por ej. itraconazol, atazanavir, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, amiodarona, claritromicina) puede inhibir el metabolismo de budesonida y aumentar la exposición sistémica a la misma. Si estos productos se administran juntos, se deberá controlar la función suprarrenal y ajustar la dosis de las cápsulas de budesonida de acuerdo con la respuesta (ver ADVERTENCIAS y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES).

Agentes que resultan en una inducción de CYP3A4

La administración concomitante de inductores potentes de la CYP3A4 (por ej. rifampicina) puede aumentar el metabolismo de budesonida y reducir la exposición sistémica a la misma (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES).

Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Onbrize Cort™

Onbrize Cort™ deberá usarse durante el embarazo sólo si el beneficio esperado compensa el riesgo potencial para el feto.

Cápsulas de indacaterol

No hay datos clínicos disponibles sobre embarazos expuestos en pacientes con EPOC. Los estudios en animales revelaron toxicidad reproductiva asociada con una mayor incidencia de una variación ósea en conejos (ver Datos de seguridad preclínica). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Las cápsulas de indacaterol deberán usarse durante el embarazo sólo si el beneficio esperado compensa el riesgo potencial para el feto.

Al igual que otros agonistas β_2 adrenérgicos, las cápsulas de indacaterol pueden inhibir el trabajo de parto debido a un efecto relajante sobre el músculo liso uterino.

Cápsulas de budesonida

No existen datos suficientes sobre el uso de cápsulas de budesonida en mujeres con EPOC embarazadas. Se deberá evitar el uso de cápsulas de budesonida durante el embarazo a menos que no exista una alternativa más segura.

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

Lactancia

Onbrize Cort™

Se debe tomar la decisión de abstenerse de amamantar o abstenerse de recibir tratamiento con Onbrize Cort™, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el bebé y el beneficio del tratamiento para la madre.

Cápsulas de indacaterol

Se desconoce si indacaterol se excreta en la leche materna. Se detectó la sustancia en la leche de ratas lactantes. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, al igual que otros agonistas β_2 adrenérgicos inhalados, sólo deberá considerarse el uso de cápsulas de indacaterol en mujeres en periodo de lactancia si el beneficio esperado para la mujer es mayor que cualquier riesgo posible para el lactante.

Cápsulas de budesonida

Budesonida inhalada se excreta en la leche materna. Se esperaría que las concentraciones plasmáticas en lactantes alcancen alrededor de 1/600 de las concentraciones halladas en el plasma materno (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES). Si bien estas bajas cantidades de budesonida indican que budesonida puede usarse durante la lactancia, se desconoce el impacto clínico en lactantes durante el tratamiento a largo plazo. Se debe tomar la decisión de abstenerse de amamantar o abstenerse de recibir tratamiento con cápsulas de budesonida, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el bebé y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Onbrize Cort™

No hay datos disponibles sobre el uso de Onbrize Cort™ y su efecto sobre la fertilidad en humanos. Los datos disponibles de cápsulas de indacaterol y cápsulas de budesonida en animales no revelan ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho y hembra (ver las subsecciones siguientes y Datos preclínicos de seguridad).

Cápsulas de indacaterol

Los estudios de reproducción u otros datos en animales no revelaron problemas ni potenciales problemas de fertilidad ni en machos ni en hembras.

Cápsulas de budesonida

No hay datos disponibles sobre el uso de cápsulas de budesonida y su efecto sobre la fertilidad en humanos. Budesonida administrada por vía subcutánea no tuvo ningún efecto adverso sobre la fertilidad en ratas (ver Datos preclínicos de seguridad).

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

REACCIONES ADVERSAS

Cápsulas de indacaterol

Resumen del perfil de seguridad

La experiencia de seguridad con cápsulas de indacaterol incluye los datos de estudios clínicos de hasta un año de duración en dosis hasta cuatro veces la dosis terapéutica recomendada.

Las reacciones adversas al fármaco más frecuentes con la dosis recomendada fueron nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, tos, cefalea, y sinusitis. En la gran mayoría de los casos fueron leves o moderadas y se hicieron menos frecuentes cuando continuó el tratamiento.

A la dosis recomendada, el perfil de reacciones adversas al fármaco para cápsulas de indacaterol en pacientes con EPOC muestra efectos sistémicos clínicamente no significativos de la estimulación β -adrenérgica. Los cambios medios en la frecuencia cardíaca fueron inferiores a un latido por minuto, y la taquicardia fue poco frecuente y se informó con una tasa similar a la del tratamiento con placebo. No se detectaron prolongaciones del QTcF relevantes en comparación con placebo. La frecuencia de intervalos QTcF notables [*es decir*, >450 ms (hombres) y >470 ms (mujeres)] y los informes de hipopotasemia fueron similares al placebo. El valor medio de los cambios máximos en la glucemia fue similar con cápsulas de indacaterol y con placebo.

Descripción de la población

El programa de desarrollo clínico de fase III de cápsulas de indacaterol consistió en 16 estudios principales e incluyó más de 9.000 pacientes con diagnóstico clínico de EPOC moderada a grave. Se combinaron los datos de seguridad de 11 de estos estudios con tratamientos de 12 semanas o más de duración de 4.764 pacientes expuestos a cápsulas de indacaterol hasta 600 μ g una vez al día, de los cuales 2.611 recibieron tratamiento con 150 μ g una vez al día y 1.157 recibieron tratamiento con 300 μ g una vez al día. Aproximadamente el 41% de los pacientes tenía EPOC grave. La media de edad de los pacientes era de 64 años, con un 48% de los pacientes que tenían 65 años de edad o más, y en su mayoría (80%) eran caucásicos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en estudios clínicos

Las reacciones adversas que figuran en la Tabla 1 provienen de esta base de datos de seguridad combinada en EPOC, listadas de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA y por orden de frecuencia decreciente con indacaterol 150 μ g una vez al día. En cada clase por órgano y sistema, las reacciones adversas están clasificadas por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Además, para cada reacción adversa también se proporciona la categoría de frecuencia correspondiente utilizando las siguientes convenciones (CIOMS III): *Muy Frecuentes* ($\geq 1/10$); *Frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *Poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); *Raras* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); *Muy raras* ($< 1/10.000$), incluidos los informes aislados.

ORIGINAL



Tabla 1 Cápsulas de indacaterol - Reacciones adversas en la base de datos de seguridad clínica combinada de EPOC 2569

	Indacaterol 150 µg/día N= 2.611 n (%)	Indacaterol 300 µg/día N= 1.157 n (%)	Placebo N= 2.012 n (%)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones				
- Nasofaringitis	167 (6,4)	165 (14,3)	169 (8,4)	Muy frecuente
- Infección de las vías respiratorias superiores	175 (6,7)	164 (14,2)	206 (10,2)	Muy frecuente
- Sinusitis	52 (2,0)	37 (3,2)	42 (2,1)	Frecuente
Trastornos del sistema inmune				
- Hipersensibilidad ¹	11 (0,4)	4 (0,4)	7 (0,4)	Poco frecuente
Trastornos metabólicos y nutricionales				
- Diabetes e hiperglucemia*	18 (0,7)	19 (1,6)	18 (0,9)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
- Cefalea	93 (3,6)	43 (3,7)	61 (3,0)	Frecuente
- Mareos	37 (1,4)	29 (2,5)	40 (2,0)	Frecuente
- Parestesia	9 (0,3)	3 (0,3)	3 (0,2)	Poco frecuente
Trastornos cardíacos				
- Cardiopatía isquémica*	22 (0,8)	19 (1,6)	8 (0,4)	Frecuente
- Palpitaciones	13 (0,5)	14 (1,2)	23 (1,1)	Frecuente
- Fibrilación auricular	12 (0,5)	8 (0,7)	11 (0,5)	Poco frecuente
- Taquicardia	5 (0,2)	7 (0,6)	8 (0,4)	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
- Tos	129 (4,9)	95 (8,2)	104 (5,2)	Frecuente
- Dolor orofaríngeo, incl. irritación de la garganta	50 (1,9)	37 (3,2)	33 (1,6)	Frecuente
- Rinorrea	40 (1,5)	37 (3,2)	22 (1,1)	Frecuente
- Broncoespasmo paradójico	5 (0,2)	8 (0,7)	13 (0,7)	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito/erupción	22 (0,8)	17 (1,5)	19 (0,9)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
- Calambre	46 (1,8)	40 (3,5)	21 (1,0)	Frecuente
- Dolor musculoesquelético	16 (0,6)	26 (2,3)	23 (1,1)	Frecuente
- Mialgia	23 (0,9)	8 (0,7)	12 (0,6)	Poco frecuente
Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración				
- Dolor de pecho	33 (1,3)	19 (1,6)	24 (1,2)	Frecuente
- Edema periférico	28 (1,1)	16 (1,4)	13 (0,6)	Frecuente

Novartis Argentina S.A.
 Presidente
 Fm. Sergio Imizal
 1360 de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11524
 Apoderado



2569

Reacciones adversas seleccionadas en función de la base de datos de seguridad combinada de EPOC; frecuencias basadas en el porcentaje de pacientes con las reacciones adversas respectivas en la población de seguridad de la EPOC; categoría de frecuencia basada en la dosis de 150 µg ó 300 µg, la que tuviera la tasa mayor. Onbrize Cort™ contiene 150 µg de indacaterol (150 µg de indacaterol es la única dosis aprobada de Onbrize Cort™)

¹Se recibieron informes de hipersensibilidad de la experiencia de comercialización post-aprobación asociados con el uso de cápsulas de indacaterol. Debido a que fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar la frecuencia de manera confiable o establecer una relación causal con la exposición a un medicamento. Por lo tanto, la frecuencia se calculó a partir de la experiencia de los estudios clínicos.

Los términos con * son los términos de consulta estándar del MedDRA.

Reacciones adversas seleccionadas

En los estudios de fase III, el personal de atención de la salud observó durante las visitas a la clínica que, en promedio, el 17% de los pacientes experimentaba tos esporádica que solía ocurrir dentro de los 15 segundos siguientes a la inhalación y comúnmente duraba 5 segundos. Esta tos experimentada después de la inhalación en general fue bien tolerada y no dio lugar a la discontinuación de ningún paciente de los estudios a las dosis recomendadas (la tos es un síntoma de EPOC y hasta el 8,2% de los pacientes informó tos como evento adverso). No existe evidencia de que la tos post-inhalación esté asociada con broncoespasmo, exacerbaciones, deterioro de la enfermedad o pérdida de eficacia.

Cápsulas de budesonida

La experiencia de seguridad con cápsulas de budesonida descripta en esta sección incluye los datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos en el cual se aleatorizaron pacientes con asma a 12 semanas de tratamiento con budesonida administrada en cápsulas de budesonida mediante el inhalador de polvo seco Cyclohaler® (93 pacientes), y mediante el Pulmicort® Turbohaler® (93 pacientes). Éste era un estudio controlado con placebo (48 pacientes). En la selección de reacciones adversas al fármaco incluidas en la Tabla 2 también se evaluaron los informes espontáneos de pacientes que recibieron budesonida para cualquier indicación y los informes de la literatura sobre reacciones adversas al fármaco atribuidas a otras formulaciones de budesonida.

Tabla 2 Cápsulas de budesonida - Reacciones adversas en cualquier indicación sobre la base de los estudios clínicos, experiencia post-comercialización y literatura.

Trastornos del Sistema Inmune		
Raros:	Reacciones de hipersensibilidad, erupción, urticaria, angioedema, prurito	Novartis Argentina S.A. Farm. Sergio Imirtzian Gte. de Asuntos Regulatorios Coordinador Técnico - M.N. 11521 [Firma]
Trastornos Endocrinos		
Raros:	Supresión adrenal, síndrome de Cushing,	



	hiperadrenocorticismo, retardo del crecimiento en niños y adolescentes
Trastornos Oculares	
Raros:	Cataratas, glaucoma
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	
Frecuentes	Tos
Raros:	Broncoespasmo paradójico, candidiasis orofaríngea, disfonía, irritación de la garganta
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	
Raros:	Disminución de la densidad mineral ósea

Reacciones adversas en la experiencia post-comercialización (frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas en EPOC o asma se obtuvieron de la experiencia post-comercialización con budesonida. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia de manera confiable, por lo tanto se la categoriza como desconocida.

Trastornos psiquiátricos: Hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión, agresión, cambios conductuales (predominantemente en niños).

Trastornos del sistema inmune: Dermatitis de contacto (una reacción de hipersensibilidad (tardía) de tipo IV).

En la literatura publicada se informaron las siguientes reacciones adversas al fármaco con formulaciones de budesonida en pacientes con EPOC en estudios clínicos a largo plazo: hematomas en la piel y neumonía.

SOBREDOSIFICACIÓN

Cápsulas de indacaterol

En pacientes con EPOC, dosis únicas correspondientes a 20 veces la dosis de 150 µg estuvieron asociadas con un aumento moderado en la frecuencia del pulso, la presión arterial sistólica, y el intervalo QTc.

Es probable que una sobredosis de indacaterol cause los efectos típicos exagerados de los estimulantes β_2 adrenérgicos, es decir, taquicardia, temblor, palpitaciones, cefalea, náuseas, vómitos, somnolencia, arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipopotasemia e hiperglucemia.

Se indica tratamiento paliativo y sintomático. En casos serios, se deberá hospitalizar a los pacientes. Puede considerarse el uso de β -bloqueantes selectivos, pero sólo bajo la supervisión de un médico y con extremo cuidado debido a que el uso de bloqueantes β -adrenérgicos puede provocar broncoespasmo.

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

ORIGINAL



Cápsulas de budesonida

Aguda: la toxicidad aguda de budesonida es baja. El efecto en gran medida **2569** tras la inhalación de grandes cantidades del fármaco en un período corto es la supresión de la función Hipotalámica-Hipofisaria-Suprarrenal (HPA). No se requiere una acción de emergencia especial.

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.

PRESENTACIONES

Un envase de Onbrize Cort™ conteniendo:

30 cápsulas de Indacaterol para administrar una vez al día mediante el inhalador Breezhaler®, 60 cápsulas de Budesonida para administrar dos veces al día mediante el inhalador Breezhaler® y un inhalador Breezhaler®.

Un envase de Onbrize Cort™ conteniendo:

10 cápsulas de Indacaterol para administrar una vez al día mediante el inhalador Breezhaler®, 20 cápsulas de Budesonida para administrar dos veces al día mediante el inhalador Breezhaler® y un inhalador Breezhaler®.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

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

Cápsulas de Indacaterol 150 µg; Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Schaffhauserstrasse, CH 4332, Stein, Suiza.

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

ORIGINAL



Cápsulas de Budesonida 400 µg: Elaborado en: Pharmachemie BV, Svensweg 2, Haarlem, NI - 2003 RN Haarlem, Holanda.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires - Argentina.

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

CDS: 31/10/2013

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Gte. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico - M.N. 1152

Apoderado

ORIGINAL



PROYECTO DE ROTULO O ETIQUETA

2569

ONBRIZE CORT™ 150/400 µg
INDACATEROL + BUDESONIDA
Polvo para inhalación en cápsulas duras

Venta bajo receta

Industria Suiza/Holandesa

Fórmula

Cada cápsula dura de Indacaterol 150 µg contiene:

Indacaterol (como maleato de indacaterol 194 µg)..... 150 µg

Excipientes: lactosa monohidratada 24,806 mg.

Cada cápsula dura de Budesonida 400 µg contiene:

Budesonida..... 400 µg

Excipientes: lactosa monohidrato 24,54 mg.

Posología: Según prescripción médica

Conservar a menos de 25°C y proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 57.295

Contenido: Envase conteniendo 30 cápsulas duras de indacaterol 150 µg + 60 cápsulas de budesonida 400 µg + 1 inhalador Breezhaler®.

Indacaterol 150 µg

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

Budesonida 400 µg

Elaborado en: Pharmachemie BV, Svensweg 5, Haarlem NL - 2003 RN Haarlem, Holanda.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

Lote Nro.

Fecha de vencimiento

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 30 cápsulas duras de indacaterol 150 µg + 20 cápsulas de budesonida 400 µg + 1 inhalador Breezhaler® folio se diferencian en su contenido.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imiriden
Gte. de Asesoría Regulatoria
Codificador Técnico - M.N. 11524
Apoderado

ORIGINAL



2569

Novartis

INFORMACION PARA EL PACIENTE

ONBRIZE CORT™

INDACATEROL 150 µg, Polvo para inhalación en cápsulas duras.

BUDESONIDA 400 µg, Polvo para inhalación en cápsulas duras.

Venta bajo receta

Lea este prospecto con atención antes de comenzar a tomar este medicamento.

Conserve este prospecto. Podría necesitar leerlo nuevamente.

Consulte con su médico o farmacéutico para información adicional.

Este medicamento ha sido prescripto solamente para usted. No lo entregue a nadie más ni lo utilice para alguna otra enfermedad.

Si alguno de los efectos adversos lo afecta severamente, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye todos los posibles efectos secundarios no mencionados en este prospecto.

Fórmula

Cada cápsula dura de Indacaterol 150 µg contiene:

Indacaterol (como maleato de indacaterol 194 µg).....150 µg

Excipientes: lactosa monohidratada 24,806 mg.

Cada cápsula dura de Budesonida 400 µg contiene:

Budesonida.....400 µg

Excipientes: lactosa monohidrato 24,54 mg.

En este prospecto

¿Qué es Onbrize Cort™ y para qué se utiliza?

Antes de tomar Onbrize Cort™

¿Cómo usar Onbrize Cort™?

Posibles efectos adversos

¿Cómo conservar Onbrize Cort™?

Presentaciones

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzán
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 1152
Apoderado

ORIGINAL



2569

¿Qué es Onbrize Cort™ y para qué se utiliza?

Onbrize Cort™ contiene el inhalador Breezhaler® y 2 tipos de productos en cápsulas en 2 blisters diferentes:

- Blisters de cápsulas de indacaterol. Cada cápsula de indacaterol contiene 150 µg de una sustancia activa denominada indacaterol. Este medicamento pertenece a un grupo de medicamentos llamado broncodilatadores o “agonistas β₂ de acción prolongada”. Se presenta en polvo seco en cápsulas transparentes incoloras. El polvo seco se inhala para llegar a los pulmones utilizando el inhalador Breezhaler®.
- Blisters de cápsulas de budesonida. Cada cápsula de budesonida contiene 400 µg de una sustancia activa denominada budesonida. Este medicamento pertenece a un grupo de medicamentos llamado corticoides. Se presenta en polvo seco en cápsulas de color rosa/transparentes. El polvo seco se inhala para llegar a los pulmones utilizando el inhalador Breezhaler®.

Para inhalar el medicamento de las cápsulas usar sólo el inhalador Breezhaler® incluido en este envase.

Onbrize Cort™ se usa para facilitar la respiración en pacientes adultos que tienen dificultad respiratoria debido a una enfermedad pulmonar denominada Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

El uso de Onbrize Cort™ en forma regular podrá ayudarle a minimizar los efectos de la enfermedad en su vida cotidiana.

¿Cómo actúa Onbrize Cort™?

Las cápsulas de indacaterol relajan los músculos de las paredes de los pequeños conductos de aire de los pulmones. Esto ayuda a abrir las vías respiratorias y facilita la entrada y la salida de aire. Las cápsulas de budesonida se usan para reducir la inflamación pulmonar y ayudar a mantener abiertas las vías respiratorias. Estos 2 medicamentos actúan de manera complementaria para brindar un tratamiento efectivo de la EPOC.

Monitoreo durante su tratamiento con Onbrize Cort™

El tratamiento con las cápsulas de indacaterol puede causar un aumento de sus niveles de azúcar en sangre. Si usted es diabético, sus niveles de glucosa en sangre se controlarán más rigurosamente al inicio del tratamiento con Onbrize Cort™.

Consulte a su médico si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa Onbrize Cort™ o por qué se le recetó.

Antes de tomar Onbrize Cort™

Siga cuidadosamente todas las instrucciones del médico porque pueden diferir de la información general que figura en el presente prospecto.

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

ORIGINAL



2569

No use Onbrize Cort™

- Si alguna vez tuvo una reacción inusual o alérgica a indacaterol, a budesonida o a cualquiera de los demás componentes de este producto.
- Si actualmente tiene o alguna vez tuvo tuberculosis.

Si alguno de éstos es su caso, informe a su médico antes de usar Onbrize Cort™.

Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Tenga especial cuidado con Onbrize Cort™

Antes de usar Onbrize Cort™:

- Si ya está recibiendo otro corticoide.
- Si es asmático (en este caso no deberá recibir tratamiento con Onbrize Cort™).
- Si tiene problemas cardíacos.
- Si tiene epilepsia.
- Si tiene problemas de tiroides.
- Si tiene diabetes.
- Si está usando medicamentos similares para su enfermedad pulmonar (ver "Uso de otros medicamentos").

Si usted tiene alguna de estas afecciones, informe a su médico antes de usar Onbrize Cort™.

Durante el tratamiento con Onbrize Cort™

- Si tiene opresión en el pecho, tos, sibilancia o falta de aire inmediatamente después de la inhalación (signos de broncoespasmo).
- Si tiene dificultad para respirar o tragar, hinchazón de la lengua o la garganta, los labios y la cara, reacciones cutáneas alérgicas graves con erupción, picazón, urticaria (signos de una reacción de alérgica).
- Si sus síntomas de EPOC (falta de aire, sibilancia, tos) no mejoran o si empeoran durante el tratamiento.
- Si desarrolla una infección pulmonar o de las vías respiratorias. Los síntomas pueden incluir aumento de la tos, fiebre, o flema.
- Si tiene un cambio en el peso, debilidad, obesidad abdominal, náuseas, o diarrea persistente.
- Si tiene visión borrosa o cambios en la visión.
- Si tiene problemas para dormir, depresión o se siente preocupado, inquieto, nervioso, sobreexcitado o irritado.

Si desarrolla cualquiera de los síntomas antes mencionados, informe a su médico de inmediato.

Otras advertencias especiales

- Si percibe que las sibilancias o la falta de aire empeoran, informe a su médico.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Mintzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Podestá, Tucumán 1521
Apoederado

ORIGINAL



2569

- No interrumpa repentinamente el tratamiento con antiinflamatorios orales (por ejemplo, esteroides orales). Si desde hace tiempo está en tratamiento de mantenimiento con antiinflamatorios orales, su médico podrá además solicitarle que lleve una tarjeta de advertencia porque, en el caso de accidente, cirugía o una infección seria, su condición puede requerir la administración complementaria de tratamiento antiinflamatorio.
- Ocasionalmente, su médico podrá realizar un estudio de la función de su glándula suprarrenal.
- Enjuáguese bien la boca con agua después de inhalar las cápsulas de budesonida. No trague el agua del enjuague. Así reducirá el riesgo de desarrollar una infección fúngica (candidiasis) en la boca.
- Si usted padece de enfermedad hepática, dígaselo a su médico antes de administrar Onbrize Cort™.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, o recientemente ha tomado otros medicamentos, incluso los de venta sin receta. Esto incluye en particular los siguientes medicamentos:

- Medicamentos usados en el tratamiento de la depresión (p. ej., antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa).
- Medicamentos similares a las cápsulas de indacaterol o budesonida usados para su enfermedad pulmonar (su uso puede aumentar el riesgo de experimentar posibles efectos adversos).
- Medicamentos que reducen el nivel de potasio en la sangre. Estos incluyen diuréticos (también conocidos como “píldoras para orinar” y que se usan para tratar la hipertensión, p. ej., hidroclorotiazida), otros broncodilatadores como las metilxantinas usadas para problemas respiratorios (por ej., teofilina) o esteroides (p. ej., prednisona).
- Betabloqueantes usados en el tratamiento de la hipertensión u otros problemas cardíacos (p. ej., propranolol) o en el tratamiento del glaucoma (p. ej. timolol).
- Medicamentos usados para tratar infecciones (p. ej., itraconazol, ketoconazol, claritromicina, rifampicina).
- Medicamentos usados para tratar el HIV (p. ej. ritonavir, nelfinavir, atazanavir).
- Medicamentos usados para tratar arritmias cardíacas (p. ej. amiodarona).

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

Si tiene 65 años o más, usted puede usar Onbrize Cort™ a la misma dosis indicada para otros adultos.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

Onbrize Cort™ no deberá administrarse a niños o adolescentes.

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

ORIGINAL



2569

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si está embarazada o planea quedar embarazada.

No deberá usar Onbrize Cort™ durante el embarazo salvo por recomendación médica. Su médico le informará los riesgos potenciales de usar Onbrize Cort™ durante el embarazo.

Las madres que usan Onbrize Cort™ no deberán amamantar. Si está en período de lactancia, informe a su médico.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

¿Cómo usar Onbrize Cort™ ?

Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico. No exceda la dosis recomendada.

¿Qué cantidad de Onbrize Cort™ deberá usar?

Cápsulas de indacaterol:

La dosis usual es la inhalación del contenido de 1 cápsula por día utilizando el inhalador Breezhaler®, siempre a la misma hora.

Capsulas de budesonida:

La dosis usual es la inhalación del contenido de una cápsula 2 veces al día utilizando el inhalador Breezhaler®, siempre a la misma hora.

¿Cuándo deberá usar Onbrize Cort™?

El uso diario de Onbrize Cort™ siempre a la misma hora ayudará a minimizar sus síntomas durante el día y la noche. También ayudará a recordarle que use su medicamento.

¿Cómo usar las cápsulas de indacaterol y las cápsulas de budesonida con su inhalador?

Use sólo el inhalador incluido en este envase (inhalador Breezhaler®). No trague las cápsulas.

Instrucciones de uso y manipulación

Para asegurar la administración correcta de la medicación, el médico u otro profesional de la salud deberán mostrar al paciente cómo usar el inhalador.

Las cápsulas de indacaterol deberán administrarse 1 vez al día siempre a la misma hora y las cápsulas de budesonida deberán administrarse 2 veces al día siempre a la misma hora.

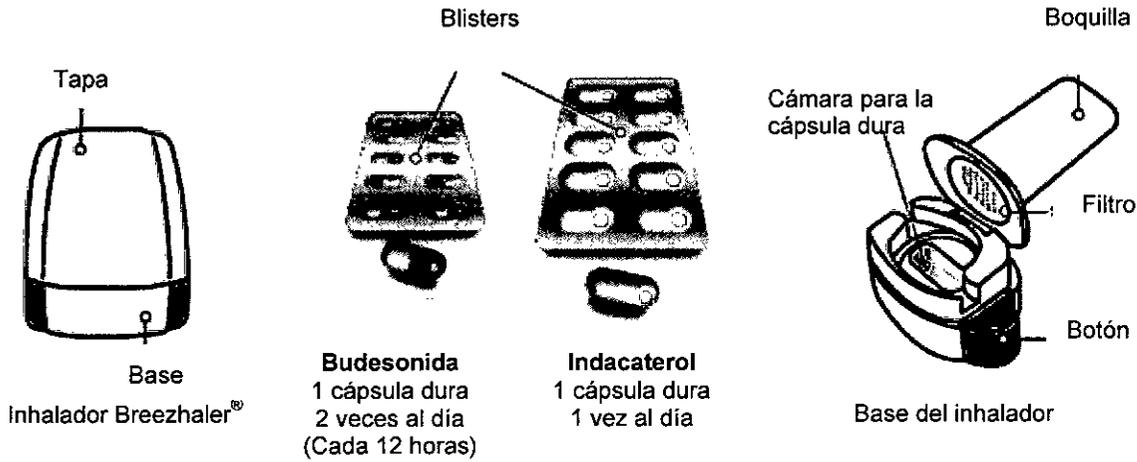
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



2569

Envase de ONBRIZE CORT™ :



No trague las cápsulas:

El inhalador Breezhaler® le permite inhalar el medicamento que contiene la cápsula de Indacaterol y la cápsula de budesonida.

Use sólo el inhalador Breezhaler® incluido en este envase.

No use las cápsulas de indacaterol ni las cápsulas de budesonida con otro inhalador, ni usar el inhalador Breezhaler® para administrar otro medicamento en cápsulas.

Desechar el inhalador después de 30 días de uso.

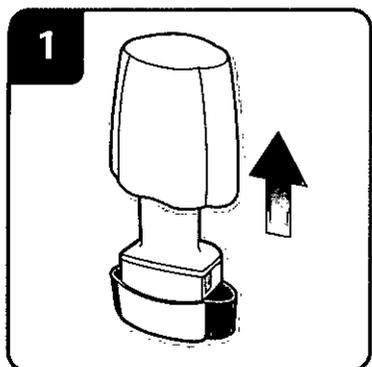
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzjan
Gto. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 1152
Apoderado

ORIGINAL



Cómo usar su inhalador (repetir la secuencia de pasos para cada cápsula para inhalación)

250g

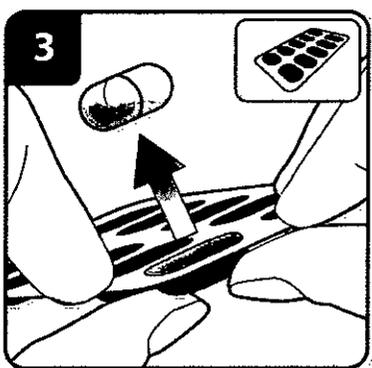


Retire la tapa.



Abra el inhalador:

Sostenga firmemente la base del inhalador e incline la boquilla para abrir el inhalador.



Prepare la cápsula:

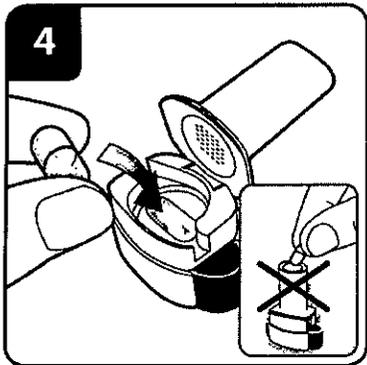
Inmediatamente antes de usar, con las manos secas, retire una cápsula del blister.

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

ORIGINAL



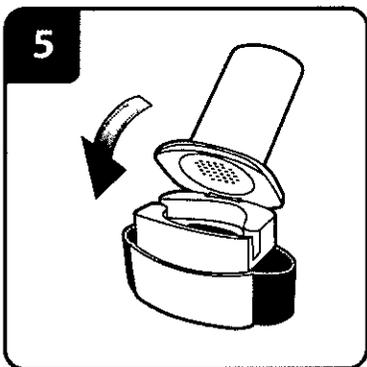
2569



Introduzca la cápsula:

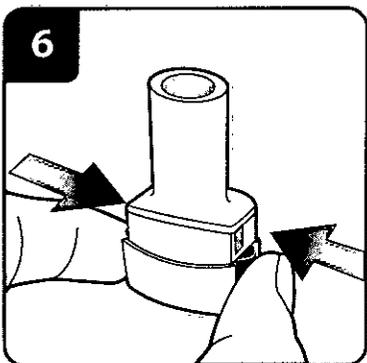
Coloque la cápsula en la cámara para la cápsula.

Nunca debe colocar una cápsula directamente en la boquilla.



Cierre el inhalador:

Cierre bien el inhalador. Deberá escuchar un 'clic' cuando esté bien cerrado.

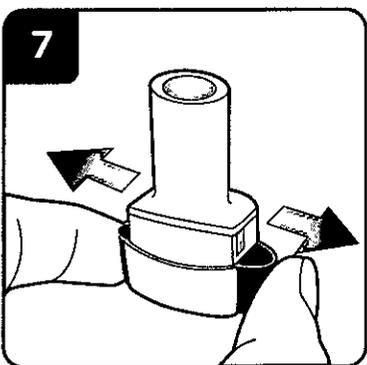


Perfore la cápsula:

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

Presione totalmente ambos botones una vez. Debería escuchar un 'clic' al perforarse la cápsula.

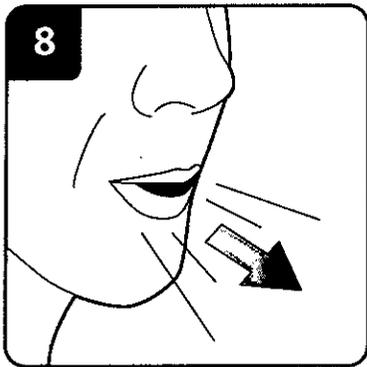
No presione los botones perforadores más de una vez.



Suelte los botones.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 1521
Apoderado

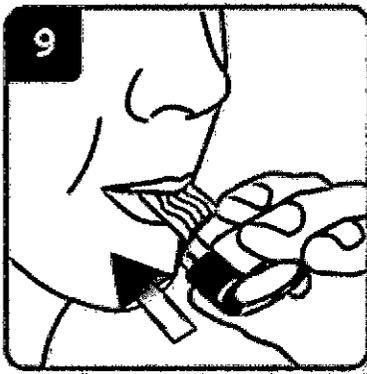
ORIGINAL



Exhale:

Antes de introducir la boquilla en la boca, expulse todo el aire.

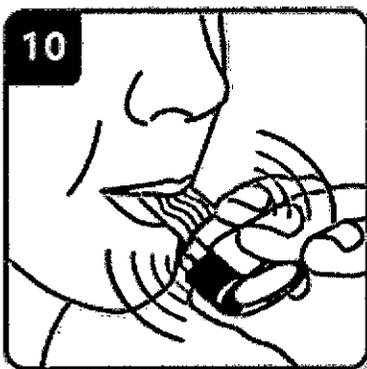
Nunca debe soplar en la boquilla.



Inhale el medicamento:

Antes de inspirar, introduzca la boquilla en la boca y cierre firmemente los labios alrededor de la boquilla. Sostenga el inhalador con los botones a la izquierda y a la derecha (no hacia arriba y hacia abajo).

Inspire de manera rápida pero constante, lo más profundamente que pueda. No presione los botones perforadores.



Nota:

A medida que inspira a través del inhalador, la cápsula gira en la cámara y debería oír un zumbido. Percibirá un sabor dulce a medida que el medicamento se dirige hacia los pulmones.

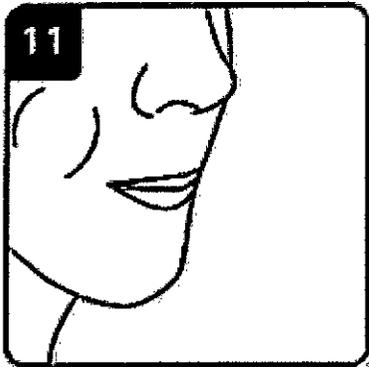
Si no oye un zumbido, la cápsula puede estar trabada en la cavidad para la cápsula. En este caso, abra el inhalador y afloje cuidadosamente la cápsula con unos golpecitos en la base del inhalador. No presione los botones perforadores para aflojar la cápsula. Repita los pasos 8 y 9 si fuera necesario.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imittzen
Gje. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11571
Apoderado

ORIGINAL



2569

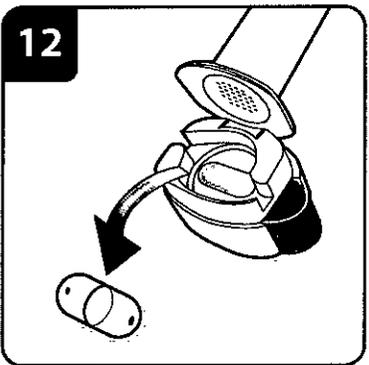


Contenga la respiración:

Continúe conteniendo la respiración durante por lo menos 5-10 segundos o por el tiempo que le resulte cómodo mientras retira el inhalador de la boca. Luego exhale.

Abra el inhalador para ver si queda polvo en la cápsula. Si queda polvo en la cápsula, cierre el inhalador y repita los pasos 8 a 11. La mayoría de las personas podrá vaciar la cápsula en 1 ó 2 inhalaciones.

A veces algunas personas tosen poco después de inhalar el contenido de las cápsulas de indacaterol. Si tose, no se preocupe, siempre y cuando la cápsula esté vacía, usted recibió la dosis completa.



Retire la cápsula:

Una vez finalizada la inhalación de la cápsula, abra la boquilla nuevamente, retire la cápsula vacía dando un golpecito, y deséchela.

Cierre el inhalador y vuelva a tapar.

No conserve las cápsulas en el inhalador Breezhaler®.

13

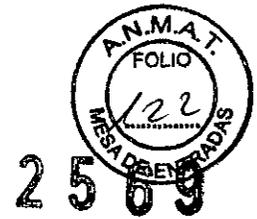
1 VEZ AL DÍA - 1 CÁPSULA CADA 24 HORAS - INDACATEROL - BLISTER																														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
2 VECES AL DÍA - 1 CÁPSULA CADA 12 HORAS - BUDESONIDA - BLISTER																														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	

Marque el registro de dosis diarias:

En el interior del envase hay un registro de dosis diarias para las cápsulas de indacaterol y para las cápsulas de budesonida. Marque el casillero del día para cada producto si le sirve para recordar cuándo le corresponde la dosis siguiente.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gls. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 41521
Apoderado

ORIGINAL



Repita los pasos 1-13 para la administración de cápsulas adicionales, siguiendo el cronograma de administración descrito en “Cómo usar Onbrize Cort™”.

Cómo limpiar su inhalador

Limpie el inhalador una vez por semana. Limpie la boquilla por dentro y por fuera con un paño limpio, seco, sin pelusa para eliminar cualquier residuo de polvo. Nunca deberá lavar el inhalador con agua. Manténgalo seco.

RECUERDE:

- No trague las cápsulas de indacaterol ni las cápsulas de budesonida.
- Use sólo el inhalador Breezhaler® incluido en este envase.
- Las cápsulas de indacaterol y las cápsulas de budesonida siempre deben conservarse en el blister, y sólo deberán retirarse inmediatamente antes de usar.
- Nunca deberá colocar una cápsula de indacaterol o una cápsula de budesonida directamente en la boquilla del inhalador Breezhaler®.
- No presione los botones perforadores más de una vez.
- Nunca deberá soplar en la boquilla del inhalador Breezhaler®.
- Siempre deberá soltar los botones presionados antes de la inhalación.
- Nunca deberá lavar el inhalador Breezhaler® con agua. Manténgalo seco. Ver “Cómo limpiar su inhalador”.
- Nunca deberá desarmar el inhalador Breezhaler®.
- Siempre deberá usar el inhalador Breezhaler® nuevo que viene con su nuevo envase de la medicación Onbrize Cort™.
- No conserve las cápsulas de indacaterol ni las cápsulas de budesonida en el inhalador Breezhaler®.
- Siempre debe conservar el inhalador Breezhaler®, las cápsulas de indacaterol y las cápsulas de budesonida en un lugar seco.

Información adicional

Ocasionalmente, fragmentos muy pequeños de la cápsula pueden atravesar el filtro e ingresar a la boca. En este caso, podrá percibir estos fragmentos en la lengua. Si estos fragmentos se tragan o inhalan no es perjudicial. Las posibilidades de rotura de la cápsula aumentarán si se perfora más de una vez (paso 6).

¿Cuánto tiempo deberá continuar su tratamiento con Onbrize Cort™?

Continúe su tratamiento con Onbrize Cort™ durante el tiempo que le indique su médico.

La EPOC es una enfermedad crónica y deberá usar Onbrize Cort™ todos los días y no sólo cuando tenga problemas respiratorios u otros síntomas respiratorios.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Código de Registro
Codirector Técnico - M.N. 1152

ORIGINAL



Si tiene preguntas sobre cuánto tiempo deberá continuar su tratamiento con Onbrize Cort™, consulte a su médico o farmacéutico. 2569

Si usa más Onbrize Cort™ del que debería

Si inhaló demasiadas cápsulas de indacaterol o budesonida o si otra persona inhaló accidentalmente su medicamento, comuníquese con un médico o con el hospital de inmediato. Muestre el envase de Onbrize Cort™. Puede requerir atención médica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654 6648, (011) 4658 7777

Si olvida usar Onbrize Cort™

Si olvida una dosis de las cápsulas de indacaterol, inhale la dosis siguiente a la hora habitual el próximo día. No duplique la dosis para compensar una dosis olvidada.

Si olvida una dosis de las cápsulas de budesonida, inhale la dosis siguiente a la hora habitual. No duplique la dosis para compensar una dosis olvidada.

Posibles efectos adversos

Al igual que con todos los medicamentos, algunos pacientes que usan Onbrize Cort™ pueden experimentar efectos adversos.

Algunos efectos adversos podrían ser serios.

Poco frecuentes (Estos efectos adversos pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes.)

- Usted puede tener síntomas de una reacción de hipersensibilidad, como por ejemplo dificultad para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, de los labios y de la cara, urticaria, erupción cutánea.
- Usted puede tener síntomas de broncoespasmo paradójico, como por ejemplo dificultad para respirar con sibilancia o tos.

Raros (Estos efectos adversos pueden afectar entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes.)

- Usted puede tener síntomas de baja actividad de la glándula suprarrenal como por ejemplo debilidad extrema, descenso de peso, náuseas, y diarrea persistente.
- Usted puede tener síntomas de un trastorno hormonal denominado síndrome de Cushing (también denominado hiperadrenocorticism) como aumento de peso, cara de luna llena, debilidad, y/u obesidad abdominal.
- Usted puede tener visión borrosa o cambios en la visión (opacidad del cristalino o aumento de la presión ocular).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulados
Codirector Técnico - M.N. 1/521
Apoderado

ORIGINAL



Si tiene alguno de estos efectos adversos, informe a su médico de inmediato.

Se han informado otros efectos adversos serios en la literatura publicada sobre pacientes que usaron un medicamento similar (con la misma sustancia activa que la de cápsulas de budesonida) para tratar la EPOC durante un período prolongado (3 años):

- Fiebre, tos, dificultad para respirar, sibilancia (síntomas de neumonía).

Si tiene alguno de estos efectos adversos, informe a su médico de inmediato.

Otros efectos adversos

Algunos efectos adversos son muy frecuentes (Estos efectos adversos pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Combinación de dolor de garganta, goteo nasal, congestión nasal, estornudos, tos, dolor de cabeza con o sin fiebre.

Algunos efectos adversos son frecuentes (Estos efectos adversos pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

- Dolor de cabeza.
- Mareos.
- Tos.
- Calambre.
- Dolor de garganta.
- Sensación de presión o dolor en las mejillas y la frente (inflamación de los senos paranasales).
- Dolor muscular.
- Hinchazón de manos, tobillos y pies.
- Dolor opresivo en el pecho (problemas cardíacos).
- Palpitaciones.
- Sed excesiva, elevada producción de orina, aumento del apetito con descenso de peso, cansancio, nivel elevado de azúcar en sangre (que son signos de una enfermedad llamada diabetes).
- Goteo nasal.
- Dolor de pecho.
- Picazón/erupción.

Algunos efectos adversos son poco frecuentes (Estos efectos adversos pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

- Latidos cardíacos irregulares.
- Latidos cardíacos rápidos.
- Dolor de los músculos, los huesos y las articulaciones.
- Hormigueo o adormecimiento.

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



ORIGINAL
2569

Algunos efectos adversos son raros (Estos efectos adversos pueden afectar entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

- Retardo del crecimiento en niños y adolescentes.
- Adelgazamiento de los huesos. Cuanto más densos son los huesos, menor es la probabilidad de que se fracturen.
- Infecciones en la boca o la garganta (por ejemplo, candidiasis oral).
- Ronquera.
- Dolor o irritación de la garganta.

También se informaron (frecuencia desconocida)

- Problemas para dormir, depresión o sensación de preocupación, inquietud, nerviosismo, sobreexcitación o irritación.
- Una reacción superficial de la piel llamada dermatitis de contacto, que puede ocurrir cuando la superficie de la piel entra en contacto con una sustancia externa (tal como alérgenos o agentes irritantes)

Si alguno de estos efectos adversos lo afectan seriamente, informe a su médico lo antes posible.

Se han publicado otros efectos adversos en la literatura publicada sobre pacientes que usaron un medicamento similar (con la misma sustancia activa que cápsulas de budesonida) para tratar la EPOC durante un período prolongado (3 años):

- Hematomas en la piel.

Si alguno de estos efectos adversos lo afectan gravemente, informe a su médico.

Ocasionalmente algunas personas tosen inmediatamente después de inhalar las cápsulas de indacaterol. La tos es un síntoma común en pacientes con EPOC. Si tose después de inhalar el medicamento, no se preocupe, siempre y cuando la cápsula esté vacía usted recibió la dosis completa.

Si alguno de estos efectos adversos se vuelve serio, o si percibe algún efecto adverso no listado en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico.

¿Cómo conservar Onbrize Cort™?

Conservar a menos de 25°C y proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentaciones

Un envase de Onbrize Cort™ conteniendo:

30 cápsulas duras de Indacaterol para administrar 1 vez al día mediante el inhalador Breezhaler®, 60 cápsulas duras de Budesonida para administrar 2 veces al día mediante el inhalador Breezhaler® y un inhalador Breezhaler®.

Novartis Argentina S.A.
M. Sergio Martínez
Cte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Aporerado

ORIGINAL



2569

*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°
®Marca Registrada

Cápsulas duras de Indacaterol 150 µg: Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG -
Stein, Suiza. Industria Suiza.

Cápsulas duras de Budesonida 400 µg: Elaborado en: Pharmachemie BV - Haarlem,
Holanda. Industria Holandesa.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

BPL: 31/10/2013


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 1152
Apoderado