



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-1546-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 16 de Febrero de 2018

**Referencia:** 1-0047-2001-000371-17-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000371-17-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones B.BRAUN MEDICAL SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello:

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

**DISPONE:**

**ARTICULO 1°- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial BUPIVACAINA B. BRAUN 5 MG-ML y nombre/s genérico/s BUPIVACAINA CLORHIDRATO , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma B.BRAUN MEDICAL SA .**

**ARTICULO 2° - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 24/01/2018 11:38:25, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 14/12/2017 12:07:12, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 23/01/2018 12:00:48 .**

**ARTICULO 3° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.**

**ARTICULO 4°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.**

**ARTICULO 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.**

**ARTICULO 6° - Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.**

**EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000371-17-7**

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2018.02.16 15:19:54 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica



**PROYECTO DE PROSPECTO PARA EL PROFESIONAL**  
**Bupivacaína B. Braun 5 mg/ml**

**Bupivacaína B. Braun 5 mg/ml**  
**Bupivacaína Clorhidrato**  
Solución inyectable.

Venta bajo receta  
Uso exclusivo hospitalario

Industria Española

**Composición cualicuantitativa:**

1 ml de solución contiene:

*Sustancia activa*

Bupivacaína Clorhidrato 5 mg.

*Excipientes*

Cloruro de sodio 8,05 mg.

Hidróxido de sodio Para ajuste de pH.

Agua para inyectables 1 ml.

**Forma farmacéutica**

Solución inyectable.  
Solución acuosa transparente e incolora.

**Acción terapéutica**

Grupo farmacoterapéutico: Anestésicos locales: amidas.

Código ATC: N01BB01.

**Indicaciones terapéuticas**

Anestesia de infiltración.  
Anestesia de conducción.  
Anestesia epidural.  
Anestesia espinal.  
Bloqueos diagnósticos y terapéuticos.  
Anestesia epidural y caudal para parto vaginal.

**Propiedades farmacológicas**

**Propiedades farmacodinámicas**

Mecanismo de acción: La potencia, el inicio y la duración de la acción anestésica vienen determinada por sus propiedades físico-químicas, por la adición de vasoconstrictores, por la dosis administrada y por el lugar de inyección. La Bupivacaína es un anestésico local lipofílico de tipo amida con un pKa de 8,1. Su inicio de acción es moderadamente lento pero su efecto anestésico local es de mayor duración, comparado con la mayoría de las otras drogas del mismo grupo.

Como los anestésicos locales en general, la Bupivacaína reduce la permeabilidad de la membrana y la entrada rápida de sodio, inhibiendo por lo tanto la generación y conducción de impulsos nerviosos. Dicha acción reduce de forma dosis-dependiente la excitabilidad nerviosa (umbral eléctrico incrementado) dando lugar a una propagación insuficiente del impulso y el consiguiente bloqueo de la conducción.

Las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas son bloqueadas en mayor medida que las fibras motoras. Este bloqueo diferencial del dolor y otras funciones sensoriales se consigue más fácilmente con la Bupivacaína que con otros anestésicos locales.

### **Propiedades farmacocinéticas**

La Bupivacaína es casi totalmente absorbida desde el lugar de administración. La velocidad de absorción varía pero es especialmente rápida en tejidos muy vascularizados.

Tras su absorción la Bupivacaína es metabolizada en el hígado mediante oxidación, N-desalquilación y otras rutas de biotransformación. Sólo aproximadamente el 6% de la dosis administrada es excretada en la orina en forma de Bupivacaína.

La Bupivacaína se une en un 95% a las proteínas plasmáticas (principalmente  $\alpha$ -glicoproteína ácida). La droga es eliminada del organismo con una vida media de aproximadamente 2,7 h, siendo el aclaramiento plasmático de aproximadamente 0,6 l/min.

La Bupivacaína atraviesa fácilmente la barrera placentaria por simple difusión. Cuando la droga se utiliza para anestesia obstétrica, la relación de concentraciones plasmáticas fetal/maternal es 0,2 - 0,4. Los neonatos eliminan la droga aproximadamente a la misma velocidad que sus madres.

La biodisponibilidad de la Bupivacaína en el lugar de acción es del 100%.

### **Posología y forma de administración**

#### Posología

Se debe utilizar siempre la dosis más pequeña requerida para producir la anestesia deseada. La dosificación debe ajustarse individualmente de acuerdo con la edad y peso del paciente así como a las particularidades de cada caso.

Las instrucciones de dosificación que se relacionan más adelante se refieren a una administración única a adultos de 70 kg de peso. La administración repetida o intermitente es posible.

#### *Dosis máxima recomendada para administración única:*

Hasta 30 ml de Clorhidrato de Bupivacaína 5 mg/ml o hasta 2 mg de Clorhidrato de Bupivacaína por kg de peso corporal, correspondientes a una dosis máxima de 150 mg.

En pacientes debilitados la dosis debe ser menor de 2 mg/kg de peso corporal.

Para uso en obstetricia la dosis debe reducirse aproximadamente un 30% para tener en cuenta las características anatómicas alteradas del espacio epidural y la mayor sensibilidad a los anestésicos locales durante el embarazo.

<i>Ejemplos de dosificación por indicaciones</i>	<i>Bupivacaína 5 mg/ml</i>
Anestesia por infiltración	hasta 30 ml
Bloqueo de plexo braquial	15 - 30 ml
Bloqueo intercostal por segmento	(2- 4) 3 - 5 ml
Bloqueo paravertebral	5 - 8 ml
Anestesia epidural	15 - 20 ml
Analgesia o anestesia epidural, continua	
- Dosis inicial	8 - 10 ml
- Dosis de mantenimiento a intervalos de 50-100 min	5 - 6 ml
Bloqueo del plexo cervical por segmento y cara	3 - 5 ml
Bloqueo del compartimento de Psoas	20 - 30 ml
Bloqueo sacral	15 - 20 ml
Anestesia espinal	2 - 3 ml
Bloqueo del nervio trigeminal	0,5 - 4 ml
Bloqueo "3 en 1"	10 - 30 ml

Para la anestesia epidural la dosis depende de la edad; los niños y los ancianos requieren dosis menores que los adultos jóvenes o de mediana edad. A continuación se indica una guía de dosificación para la región lumbar:

- 5 años: 0,5 ml/segmento.
- 10 años: 0,9 ml/segmento.
- 15 años: 1,3 ml/segmento.
- 20 años: 1,5 ml/segmento.
- 40 años: 1,3 ml/segmento.
- 60 años: 1,0 ml/segmento.
- 80 años: 0,7 ml/segmento.

La administración repetida o continua es especialmente aplicable a la anestesia epidural y de plexos. Como guía, en el caso de la anestesia de plexo del brazo con catéter, a las 12 horas de la primera inyección de la dosis máxima (preferiblemente de Bupivacaína 5 mg/ml) puede realizarse una segunda inyección de 30 ml de Bupivacaína 2,5 mg/ml, seguida tras aproximadamente 10 horas por una tercera inyección de 30 ml de Bupivacaína 2,5 mg/ml. Para la anestesia epidural continua de la región lumbar es adecuada una dosis de 4 - 8 ml de Bupivacaína 2,5 mg/ml por hora.

#### Forma de administración

Bupivacaína B. Braun 5 mg/ml está indicada para la inyección subcutánea, intradérmica, intramuscular, periarticular, intraarticular, epidural, perineural y periostial.

Antes de la inyección debe asegurarse que la aguja no está situada intravasalmente. La inyección debe efectuarse de forma lenta y fraccionada.

Normas básicas a seguir:

1. Elegir la menor dosificación posible.
2. Utilizar una aguja de la dimensión apropiada.
3. Inyectar lentamente con varias aspiraciones en dos planos (rotar la aguja 180 °).

4. No inyectar en regiones infectadas.
5. Controlar la presión sanguínea.
6. Tener en cuenta la premedicación. Debería incluir la administración profiláctica de atropina y - especialmente si es necesario inyectar grandes cantidades de anestésico local - un barbitúrico de acción corta.
7. Si es necesario, suspender la administración de anticoagulantes antes de la administración del anestésico local.
8. Observar las contraindicaciones generales y específicas para los diversos métodos de anestesia local o regional.

*Nota*

No dejar nunca agujas en recipientes abiertos.

Antes de administrar un anestésico local debe asegurarse que el equipo necesario para la reanimación, p.ej. fuente de oxígeno, material para mantener libre el tracto respiratorio y medicación de emergencia para el tratamiento de las reacciones tóxicas, está disponible de forma inmediata.

Deben consultarse textos clásicos relativos a la ejecución de anestesia epidural y otros procedimientos de anestesia local.

Deben tomarse precauciones para evitar la inyección intravascular accidental. La aspiración cuidadosa y una dosis de prueba son esenciales. La dosis de prueba debe consistir en 3 - 5 ml de anestésico local, preferiblemente junto con una cantidad adecuada de adrenalina, ya que la inyección intravascular de adrenalina es rápidamente detectable por un incremento del ritmo cardíaco.

Debe mantenerse el contacto verbal con el paciente y el ritmo cardíaco debe ser medido repetidamente hasta 5 minutos después de la administración de la dosis de prueba. Debe repetirse la aspiración antes de administrar la dosis principal. La dosis principal debe inyectarse lentamente y, especialmente al incrementar la dosis, mantener contacto constante con el paciente. La administración debe interrumpirse inmediatamente a los primeros síntomas de toxicidad.

**Contraindicaciones**

Bupivacaína B. Braun 5 mg/ml está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a anestésicos locales de tipo amida y en pacientes con disfunciones severas de la conducción del impulso cardíaco, insuficiencia cardíaca descompensada y shock cardiogénico e hipovolémico. Está también contraindicada en pacientes con enfermedad nerviosa degenerativa activa y en pacientes con defectos graves de la coagulación.

Bupivacaína B. Braun 5 mg/ml está contraindicada para la anestesia regional intravenosa (bloqueo de Bier), ya que si el aislamiento de la extremidad es incompleto la Bupivacaína entrará directamente en la circulación pudiendo provocar reacciones tóxicas.

El anestésico local no debe ser inyectado en regiones infectadas.

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones generales y específicas para los distintos métodos de anestesia local y regional.

Bupivacaína B. Braun 5 mg/ml no debe ser utilizada en obstetricia.

Bupivacaína B. Braun 5 mg/ml no debería usarse en niños.

**Advertencias y precauciones especiales de empleo*****Advertencias***

Pueden aparecer diversos síntomas neurológicos y cardiovasculares (ver Reacciones adversas) como signos de toxicidad sistémica como resultado de sobredosificación, administración intravascular accidental, punción accidental de la cubierta dural del nervio óptico (en el bloqueo retrobulbar) o estados de absorción acelerada de Bupivacaína. Pueden producirse severas reacciones cardiovasculares e incluso parada cardíaca sin previos síntomas de aviso.

Bupivacaína B. Braun 5 mg/ml debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática, insuficiencia renal, enfermedad vascular oclusiva, arterioesclerosis o neuropatía diabética.

***Precauciones especiales de empleo***

Para otras precauciones ver forma de administración en Posología y forma de administración.

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La administración de anestésicos locales junto con vasoconstrictores prolonga el efecto y reduce la concentración plasmática del anestésico local.

La administración de heparina, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y substitutos del plasma, en particular dextranos, puede incrementar la tendencia a la hemorragia por inyección de anestésicos locales.

Debe evitarse la punción vascular directa en pacientes bajo terapia de anticoagulación y el estado de coagulación debe controlarse en pacientes con riesgo de hemorragia, en particular si el procedimiento anestésico regional se realiza en la proximidad de la médula espinal. Se requiere cuidadosa monitorización del estado de coagulación en pacientes a los que se administra heparina de bajo peso molecular, y sometidos a anestesia regional cerca de la médula espinal.

Asimismo, puede ser necesario el control del estado de coagulación en pacientes tras medicación múltiple con AINES.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

Durante las primeras etapas del embarazo la Bupivacaína B. Braun 5 mg/ml sólo debería ser administrada tras una estricta consideración de las indicaciones.

Cuando se lleve a cabo la anestesia epidural durante las últimas semanas del embarazo, la dosis debe reducirse a aproximadamente un tercio, considerando las características anatómicas alteradas del espacio epidural y la mayor sensibilidad a los efectos terapéuticos y tóxicos de los anestésicos locales durante el embarazo.

Aunque la exposición fetal determinada por la relación de concentraciones plasmáticas fetal: materno (0,2 - 0,4) es menor para la Bupivacaína que para otros anestésicos locales, el recién nacido debe ser estrechamente vigilado con respecto a posibles efectos del anestésico.

La Bupivacaína pasa a la leche materna, pero en cantidades tan pequeñas que no suponen riesgo para el lactante.

**Embriotoxicidad**

En animales de experimentación (rata y conejo) se han obtenido efectos embriotóxicos (reducción de la supervivencia fetal) a dosis correspondientes a 5-9 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

En función de la dosis y el lugar de administración, los anestésicos locales pueden afectar la función mental y alterar temporalmente la locomoción y la coordinación. Cuando se administre este medicamento el médico debe valorar en cada caso particular si la capacidad de reacción está comprometida y si el paciente puede conducir o utilizar máquinas.

**Reacciones adversas**

Los posibles efectos secundarios tras la administración de Bupivacaina son esencialmente los mismos que los producidos por otros anestésicos locales de tipo amida.

Muy raramente pueden producirse reacciones alérgicas a anestésicos locales de tipo amida.

Son esperables reacciones sistémicas tóxicas leves a concentraciones plasmáticas superiores a 1,6 - 2 mg/l, mientras que la concentración umbral para las convulsiones es 2 - 4 mg/l. Dichas concentraciones plasmáticas pueden aparecer con dosis excesivas (concentración demasiado elevada o volumen demasiado grande), tras inyección intravascular inadvertida, o tras la administración de dosis estándar a pacientes en situación general deteriorada o con enfermedad hepática o renal.

La intoxicación afecta tanto al sistema nervioso central (SNC) como al sistema cardiovascular (SCV). Pueden distinguirse dos fases: la intoxicación leve a moderadamente severa se caracteriza por estimulación, mientras que la intoxicación severa se caracteriza por sedación y parálisis. Los síntomas son:

**Grado de importancia de las intoxicaciones**

	<i>SN</i>	<i>SCV</i>
	<b>Síntomas de la fase de estimulación</b>	
Intoxicación leve	Hormigueo en los labios Parestesia de la lengua Entumecimiento de la boca Tinnitus Sabor metálico Ansiedad Desasosiego Temblores Espasmos musculares Vómitos	Palpitaciones Hipertensión Taquicardia Taquipnea
Intoxicación moderadamente grave	Alteraciones del habla Estuporación Insomnio Temblores Movimientos coreiformes Convulsiones tónico-clónicas	Taquicardia Arritmia Cianosis Palidez

Midriasis  
Nauseas  
Vómitos  
Taquipnea

---

**Síntomas de la fase de parálisis**

Intoxicación grave	Somnolencia Estupor Respiración irregular Parada respiratoria Pérdida de tono Vómito con aspiración Parálisis de esfínteres Muerte	Cianosis severa Hipotensión Parada cardíaca Hipo-/asistolia
--------------------	---	--

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

**Sobredosis**

**Síntomas**

Los síntomas de sobredosificación del anestésico local son los síntomas de intoxicación descritos anteriormente (ver Reacciones adversas).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología más cercano.

**Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez**  
**(011) 4962-6666 / 2247**  
**Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas**  
**(011) 4654-6648 / 4658-7777**  
**Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA)**  
**(011) 4961-8447**

**Datos farmacéuticos**

**Incompatibilidades**

No procede.

**Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

**Naturaleza y contenido del envase**

El producto es suministrado en:

- Caja conteniendo 1 y 100 ampollas de polietileno de baja densidad de 5 ml de uso exclusivo hospitalario.



**PROYECTO DE PROSPECTO PARA EL PROFESIONAL**  
**Bupivacaína B. Braun 5 mg/ml**

- Caja conteniendo 1 y 100 ampollas de polietileno de baja densidad de 10 ml de uso exclusivo hospitalario.
- Caja conteniendo 1 y 100 ampollas de polietileno de baja densidad de 20 ml de uso exclusivo hospitalario.

**Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Envases para un solo uso. Desechar cualquier contenido remanente no utilizado tras finalizar la administración.

Sólo debe usarse la solución si el cierre del envase no está dañado y la solución es clara.

Antes de mezclar la solución con otros medicamentos deben considerarse las posibles incompatibilidades.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°: XX XXX

**Importado por:**

**B. Braun Medical S.A.**  
J. E. Uriburu 663 6° piso C.A.B.A.  
Argentina  
Director Técnico: Mariano Peralta – Farmacéutico.

**Elaborado por:**

**B. Braun Medical S.A.**  
Ctra. de Terrassa, 121  
08191 Rubí, Barcelona  
España

**Fecha de la última revisión:**



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**B BRAUN MEDICAL S.A.**  
CUIT 30690747878  
Presidencia



**PROYECTO DE RÓTULO**  
**RÓTULO ENVASE PRIMARIO Bupivacaína B. Braun 5 mg/ml**  
**Ampolla de PEBD de 5 ml**

**Bupivacaína B. Braun 5 mg/ml**  
**Bupivacaína Clorhidrato**  
**5 mg/ml**

5 ml.

Inyectable.

Lote:

CAD:

Certificado N°:  
**B. Braun Medical S.A.**

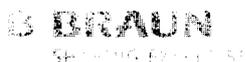
*Nota: Rótulo similar para ampolla de 10 y 20 ml.*



**B BRAUN MEDICAL S.A.**  
**CUIT 30690747878**  
**Presidencia**



**CHIALE Carlos Alberto**  
**CUIL 20120911113**



**PROYECTO DE RÓTULO**  
**RÓTULO ENVASE SECUNDARIO Bupivacaína B. Braun 5 mg/ml**  
**Ampolla de PEBD 100x5 ml**

**Bupivacaína B. Braun 5 mg/ml**  
**Bupivacaína Clorhidrato**  
Solución inyectable

Venta bajo receta  
Uso exclusivo hospitalario

Industria Española  
100 x5 ml

1 ml de solución inyectable contiene 5 mg de Bupivacaína Clorhidrato.  
5 ml de solución inyectable contienen 25 mg de Bupivacaína Clorhidrato.  
Excipientes: cloruro de sodio, hidróxido de sodio (ajuste de pH), agua para inyectables.

Para inyección subcutánea, intradérmica, intramuscular, periarticular, intraarticular, epidural, perineural y periostial.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.  
Desechar el contenido no utilizado.  
Usar inmediatamente después de la apertura.  
Solo debe usarse si la solución es acuosa transparente e incolora, y si el envase y el cierre no están dañados.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

**MANTENGA ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: XX XXX

**Elaborado por:**  
**B. Braun Medical S. A.**  
Carretera de Terrassa 121  
08191 Rubí, Barcelona  
España

**Importado por:**  
**B. Braun Medical S.A.**  
J.E. Uriburu 663 Piso 6° (C.A.B.A.)  
Argentina  
Director Técnico: Mariano Peralta – Farmacéutico.

**N° de lote:**

**Fecha de Vencimiento:**

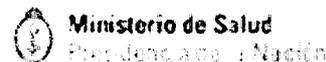
*Nota: Rótulo similar para Caja conteniendo 1 ampolla de PEBD  
ampollas de PEBD de 10 ml y Caja conteniendo 1 y 100*



CHIALE Carlos Alberto  
CUIT 30690747878  
de 20 ml.



**B BRAUN MEDICAL S.A.**  
CUIT 30690747878  
Presidencia



Buenos Aires, 16 DE FEBRERO DE 2018.-

**DISPOSICIÓN N° 1546**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58660**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Titular de especialidad medicinal: B.BRAUN MEDICAL SA

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7207

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: BUPIVACAINA B. BRAUN 5 MG-ML

Nombre Genérico (IFA/s): BUPIVACAINA CLORHIDRATO

Concentración: 5 mg/ml

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1097AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

BUPIVACAINA CLORHIDRATO 5 mg/ml
---------------------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

CLORURO DE SODIO 8,05 mg/ml
AGUA PARA INYECTABLE CSP 1 ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: AMPOLLA PEBD

Contenido por envase primario: AMPOLLA DE PEBD DE 5 ML.

AMPOLLA DE PEBD DE 10 ML.

AMPOLLA DE PEBD DE 20 ML.

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO 1 Y 100 AMPOLLAS DE POLIETILENO DE BAJA DENSIDAD DE 5 ML DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

CAJA CONTENIENDO 1 Y 100 AMPOLLAS DE POLIETILENO DE BAJA DENSIDAD DE 10 ML DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

CAJA CONTENIENDO 1 Y 100 AMPOLLAS DE POLIETILENO DE BAJA DENSIDAD DE 20 ML DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Presentaciones: 6 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: NO CONSERVAR A TEMPERATURA SUPERIOR A 25°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

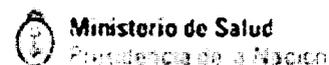
**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA (USO EXCLUSIVO PROFESIONAL)

Código ATC: N01BB01

Acción terapéutica: Anestésico local: amida.

Vía/s de administración: SUBCUTANEA/ INTRADERMICA/ IM/ PERIARTICULAR/ INTRAARTICULAR/ EPIDURAL/ PERINEURAL/PERIOSTIAL

Indicaciones: Anestesia de infiltración. Anestesia de conducción. Anestesia epidural. Anestesia espinal. Bloqueos diagnósticos y terapéuticos. Anestesia epidural y caudal para parto vaginal.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
B. BRAUN MEDICAL S.A.	CARRETERA DE TERRASSA 121, 08191	RUBÍ (BARCELONA)	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
B. BRAUN MEDICAL S.A.	CARRETERA DE TERRASSA 121, 08191	RUBÍ (BARCELONA)	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

##### c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
B. BRAUN MEDICAL S.A.	CARRETERA DE TERRASSA 121, 08191	RUBÍ (BARCELONA)	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

##### d)Control de calidad:

Tel: (+54-11) 4340-6800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

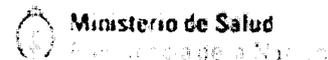
**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2163  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
B. BRAUN MEDICAL S.A.	8315/10	CALLE 3 ENTRE 2 Y 4. PQUE. INDUSTRIAL GRAL. SAVIO	MAR DEL PLATA - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de origen: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de procedencia del producto: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000371-17-7



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel: +54-11-4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Cerveros 2151  
(C1269AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-1547-APN-ANMAT#MS

**CIUDAD DE BUENOS AIRES**  
Viernes 16 de Febrero de 2018

**Referencia:** 1-0047-2001-000381-17-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000381-17-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION03.PDF / 0 - 05/02/2018 13:38:20 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-000520-18-3 .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

**DISPONE:**

**ARTICULO 1º:** Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial **ENSTRUX BREEZHALER** y nombre/s genérico/s **INDACATEROL - GLICOPIRRONIO**, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma **NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

**ARTICULO 2º:** Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 20/12/2017 10:04:31**, **PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 20/12/2017 10:04:31**, **PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 20/12/2017 10:04:31**, **PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 20/12/2017 10:04:31**.

**ARTICULO 3º:** En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: **“ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”**, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

**ARTICULO 4º:** Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

**ARTICULO 5º:** Establécese que la firma **NOVARTIS ARGENTINA S.A.** deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

**ARTICULO 6º:** En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

**ARTICULO 7º:** La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

**ARTICULO 8º:** Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos

aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.  
Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000381-17-2

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2018.02.16 15:20:24 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

**Carlos Alberto Chiale**  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUT  
30715117564  
Date: 2018.02.16 15:20:31 -0300'

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**ENSTRUX™ BREEZHALER®**

**INDACATEROL / GLICOPIRRONIO**

**Polvo para inhalación en cápsulas duras**

**Venta bajo receta**

**Industria Suiza**

Lea este prospecto detenidamente antes de aplicar ENSTRUX™ 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.

## FÓRMULA

Cada cápsula contiene:

Indacaterol (como Maleato de Indacaterol 143 µg).....110 µg

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

Excipientes: Hipromelosa 45,6895 mg; Carragenina 0,4152 mg; Cloruro de potasio 0,1844 mg; FD&C Amarillo N° 5/Tartrazina (E102, CI 19140) 0,0156 mg; Lactosa monohidrato 24,757 mg; Estearato de magnesio 0,037 mg; Agua purificada 2,6950.

La dosis administrada (es decir, la dosis que sale por la boquilla del inhalador) equivale a 85 µg de indacaterol y 43 µg de glicopirronio.

Este medicamento contiene tartrazina como colorante.

En este prospecto:

¿Qué es Enstrux™ Breezhaler® y para qué se utiliza?

¿Qué necesita saber antes y durante el tratamiento con Enstrux™ Breezhaler®?

¿Cómo utilizar Enstrux™ Breezhaler®?

Posibles efectos adversos

Instrucciones para el uso del inhalador Enstrux™ Breezhaler®

¿Cómo conservar Enstrux™ Breezhaler®?

Presentaciones

¿Qué es Enstrux™ Breezhaler® y para qué se utiliza?

¿Qué es Enstrux™ Breezhaler®?

Enstrux™ Breezhaler® contiene las sustancias activas denominadas maleato de indacaterol y bromuro de glicopirronio. Indacaterol es un agonista  $\beta_2$  adrenérgico de acción prolongada y glicopirronio es un antagonista de receptores muscarínicos de acción prolongada. Los medicamentos indacaterol y glicopirronio, pertenecen a un grupo de medicamentos llamados broncodilatadores. Inhalar Enstrux™ Breezhaler®, le ayuda a respirar más fácilmente.

Se utiliza con un dispositivo llamado inhalador (sólo utilizar el inhalador de Enstrux™ Breezhaler® contenido en este envase). En este envase, encontrará un inhalador y cápsulas (en tiras blister) que contiene el medicamento, indacaterol y bromuro glicopirronio, como un polvo para inhalación. El inhalador de Enstrux™ Breezhaler® le permite inhalar el medicamento contenido en una cápsula.

¿Para qué se utiliza Enstrux™ Breezhaler®?

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

¿Cómo funciona Enstrux™ Breezhaler®?

En la EPOC los músculos de las vías aéreas se tensan, dificultando la respiración. Enstrux™ Breezhaler® bloquea esa tensión relajando el músculo liso de los bronquios, permitiendo que las vías aéreas se abran y, haciendo así que el aire entre y salga de los pulmones más fácilmente.

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

¿Qué necesita saber antes y durante el tratamiento con Enstrux™ Breezhaler®?

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

**No utilice Enstrux™ Breezhaler®**

- Si alguna vez ha tenido una reacción inusual o alérgica a las sustancias activas, indacaterol, o glicopirronio o a cualquier otro ingrediente de este producto.

Si éste es su caso, informe a su médico antes de utilizar Enstrux™ Breezhaler®.

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

#### **Advertencias y precauciones**

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

- Es asmático (en este caso no debe ser tratado con Enstrux™ Breezhaler®)
- Tiene problemas de corazón
- Padece convulsiones
- Tiene problemas de la glándula tiroides
- Padece de diabetes
- Está tomando medicamentos similares para su enfermedad pulmonar (ver "Uso de otros medicamentos")
- Tiene problemas renales
- Tiene problemas graves de hígado
- Tiene un problema ocular llamado glaucoma de ángulo estrecho
- Tiene dificultad para orinar

**Durante el tratamiento con Enstrux™ Breezhaler®, dígame a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes síntomas:**

- Deje de tomar Enstrux™ Breezhaler® y dígame a su médico de inmediato si siente opresión en el pecho, tos, sibilancias o dificultad para respirar inmediatamente después de usar Enstrux™ Breezhaler® (signos de broncoespasmo paradójico)
- Deje de tomar Enstrux™ Breezhaler® y dígame a su médico de inmediato si tiene dificultades para respirar o tragar, inflamación de la lengua, los labios y la cara, erupción cutánea, prurito y urticaria (signos de reacción alérgica)
- Si los síntomas de la EPOC (disnea, sibilancias, tos) no mejoran o si empeoran durante el tratamiento
- Deje de tomar Enstrux™ 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.

Enstrux™ Breezhaler® se utiliza como tratamiento de mantenimiento para la EPOC. No utilice Enstrux™ Breezhaler® para tratar un ataque súbito de disnea o sibilancias.

#### **Uso de otros medicamentos**

Dígame a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto incluye medicinas particulares como:

- Medicamentos utilizados en el tratamiento de la depresión (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino oxidasa)
- Medicamentos para la enfermedad de los pulmones, que contienen principios activos similares (misma clase) a los de Enstrux™ Breezhaler® (el uso de estos puede aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos)

- Medicamentos que disminuyen el nivel de potasio en la sangre. Estos incluyen diuréticos (se utiliza para tratar la presión arterial alta, por ejemplo, hidroclorotiazida), otros broncodilatadores como las metilxantinas se utilizan para problemas respiratorios (por ejemplo, teofilina) o esteroides (por ejemplo, prednisolona)
- Beta-bloqueantes utilizados en el tratamiento de la presión arterial alta u otros problemas del corazón (por ejemplo, propranolol), o en el tratamiento del glaucoma (por ejemplo, timolol)

#### **Administración de Enstrux™ Breezhaler® con alimentos y bebidas**

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

#### **Pacientes de edad avanzada (75 años o mayores)**

Puede utilizar Enstrux™ Breezhaler® si usted tiene 75 años o más en la misma dosis recomendada que los demás adultos.

#### **Niños y adolescentes (menores de 18 años)**

No debe usar Enstrux™ 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 Enstrux™ Breezhaler®. Pregúntele a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

#### **¿Cómo utilizar Enstrux™ Breezhaler®?**

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

No exceda la dosis recomendada prescrita por su médico.

#### **¿Cuánto Enstrux™ Breezhaler® inhalar?**

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

#### **¿Cuándo inhalar Enstrux™ Breezhaler®?**

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

#### **¿Cómo utilizar Enstrux™ 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 (Enstrux™ Breezhaler®) para inhalar el polvo en una cápsula.

No trague las cápsulas.

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

Tire de la lámina trasera del blister para abrirlo, no empuje la cápsula a través de la lámina.

Al iniciar un nuevo envase, utilice el nuevo inhalador de Enstrux™ 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 Enstrux™ Breezhaler®.

**¿Por cuánto tiempo se debe administrar Enstrux™ Breezhaler®?**

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

La EPOC es una enfermedad a largo plazo y usted debe utilizar Enstrux™ 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 Enstrux™ Breezhaler®, hable con su médico o farmacéutico.

**Si usa más Enstrux™ Breezhaler® del que debiera**

Si ha inhalado demasiado Enstrux™ Breezhaler® o si alguien accidentalmente usa su medicamento, consulte a un médico o un hospital lo antes posible. Muestre el envase de Enstrux™ Breezhaler®. Puede ser necesario 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 olvidó administrar Enstrux™ 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 Enstrux™ Breezhaler® pueden experimentar efectos adversos.

**Algunos efectos adversos pueden ser graves**

Si usted experimenta algún efecto adverso grave, deje de usar este medicamento e informe a su médico inmediatamente.

**Frecuentes:** *pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*

- Sed excesiva, gran volumen urinario, aumento del apetito con pérdida de peso, cansancio (alto nivel de azúcar en la sangre conocido como hiperglucemia)

- Dificultad para respirar o tragar, inflamación de la lengua, los labios y la cara, erupción en la piel, picazón y urticaria (signos de una reacción alérgica).

**Poco Frecuentes:** *pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*

- Cambios en la visión, aumento de la presión en el ojo, visión borrosa temporal, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con ojos rojos (estos pueden ser signos de glaucoma).
- Dolor opresivo en el pecho con aumento de la sudoración (signos de suministro insuficiente de sangre y oxígeno al corazón, esto puede ser un problema grave del corazón como la enfermedad cardíaca isquémica).
- • Latidos cardíacos irregulares.
- Dificultad para respirar con sibilancias o tos (signos de broncoespasmo paradójico)

**Frecuencia no conocida:** la frecuencia no puede ser estimada a partir de la información disponible

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

**Otros posibles efectos adversos**

A continuación se listan otros efectos adversos. Si alguno de estos efectos lo afecta de forma grave, dígame a su médico, farmacéutico o profesional de la salud.

**Muy frecuentes:** pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.

- Nariz tapada, estornudos, tos, dolor de cabeza con o sin fiebre (signos de infección del tracto respiratorio superior).

**Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas.

- Combinación de dolor de garganta, secreción nasal (signos de rinofaringitis).
- Infección del tracto urinario: dolor al orinar y micciones frecuente (signos de cistitis).
- Sensación de presión o dolor en las mejillas y la frente (posibles síntomas de sinusitis o congestión nasal).
- Flujo o congestión nasal.
- Mareos.
- Dolor de cabeza.
- Tos.
- Dolor de garganta.
- Malestar estomacal, indigestión.
- Caries.
- Fiebre.
- Dolor en el pecho.
- Dificultad y dolor al orinar (posibles síntomas de obstrucción de la vejiga o retención urinaria).

**Poco frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas.

- Dolor en los músculos, ligamentos, tendones, articulaciones y huesos.
- Problemas para conciliar el sueño.
- Latidos cardíacos rápidos
- Palpitaciones (signos de ritmo cardíaco anormal).
- Sequedad en la boca.
- Picazón / erupción.
- Espasmos musculares.
- Dolor muscular, dolor o sensibilidad.
- Hemorragias nasales.
- Inflamación de las manos, los tobillos y los pies.
- Cansancio.
- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal (posibles síntomas de gastroenteritis).
- Dolor en las extremidades (por ejemplo, brazos o piernas).

**Raros:** pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas

- Sensación de hormigueo o adormecimiento, disminución de la sensibilidad cutánea.

**Frecuencia desconocida:** la frecuencia no puede ser estimada a partir de la información disponible

- Alteración de la voz (voz ronca)

Si se observa cualquier otra reacción no descrita en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## **INSTRUCCIONES PARA EL USO DEL INHALADOR ENSTRUX™ BREEZHALER®**

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

Por favor lea cuidadosamente y siga estas instrucciones.

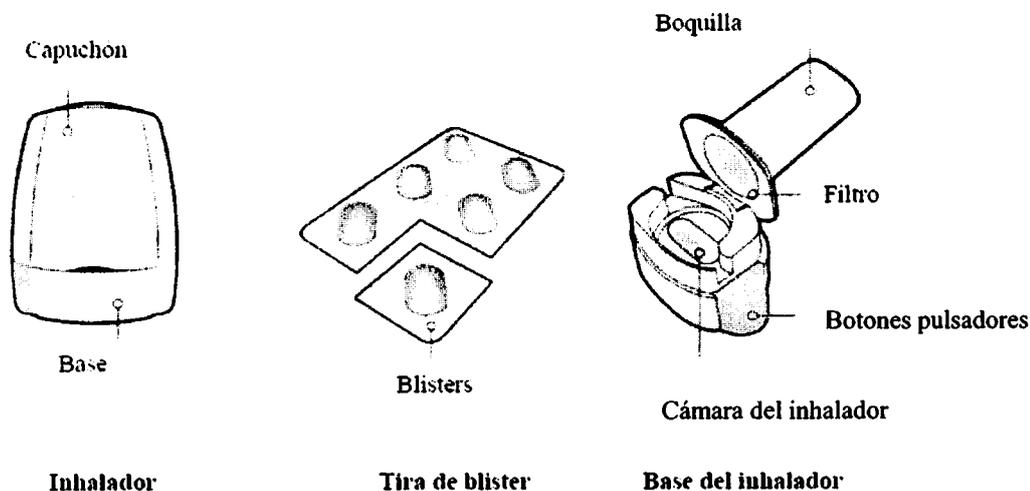
Vea también la sección de este prospecto “¿Cómo usar Enstrux™ Breezhaler®?”

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

### Envase de Enstrux™ Breezhaler®

Un envase de Enstrux™ Breezhaler® contiene:

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



**Utilice únicamente el inhalador de Enstrux™ Breezhaler® contenido en este envase.**

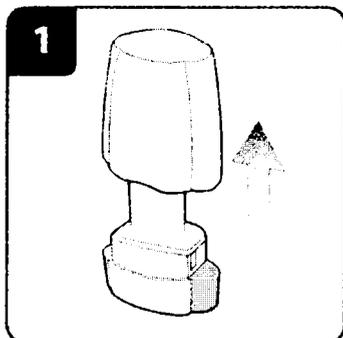
No utilice las cápsulas de Enstrux™ Breezhaler® con otro inhalador, ni use el inhalador de Enstrux™ Breezhaler® para administrar otros medicamentos en cápsulas.

No empuje la cápsula a través de la lámina del blíster para removerla de él.

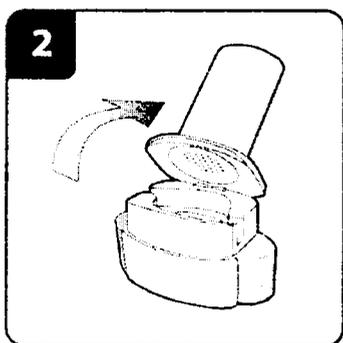
Deseche el inhalador después de 30 días de uso. Pregunte al farmacéutico cómo desechar los medicamentos y los inhaladores que ya no necesita.

**No ingiera las cápsulas de Enstrux™ Breezhaler®.** El polvo de las cápsulas debe inhalarse.

## CÓMO UTILIZAR EL INHALADOR

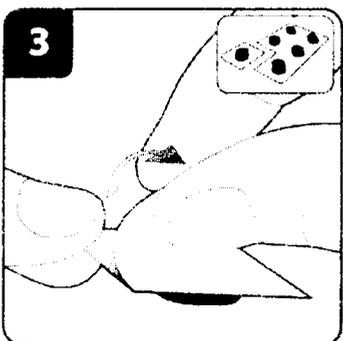


**Retire el capuchón protector.**



**Abra el inhalador:**

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

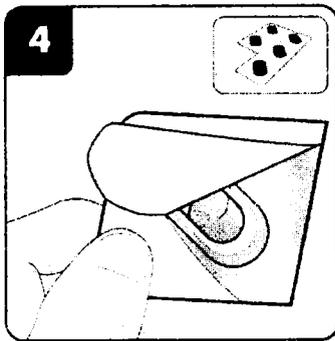


**Prepare la cápsula:**

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.

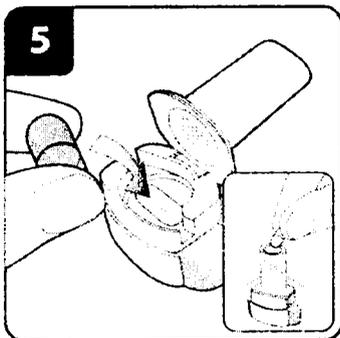


#### **Extraiga una cápsula de Enstrux™ Breezhaler®**

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

Con las manos secas, extraiga una cápsula del blíster.

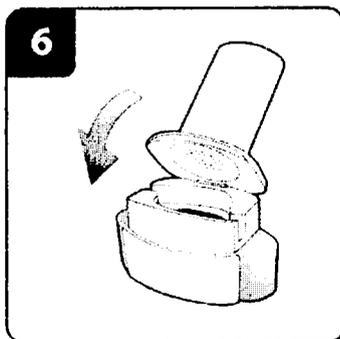
No ingiera la cápsula.



#### **Inserte la cápsula:**

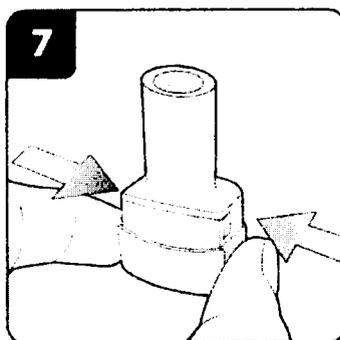
Coloque la cápsula en la cámara del inhalador.

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.

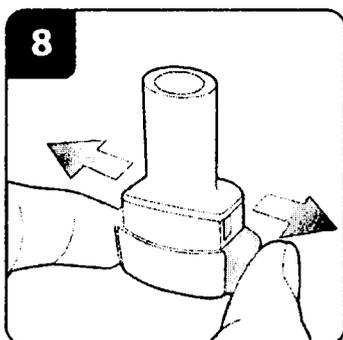


#### **Perfore la cápsula:**

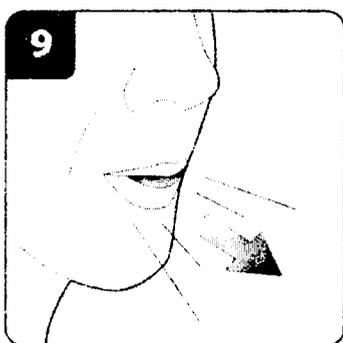
Sujete el inhalador en posición vertical con la boquilla hacia arriba.

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

No presione más de una vez los botones pulsadores.



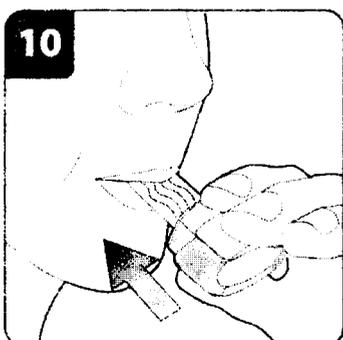
**Suelte del todo los botones pulsadores.**



**Espire (expulse el aire):**

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

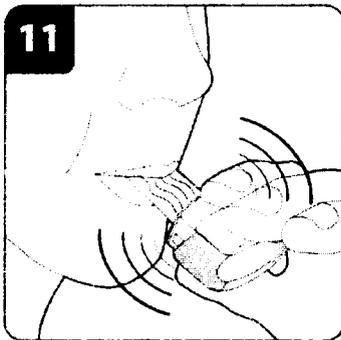
**No sople nunca dentro de la boquilla.**



**Inhale el medicamento:**

Antes de inspirar (tomar aire):

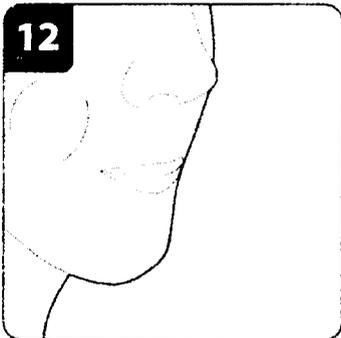
- Sujete el inhalador de modo que los botones pulsadores queden situados a la derecha y a la izquierda (no arriba y abajo).
- Introduzca la boquilla en la boca y cierre los labios en torno a ella.
- Inspire (tome aire) de forma rápida y constante, y tan profundamente como pueda. **No presione los botones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



**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.

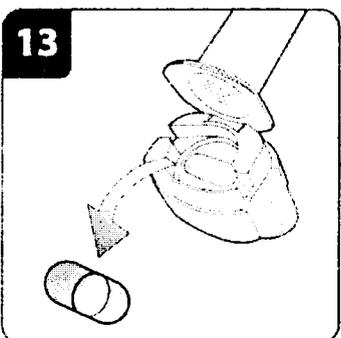


**Contenga la respiración:**

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 Enstrux™ Breezhaler®, abra de nuevo la boquilla, incline el inhalador para que la cápsula vacía salga y deseche ésta. Cierre el inhalador y coloque de nuevo el capuchón.

No conserve las cápsulas en el inhalador de Enstrux™ Breezhaler®.

#### **RECUERDE:**

- No ingiera las cápsulas de Enstrux™ Breezhaler®.
- Utilice únicamente el inhalador de Enstrux™ 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 Enstrux™ Breezhaler® directamente en la boquilla del inhalador de Enstrux™ Breezhaler®.
- No presione más de una vez los botones pulsadores.
- No sople nunca dentro de la boquilla del inhalador de Enstrux™ Breezhaler®.
- Suelte siempre los botones pulsadores antes de inhalar.
- No lave nunca con agua el inhalador de Enstrux™ Breezhaler®. Manténgalo seco. Ver “¿Cómo limpiar el inhalador?”.
- No desmonte nunca el inhalador de Enstrux™ Breezhaler®.
- Utilice siempre el inhalador de Enstrux™ Breezhaler® nuevo incluido en cada caja nueva del medicamento Enstrux™ Breezhaler®.
- No conserve las cápsulas en el inhalador de Enstrux™ Breezhaler®.
- Mantenga siempre el inhalador de Enstrux™ Breezhaler® y las cápsulas de Enstrux™ 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 Enstrux™ 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.

**¿Cómo conservar Enstrux™ 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 cápsulas de Enstrux™ Breezhaler® y un inhalador (muestra médica).

Envase conteniendo 30 cápsulas de Enstrux™ 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°...  
®Marca Registrada

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

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC - Buenos Aires – Argentina.

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

Este Medicamento es Libre de Gluten.



BPL: 14/07/2016

Tracking number: 2016-PSB/GLC-0809-s



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



NOVARTIS ARGENTINA SA  
CUIT 30516620397  
DIRECTORIO

## **PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO**

Novartis

---

**ENSTRUX™ BREEZHALER®**

**INDACATEROL / GLICOPIRRONIO**

**Polvo para inhalación en cápsulas duras**

**Venta bajo receta**

**Industria Suiza**

### **FÓRMULA**

Cada cápsula contiene:

Indacaterol (como Maleato de Indacaterol 143 µg).....110 µg

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

Excipientes: Hipromelosa 45,6895 mg; Carragenina 0,4152 mg; Cloruro de potasio 0,1844 mg; FD&C Amarillo N° 5/Tartrazina (E102, CI 19140) 0,0156 mg; Lactosa monohidrato 24,757 mg; Estearato de magnesio 0,037 mg; Agua purificada 2,6950.

La dosis administrada (es decir, la dosis que sale por la boquilla del inhalador) equivale a 85 µg de indacaterol y 43 µg de glicopirronio.

Este medicamento contiene tartrazina como colorante.

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente agonista  $\beta_2$  adrenérgico en combinación con anticolinérgicos. Código ATC: R03AL04.

### **INDICACIONES**

Enstrux™ Breezhaler® está indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento, para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES**

#### **Mecanismo de acción**

#### **Enstrux™ Breezhaler®**

Cuando indacaterol y glicopirronio se administran asociados en Enstrux™ Breezhaler® su eficacia resulta aditiva, pues actúan de forma distinta en receptores y vías diferentes para lograr la relajación del músculo liso. Debido a la densidad diferencial de receptores  $\beta_2$  adrenérgicos y receptores  $M_3$  entre las vías respiratorias centrales y las vías respiratorias más periféricas, los agonistas  $\beta_2$  deberían relajar

estas últimas de forma más eficaz, mientras que un compuesto anticolinérgico podría ser más eficaz en las vías respiratorias de mayor tamaño. Así pues, la asociación de un agonista  $\beta_2$  adrenérgico y un antagonista muscarínico puede resultar beneficiosa a la hora de obtener una broncodilatación óptima en todas las regiones del pulmón humano.

### **Indacaterol**

Indacaterol es un agonista  $\beta_2$  adrenérgico de acción prolongada, que se administra una vez al día. Los efectos farmacológicos de los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos, como indacaterol, se atribuyen, al menos parcialmente, a la estimulación de la adenilato-ciclase intracelular, la enzima que cataliza la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) en 3',5'-fosfato de adenosina (monofosfato cíclico o AMPc). Las concentraciones elevadas de AMPc relajan el músculo liso de los bronquios. Los estudios *in vitro* indican que indacaterol ejerce una mayor actividad agonista en los receptores  $\beta_2$  que en los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_3$  (más de 24 veces y 20 veces mayor, respectivamente). Dicha selectividad es similar a la de formoterol.

Cuando es inhalado, indacaterol actúa localmente como broncodilatador en el pulmón. Indacaterol es un agonista parcial de los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos humanos, con potencia nanomolar. En bronquios humanos aislados, surte efecto rápidamente y tiene una acción prolongada.

Aunque los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos son los receptores adrenérgicos que predominan en el músculo liso bronquial y los receptores  $\beta_1$  adrenérgicos son los receptores preponderantes en el corazón humano, también existen receptores adrenérgicos  $\beta_2$  en este último órgano, que abarcan del 10 al 50% de los receptores adrenérgicos totales. Se desconoce la función precisa de los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos en el corazón, pero su presencia plantea la posibilidad de que incluso los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos extremadamente selectivos puedan ejercer efectos cardíacos.

### **Glicopirronio**

Glicopirronio es un antagonista (anticolinérgico) de los receptores muscarínicos de acción prolongada, que se administra por inhalación una vez al día como tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la EPOC. Los nervios parasimpáticos constituyen la vía neural broncoconstrictora principal de las vías respiratorias, y el tono colinérgico es el componente reversible clave de la obstrucción del flujo de aire en la EPOC. Glicopirronio bloquea la acción broncoconstrictora de la acetilcolina en las fibras musculares lisas de las vías respiratorias y eso hace que estas últimas se dilaten.

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 que presenta alta 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<sub>2</sub>. 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 concentración persistente de fármaco en los pulmones, que es un reflejo de la dilatada semivida de eliminación terminal que tiene glicopirronio una vez que se inhala con el dispositivo correspondiente, a diferencia de la semivida que se observa tras la administración 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**

La asociación de indacaterol y glicopirronio en Enstrux™ Breezhaler® comienza a surtir efecto en los 5 minutos posteriores a su administración (ver "ESTUDIOS CLÍNICOS" - Tabla 2). El efecto permanece constante durante el intervalo de administración de 24 horas (ver "ESTUDIOS CLÍNICOS" - Figuras 1 y 2).

El efecto broncodilatador medio derivado de las determinaciones seriadas del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) por espacio de 24 horas fue de 0,32 litros al cabo de 26 semanas de tratamiento en comparación con placebo. Se observó un efecto significativamente mayor con Enstrux™ Breezhaler® que con indacaterol, glicopirronio o tiotropio en monoterapia (la diferencia fue de 0,11 litros para cada comparación en el subgrupo de pacientes sometidos a espirometrías seriadas).

Con el paso del tiempo no hubo signos de taquifilaxia frente al efecto de Enstrux™ Breezhaler® en comparación con placebo o los respectivos fármacos componentes.

### **Efectos farmacodinámicos secundarios**

Los efectos secundarios generalizados de los agonistas β<sub>2</sub> adrenérgicos y los antagonistas de los receptores muscarínicos que se administran por inhalación son el resultado de la activación de los receptores β<sub>2</sub> adrenérgicos sistémicos y del bloqueo de los receptores muscarínicos tras la absorción sistémica de los fármacos. Los efectos secundarios de Enstrux™ Breezhaler® se estudiaron tanto en sujetos sanos como en pacientes con EPOC.

### **Efectos sobre la frecuencia cardíaca**

Se compararon los efectos de una dosis total de 440/200 µg de Enstrux™ Breezhaler® (repartida en cuatro tomas que se administraron con una hora de diferencia entre sí) sobre la frecuencia cardíaca en voluntarios sanos, con los efectos producidos por placebo, 600 µg de indacaterol, 200 µg de glicopirronio y 200 µg de salmeterol.

Enstrux™ Breezhaler® produjo un aumento máximo de la frecuencia cardíaca de +5,69 latidos por minuto y una disminución máxima de -2,51 latidos por minuto en comparación con placebo a tiempos equiparables. En general, no se observaron indicios de que Enstrux™ Breezhaler® tenga un efecto farmacodinámico sistemático sobre la frecuencia cardíaca a lo largo del tiempo.

Pese a que no se registraron diferencias importantes entre Enstrux™ Breezhaler® y las respectivas monoterapias con indacaterol o glicopirronio, la frecuencia cardíaca parecía ser algo mayor tras la inhalación de 200 µg de salmeterol (la mayor diferencia fue de 11 latidos por minuto).

Cuando se investigó la frecuencia cardíaca en pacientes con EPOC que recibieron dosis supraterapéuticas de 150/100, 300/100 y 600/100 µg de Enstrux™ Breezhaler®, no se observaron efectos significativos sobre la frecuencia cardíaca media (promedio de valores registrados durante 24 horas), ni sobre la frecuencia cardíaca al cabo de 30 minutos, 4 horas y 24 horas.

### Intervalo QT

No se tienen indicios de que los fármacos componentes de Enstrux™ Breezhaler® (indacaterol y glicopirronio) prolonguen el intervalo QT en las dosis clínicas. Un estudio minucioso del QT en voluntarios sanos con dosis inhaladas de hasta 600 µg de indacaterol no reveló ningún efecto clínicamente importante sobre el intervalo QT. Tampoco se observó una prolongación de dicho intervalo en otro estudio minucioso del QT tras la inhalación de una dosis de 400 µg de glicopirronio.

Los efectos de Enstrux™ Breezhaler® sobre el intervalo QTc se investigaron en voluntarios sanos tras la inhalación de 440/200 µg del medicamento (la dosis se repartió en cuatro tomas que se administraron con una hora de diferencia entre sí). La mayor diferencia con respecto al placebo a tiempos equiparables fue de 4,624 ms (IC del 90%: 0,40; 8,85 ms), la mayor disminución a tiempos equiparables fue de -2,71 ms (IC del 90%: -6,97; 1,54 ms), lo cual indica que Enstrux™ Breezhaler® no ejerce ningún efecto importante sobre el intervalo QT como cabía esperar de las propiedades de sus fármacos componentes.

En pacientes con EPOC, dosis de hasta 600/100 µg de Enstrux™ Breezhaler® tampoco ejercieron una influencia notoria sobre el intervalo QTc en las determinaciones repetidas del ECG que se realizaron entre 15 minutos y 24 horas después de la administración. Una proporción levemente mayor de pacientes tuvieron prolongaciones del QTc superiores a 450 ms en el grupo de 600/100 µg de Enstrux™ Breezhaler®. El número de variaciones notables del QTcF con respecto al inicio (>30 ms) fue similar en todos los grupos de tratamiento activo (600/100 µg, 300/100 µg y 150/100 µg de Enstrux™ Breezhaler® y 300 µg de indacaterol), pero menor con placebo.

### Potasio sérico y glucemia

En voluntarios sanos que recibieron 440/200 µg de Enstrux™ Breezhaler® el efecto sobre el potasio sérico fue muy pequeño (diferencia máxima con respecto al placebo:

-0,14 mmol/l). El efecto máximo sobre la glucemia fue de 0,67 mmol/l. Cuando Enstrux™ Breezhaler® (440/200 µg) se comparó con salmeterol (200 µg), el efecto sobre el potasio sérico (diferencia máxima de 0,21 mmol/l) y la glucemia fue menor (diferencia máxima: 0,21 y 1,19 mmol/l, respectivamente).

## Farmacocinética

### Absorción

Tras la inhalación de Enstrux™ Breezhaler®, la mediana de tiempo transcurrido hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de indacaterol y glicopirronio fue de unos 15 y 5 minutos, respectivamente.

Los datos de eficacia *in vitro* permiten suponer que Enstrux™ Breezhaler® (110/50 µg) liberará una dosis de indacaterol en el pulmón similar a la de la monoterapia con 150 µg de indacaterol. La exposición a indacaterol en el estado estacionario tras la inhalación de 110/50 µg de Enstrux™ Breezhaler® fue similar o levemente inferior a la exposición sistémica que se obtenía con la inhalación de 150 µg de indacaterol solo.

La biodisponibilidad absoluta de indacaterol tras la inhalación de 110/50 µg de Enstrux™ Breezhaler® variaba entre el 47 y el 66%, mientras que la de glicopirronio fue cerca del 40%.

La exposición a glicopirronio en el estado estacionario tras la inhalación de 110/50 µg de Enstrux™ Breezhaler® fue similar a la exposición sistémica que se obtenía con la inhalación de 50 µg de glicopirronio solo.

### *Indacaterol*

La mediana de tiempo transcurrido hasta alcanzar las concentraciones séricas máximas de indacaterol era de 15 minutos aproximadamente tras la administración de dosis inhaladas únicas o repetidas.

Las concentraciones séricas de indacaterol aumentaban con la administración diaria repetida de fármaco. El estado estacionario se lograba en un plazo de 12 a 15 días. El cociente de acumulación media de indacaterol (es decir, el AUC registrado durante el intervalo de administración de 24 horas los días 14 o 15 con respecto al día 1) era de entre 2,9 y 3,8 con dosis inhaladas diarias de entre 75 y 600 µg.

### *Glicopirronio*

Tras la inhalación oral con el inhalador correspondiente, glicopirronio se absorbía de forma rápida y alcanzaba su concentración plasmática máxima 5 minutos después de la administración.

Cerca del 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 administraba por inhalación una vez al día durante varios días a pacientes con EPOC, alcanzaba su estado farmacocinético estacionario 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 fueron 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 (AUC 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**

#### ***Indacaterol***

Tras la infusión intravenosa, el volumen de distribución ( $V_z$ ) de indacaterol fue de entre 2,361 y 2,557 l, que es indicativo de una amplia distribución. La fijación de indacaterol a proteínas séricas o plasmáticas humanas *in vitro* era de entre 94,1 y 95,3% y de entre 95,1 y 96,2%, respectivamente.

#### ***Glicopirronio***

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución en el estado estacionario ( $V_{ss}$ ) de glicopirronio era de 83 l y su volumen de distribución en la fase terminal ( $V_z$ ), de 376 l. El volumen aparente de distribución en la fase terminal tras la inhalación ( $V_z/F$ ) era de 7310 l, lo cual es un reflejo de la eliminación mucho más lenta después de la inhalación. La fijación de glicopirronio a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* era de entre 38 y 41% en el rango de concentraciones de 1 a 10 ng/ml. Dichas concentraciones eran por lo menos 6 veces mayores que la concentración máxima media del estado estacionario que se obtenía en el plasma con la pauta de administración de 50 µg una vez al día.

### **Biotransformación y metabolismo**

#### ***Indacaterol***

Tras la administración oral de indacaterol radioactivo en un estudio de absorción, distribución, metabolismo y eliminación en el ser humano, indacaterol inalterado fue el principal componente en el suero y representaba aproximadamente una tercera parte del AUC de 24 horas relacionado con el fármaco. El metabolito más abundante en el suero era un derivado hidroxilado. Otros metabolitos importantes eran un O-glucurónido fenólico del indacaterol y el indacaterol hidroxilado. Se identificaron asimismo otros metabolitos: un diastereoisómero del derivado hidroxilado, un N-glucurónido de indacaterol y productos resultantes de la C-desalquilación y la N-desalquilación.

Estudios *in vitro* indicaron que la UGT1A1 es la única isoforma de la UGT que cataliza la conjugación de indacaterol a O-glucurónido fenólico. Se hallaron metabolitos oxidativos en incubaciones con versiones recombinadas de los citocromos CYP1A1, CYP2D6 y CYP3A4. Se concluyó que la isoforma CYP3A4 es la principal responsable de la hidroxilación de indacaterol. Estudios *in vitro* indicaron, asimismo, que indacaterol es un sustrato con poca afinidad por la bomba de expulsión gpP.

### ***Glicopirronio***

Los estudios de metabolismo *in vitro* revelan vías metabólicas concordantes de bromuro de glicopirronio entre los animales y 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).

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 AUC del compuesto original), se presupone que el 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 los citocromos 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**

#### ***Indacaterol***

En los ensayos clínicos en los que se recogieron muestras de orina, la cantidad de indacaterol que se excretaba inalterado por vía renal era generalmente inferior al 2%

de la dosis. La depuración renal de indacaterol era de entre 0,46 y 1,20 l/h en promedio. Comparada con la depuración sérica de indacaterol (de entre 18,8 y 23,3 l/h), es evidente que la depuración renal desempeña un papel secundario (aproximadamente entre el 2 y el 6% de la depuración sistémica) en la eliminación de indacaterol disponible sistémicamente.

En un estudio de absorción, distribución, metabolismo y eliminación en el ser humano en el que se administró indacaterol por vía oral, predominó la excreción fecal sobre la urinaria. Indacaterol se excretó en las heces humanas fundamentalmente como fármaco original inalterado (el 54% de la dosis) y, en menor grado, en forma de metabolitos hidroxilados (el 23% de la dosis). El balance de masas era completo: se recuperaba al menos el 90% de la dosis en las excretas.

El descenso de las concentraciones séricas de indacaterol era multifásico, con una semivida terminal media comprendida entre 45,5 y 126 horas. La semivida efectiva, calculada a partir de la acumulación de indacaterol tras dosis repetidas, variaba entre 40 y 56 horas, lo que es coherente con los 12 a 15 días que se tarda aproximadamente en alcanzar el estado estacionario.

### *Glicopirronio*

Después de la administración i.v. de bromuro de [<sup>3</sup>H]-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 era 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 inhalaban dosis de entre 50 y 200 µg de glicopirronio una vez al día durante uno o varios días, la depuración renal media de dicho fármaco era 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 semivida de eliminación terminal media fue más prolongada (33 a 57 horas) tras la inhalación que luego de la administración intravenosa (6,2 horas) u oral (2,8 horas). La pauta de eliminación sugiere una absorción pulmonar sostenida de glicopirronio o el ingreso de dicha sustancia en la circulación general 24 horas o más de 24 horas después de la inhalación.

## Linealidad o no linealidad

### *Indacaterol*

La exposición sistémica a indacaterol aumentaba de forma proporcional a la dosis (en el intervalo de 150 a 600 µg). La exposición sistémica es el resultado de la absorción pulmonar e intestinal de fármaco.

### *Glicopirronio*

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 la gama de dosis de 50 µg a 200 µg.

## Poblaciones especiales

### *Enstrux™ Breezhaler®*

Un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con EPOC realizado tras la inhalación de Enstrux™ Breezhaler® no reveló efectos significativos de la edad, género, y el peso (corporal magro) sobre la exposición sistémica a indacaterol y glicopirronio. Se identificó como covariable el peso corporal magro (que depende del peso y de la altura). Se observó una correlación inversamente proporcional entre la exposición sistémica y el peso corporal magro (o peso corporal); no obstante, dada la magnitud de la variación o la precisión predictiva del peso corporal magro, no se recomienda realizar ajustes de la dosis.

El tabaquismo y el FEV<sub>1</sub> inicial no tuvieron efectos evidentes sobre la exposición sistémica a indacaterol y glicopirronio tras la inhalación de Enstrux™ Breezhaler®

### *Indacaterol*

Un análisis poblacional del efecto de la edad, el género y el peso sobre la exposición sistémica en pacientes con EPOC tras la inhalación mostró que indacaterol puede utilizarse en la dosis recomendada en pacientes de cualquier edad, peso y sexo.

Se estudió la farmacocinética de indacaterol en dos genotipos distintos de UGT1A1: el genotipo plenamente funcional [(TA)<sub>6</sub>, (TA)<sub>6</sub>] y el genotipo de baja actividad [(TA)<sub>7</sub>, (TA)<sub>7</sub>] (asociado al síndrome de Gilbert). El estudio mostró que el AUC y la C<sub>máx</sub> de indacaterol en el estado estacionario eran 1,2 veces mayores en el genotipo [(TA)<sub>7</sub>, (TA)<sub>7</sub>], lo que indica que esta variación genotípica de la UGT1A1 apenas afecta la exposición sistémica a indacaterol.

### *Glicopirronio*

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. La dosis recomendada de

glicopirronio de 50 µg puede administrarse una vez al día en personas de cualquier edad y peso corporal.

El género el tabaquismo y el FEV<sub>1</sub> no tuvieron efectos evidentes sobre la exposición sistémica.

### **Disfunción hepática**

La farmacocinética clínica de los fármacos componentes de Enstrux™ Breezhaler® indica que este medicamento puede usarse en la dosis recomendada en pacientes con disfunción hepática entre leve y moderada. No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática grave.

Los pacientes con disfunción hepática leve o moderada no presentaban diferencias importantes en la C<sub>máx</sub> o el AUC de indacaterol. Tampoco la fijación a proteínas era diferente entre los sujetos con disfunción leve o moderada y los sujetos sanos de referencia. No se realizaron estudios en sujetos con disfunción hepática grave, ni se efectuaron 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 vaya a producir un aumento clínicamente importante de la exposición sistémica.

### **Disfunción renal**

La farmacocinética clínica de los fármacos componentes de Enstrux™ Breezhaler® indica que este medicamento puede usarse en la dosis recomendada en pacientes con disfunción renal entre leve y moderada, En los pacientes con disfunción renal grave o con nefropatía terminal que necesitan diálisis sólo puede administrarse en la dosis recomendada si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos.

**Indacaterol:** No se realizó un estudio en sujetos con disfunción renal, pues la vía renal contribuye muy poco a la eliminación corporal total de indacaterol.

**Glicopirronio:** La disfunción renal afecta la exposición sistémica a glicopirronio. Se observó un aumento medio moderado en la exposición sistémica total que puede ser hasta 1,4 veces mayor en los sujetos con disfunción renal leve o moderada y hasta 2,2 veces mayor en los sujetos con disfunción renal grave y nefropatía terminal. No obstante, un análisis farmacocinético poblacional reveló que glicopirronio puede usarse en la dosis recomendada en pacientes con EPOC y disfunción renal entre leve y moderada (filtración glomerular estimada [eGFR] ≥30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### **Origen étnico**

**Enstrux™ Breezhaler™:** Cuando se corrigió la exposición a ambos fármacos en función del peso corporal magro del paciente, no se observó ningún efecto estadísticamente significativo del origen étnico (japoneses frente a no japoneses).

**Indacaterol:** No se identificaron diferencias entre subgrupos étnicos. Se dispone de escasa experiencia terapéutica en personas de raza negra.

**Glicopirronio:** No se apreciaron diferencias importantes de exposición sistémica total (AUC) entre sujetos de origen japonés y sujetos de raza blanca. No se dispone de datos farmacocinéticos suficientes en personas de otras razas o etnias.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

El programa de estudios clínicos de fase III de Enstrux™ Breezhaler® (IGNITE) comprendió seis estudios en los cuales fueron incluidos más de 8000 pacientes: SHINE (un ensayo de 26 semanas de duración comparativo con placebo y con los siguientes tratamientos activos: 150 µg de indacaterol una vez al día, 50 µg de glicopirronio una vez al día y 18 µg de tiotropio abierto una vez al día.); ILLUMINATE (un ensayo de 26 semanas de duración comparativo con el siguiente tratamiento activo: 500/50 µg de la asociación de fluticasona-salmeterol dos veces al día.); SPARK (un ensayo de 64 semanas de duración comparativo con los siguientes tratamientos activos: 50 µg de glicopirronio una vez al día, 18 µg de tiotropio abierto una vez al día), ENLIGHTEN (un ensayo de 52 semanas de duración comparativo con placebo), BRIGHT (un estudio de tolerancia al ejercicio de 3 semanas de duración comparativo con placebo y con un tratamiento activo consistente en tiotropio una vez al día) y FLAME (un estudio de 52 semanas de duración que midió la tasa de exacerbaciones de la EPOC vs fluticasona/salmeterol 500/50 µg dos veces al día.

Dichos estudios incluyeron pacientes con diagnóstico clínico de EPOC entre moderada y muy grave, que tenían como mínimo 40 años de edad y un índice de consumo de cigarrillos de al menos 10 paquetes/año. De esos 5 estudios, los ensayos SHINE y ENLIGHTEN incluyeron pacientes con un FEV<sub>1</sub> tras el tratamiento broncodilatador <80% y ≥30% del valor normal predicho y un cociente FEV<sub>1</sub>/FVC posterior a la administración del broncodilatador inferior al 70%. El estudio ILLUMINATE de 26 semanas incluyó pacientes con un FEV<sub>1</sub> tras el tratamiento broncodilatador <80% y ≥40% del valor normal predicho, mientras que el estudio SPARK de 64 semanas incluyó pacientes con EPOC entre grave y muy grave, con antecedentes de ≥1 exacerbaciones moderadas o severas del EPOC durante el año anterior y un FEV<sub>1</sub> tras el tratamiento broncodilatador <50% del valor normal predicho.

El estudio de 52 semanas de duración con tratamiento activo, FLAME, incluyó pacientes con EPOC entre moderada y muy severa, con antecedentes de ≥ 1 exacerbaciones moderadas o severas de la EPOC en el año anterior (19% tuvo antecedentes de ≥2 exacerbaciones), y un FEV<sub>1</sub> tras el tratamiento broncodilatador de entre ≥25 y <60% del valor normal predicho.

### Efectos sobre la función pulmonar

Enstrux™ Breezhaler® administrado en dosis de 110/50 µg una vez al día produjo mejoras clínicamente importantes en la función pulmonar (medida a través del

volumen espiratorio máximo del primer segundo, FEV<sub>1</sub>) en varios estudios clínicos. En los estudios de fase III, los efectos broncodilatadores se observaron a los 5 minutos después de la administración de la primera dosis y se mantuvieron desde la primera dosis hasta el fin del intervalo de administración de 24 horas. No hubo disminución del efecto broncodilatador en el transcurso del tiempo durante los estudios SHINE (26 semanas de duración) o ENLIGHTEN (52 semanas de duración).

### **FEV<sub>1</sub> mínimo**

En el estudio SHINE, Enstrux™ Breezhaler® aumentó el FEV<sub>1</sub> mínimo en 200 ml después de la administración en comparación con placebo al cabo de 26 semanas ( $p < 0,001$ ) y produjo aumentos significativos en comparación con los respectivos monofármacos (indacaterol y glicopirronio) y tiotropio (ver Tabla 1).

**Tabla 1** FEV<sub>1</sub> mínimo después de la administración (media minimocuadrática) al día 1 y la semana 26 (criterio principal de valoración)

Diferencia entre tratamientos	Día 1	Semana 26
Enstrux™ Breezhaler® - placebo	190 ml ( $p < 0,001$ )	200 ml ( $p < 0,001$ )
Enstrux™ Breezhaler® - indacaterol	80 ml ( $p < 0,001$ )	70 ml ( $p < 0,001$ )
Enstrux™ Breezhaler® - glicopirronio	80 ml ( $p < 0,001$ )	90 ml ( $p < 0,001$ )
Enstrux™ Breezhaler® - tiotropio	80 ml ( $p < 0,001$ )	80 ml ( $p < 0,001$ )

El FEV<sub>1</sub> medio antes de la administración (promedio de valores determinados 45 y 15 minutos antes de administrar la dosis matinal del fármaco en estudio) fue clínicamente importante y estadísticamente significativo a favor de Enstrux™ Breezhaler® a la semana 26 en comparación con la asociación de fluticasona-salmeterol (100 ml,  $p < 0,001$ ) [ILLUMINATE], a la semana 52 en comparación con placebo (189 ml,  $p < 0,001$ ) [ENLIGHTEN] y en todas las visitas efectuadas hasta la semana 64 en comparación con glicopirronio (70-80 ml,  $p < 0,001$ ) y tiotropio (60-80 ml,  $p < 0,001$ ) [SPARK].

En el estudio [FLAME], el FEV<sub>1</sub> medio previo a la administración de la dosis fue clínicamente relevante y estadísticamente significativo a favor de Enstrux™ Breezhaler® en todas las visitas realizadas hasta la semana 52 en comparación con la combinación de fluticasona/salmeterol (62-86 ml,  $p < 0,001$ ).

### **FEV<sub>1</sub> máximo**

Enstrux™ Breezhaler® produjo mejoras estadísticamente significativas del FEV<sub>1</sub> máximo en comparación con placebo en las primeras 4 horas posteriores a la administración del día 1 (210 ml,  $p < 0,001$ ) y a la semana 26 (330 ml,  $p < 0,001$ ), también con respecto a indacaterol (120 ml), glicopirronio (130 ml) y tiotropio (130

ml) a la semana 26 ( $p < 0,001$  en todas las comparaciones) [SHINE] y en comparación con la asociación de fluticasona-salmeterol el día 1 (70 ml,  $p < 0,001$ ) y a la semana 26 (150 ml,  $p < 0,001$ ) [ILLUMINATE].

#### *AUC del FEV<sub>1</sub>*

Enstrux™ Breezhaler® aumentó el área bajo la curva (AUC<sub>0-12</sub>) del FEV<sub>1</sub> (criterio de valoración principal) en 140 ml al cabo de 26 semanas ( $p < 0,001$ ) en el estudio comparativo con fluticasona-salmeterol [ILLUMINATE].

#### *Inicio del efecto*

En los estudios SHINE e ILLUMINATE, Enstrux™ Breezhaler® produjo un efecto broncodilatador rápido y estadísticamente significativo el día 1 y a la semana 26.

**Tabla 2** Inicio del efecto en comparación con placebo, tiotropio y fluticasona-salmeterol a los 5 y 30 minutos del día 1 y la semana 26

	Día 1	Semana 26
<b>Frente a placebo</b>		
5 minutos	130 ml*	290 ml*
30 minutos	200 ml*	320 ml*
<b>Frente a tiotropio</b>		
5 minutos	70 ml*	120 ml*
30 minutos	90 ml*	140 ml*
<b>Frente a fluticasona-salmeterol</b>		
5 minutos	80 ml*	150 ml*
30 minutos	80 ml*	160 ml*

\*  $p < 0,001$  para todas las comparaciones entre tratamientos

#### *Subgrupo de pacientes sometidos a espirometrías seriadas*

En el estudio SHINE comparativo con placebo de 26 semanas de duración se realizó una espirometría seriada durante 12 horas el día 1 (Figura 1) y otra espirometría seriada durante 24 horas a la semana 26 (Figura 2) en un subgrupo de 294 pacientes. En la Figura 1 se indican los valores de FEV<sub>1</sub> seriados obtenidos durante 12 horas el día 1 y los valores de FEV<sub>1</sub> mínimo del día 2, y en la Figura 2 se indican los valores de la semana 26. La mejora de la función pulmonar se mantuvo por espacio de 24 horas tras la administración de la primera dosis y fue constante durante el período de tratamiento de 26 semanas, sin signos de tolerancia.

Figura 1. Curva de 24 horas de las medias minimocuadráticas del FEV<sub>1</sub> (litros) del día 1 (grupo completo de análisis, subgrupo de pacientes sometidos a espirometrías seriadas)

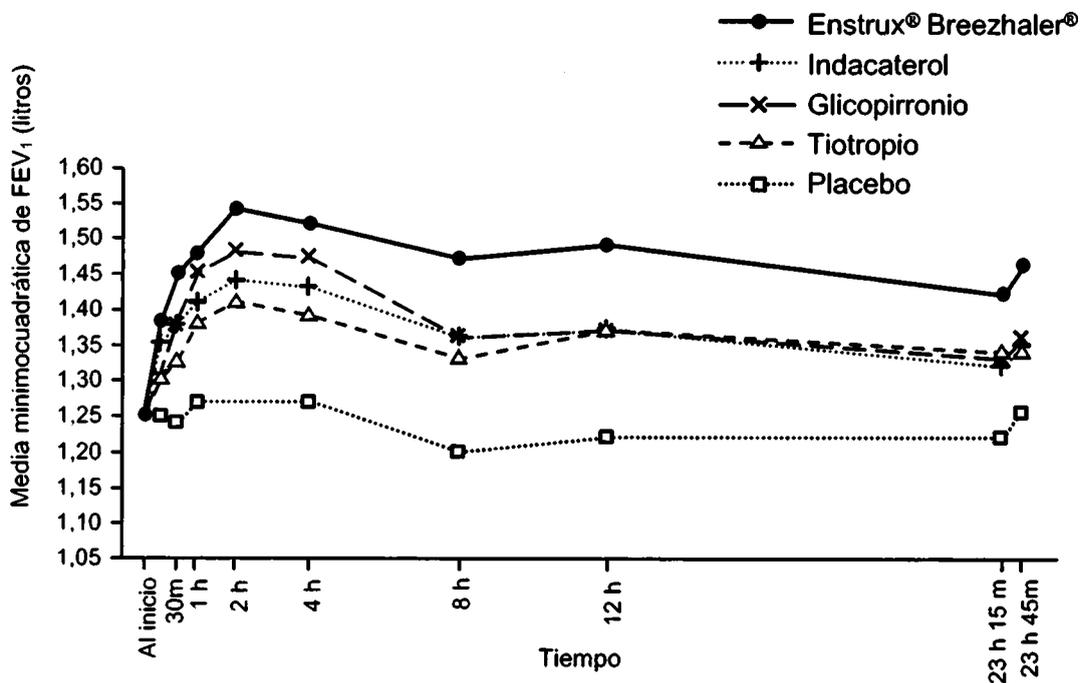
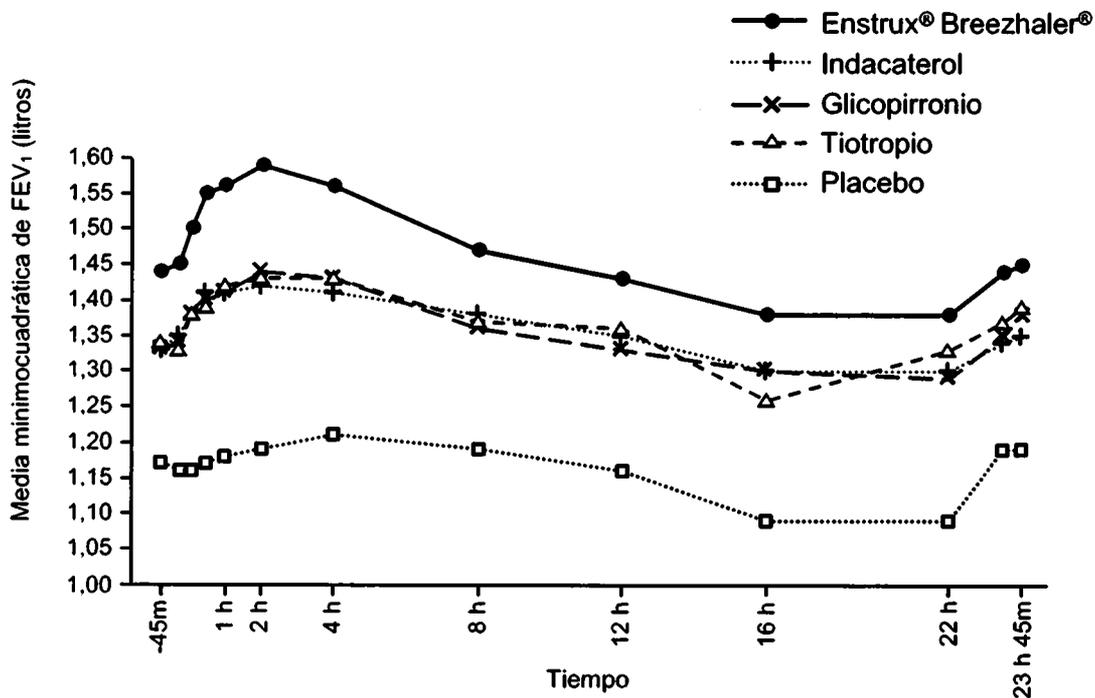


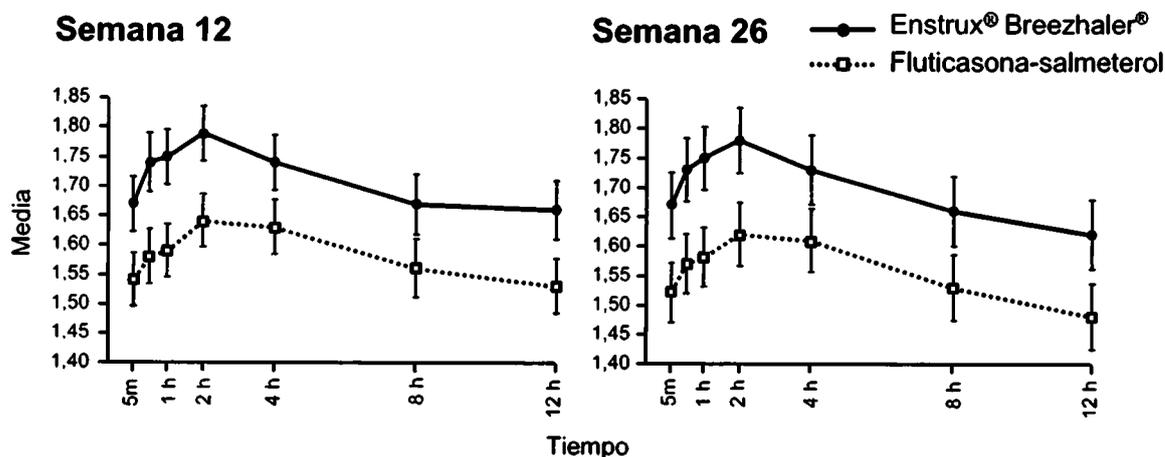
Figura 2. Curva de 23 h 45 min de las medias minimocuadráticas del FEV<sub>1</sub> (litros) tras 26 semanas de tratamiento (grupo completo de análisis, subgrupo de pacientes sometidos a espirometrías seriadas)



En el subgrupo de pacientes sometidos a espirometrías seriadas del estudio SHINE, Enstrux™ Breezhaler® produjo una mejora estadísticamente significativa del FEV<sub>1</sub> en comparación con placebo (400 ml,  $p < 0,001$ ) y tiotropio (160 ml,  $p < 0,001$ ) dos horas después de la administración a la semana 26.

Enstrux™ Breezhaler® también produjo mejoras clínicamente importantes y estadísticamente significativas del FEV<sub>1</sub> en comparación con la fluticasona-salmeterol en todo momento entre 5 minutos y 12 horas después de la administración tanto a la semana 12 ( $p < 0,001$ ) como a la semana 26 ( $p < 0,001$ ) [ILLUMINATE] (ver Figura 3).

**Figura 3.** Curva de las medias minimocuadráticas del FEV<sub>1</sub> (litros) entre 5 minutos y 12 horas después de la administración a las semanas 12 y 26 (grupo completo de análisis)

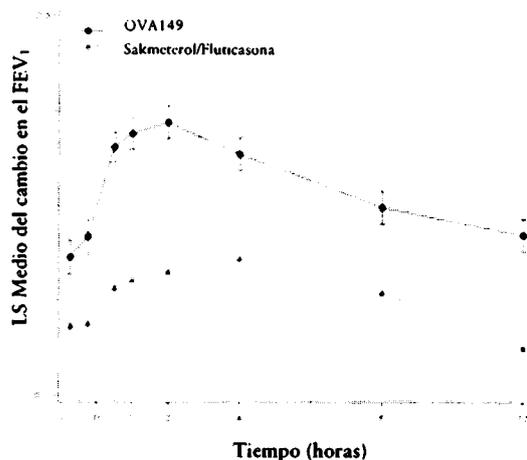


En el estudio ILLUMINATE, Enstrux™ Breezhaler® produjo mejoras generales significativas de la función pulmonar en comparación con la fluticasona-salmeterol en todos los subgrupos claves (edad, género, antecedentes de tabaquismo, gravedad de la enfermedad y reversibilidad).

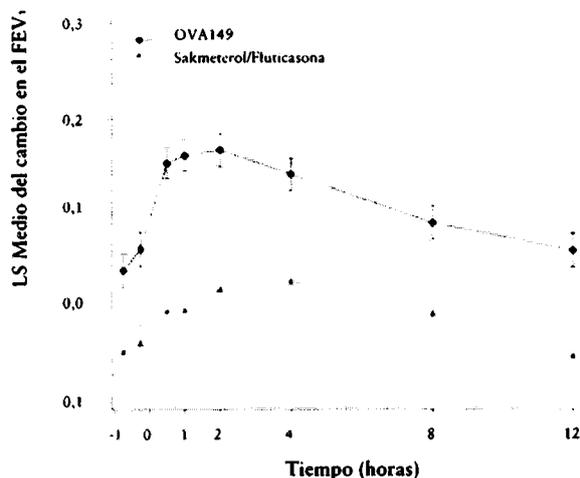
En el subgrupo de pacientes sometidos a espirometrías seriadas del estudio [FLAME], Enstrux™ Breezhaler® demostró mejoras clínicamente relevantes y estadísticamente significativas del FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12h</sub> a la semana 52 de tratamiento. El grupo bajo tratamiento con Enstrux™ Breezhaler® fue estadísticamente superior al grupo bajo tratamiento con fluticasona y salmeterol desde el día 1 en adelante (todos p<0,05).

**Figura 4** Curva de las medias minimocuadráticas del FEV<sub>1</sub> (litros) - 45 minutos a 12 horas a las semanas 12, 26 y 52 (Set de espirometrías seriadas)

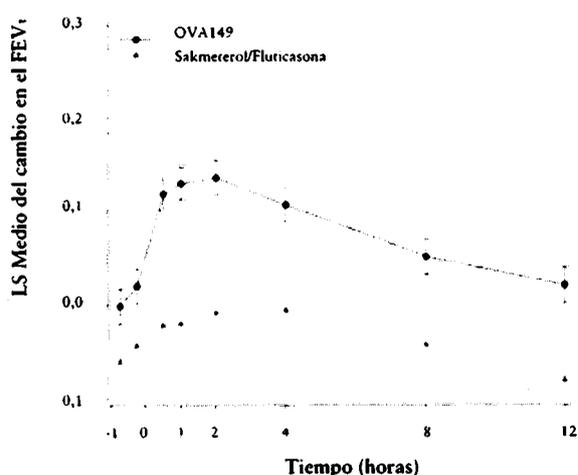
Semana 12



### Semana 26



### Semana 52



### Criterios sintomáticos

#### Disnea

Enstrux™ Breezhaler® redujo significativamente la disnea a juzgar por el Índice Transicional de Disnea (ITD) y produjo una mejora clínicamente importante y estadísticamente significativa de la puntuación focal del ITD a la semana 26 en comparación con placebo (1,09,  $p < 0,001$ ), tiotropio (0,51,  $p = 0,007$ ) [SHINE] y fluticasona-salmeterol (0,76,  $p = 0,003$ ) [ILLUMINATE].

Un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con Enstrux™ Breezhaler® respondieron con mejoras de 1 o más puntos en el índice focal del ITD a

la semana 26 en comparación con el placebo (68,1% y 57,5% respectivamente,  $p=0,004$ ). Un porcentaje mayor de pacientes del grupo de Enstrux™ Breezhaler® presentó respuestas clínicamente importantes a la semana 26 en comparación con tiotropio (68,1% con Enstrux™ Breezhaler® y 59,2% con tiotropio,  $p=0,016$ ) [SHINE] y con fluticasona-salmeterol (65,1% con Enstrux™ Breezhaler® y 55,5% con fluticasona-salmeterol,  $p=0,088$ ) [ILLUMINATE].

### *Calidad de vida relacionada con la salud*

Enstrux™ Breezhaler® administrado una vez al día también produjo un efecto estadísticamente significativo en la calidad de vida relacionada con la salud valorada a través del Cuestionario de salud respiratoria del St George's Hospital [SGRQ] a la semana 26, a juzgar por la reducción de la puntuación total del SGRQ en comparación con placebo (-3,01,  $p=0,002$ ) y tiotropio (-2,13,  $p=0,009$ ) [SHINE], así como a la semana 64 en comparación con el tiotropio (-2,69,  $p<0,001$ ) [SPARK], y a la semana 52 en comparación con la combinación de fluticasona y salmeterol (-1,3,  $p=0,003$ ) [FLAME]. Además, las mejoras de los dominios de la puntuación del SGRQ «síntomas», «actividad» e «impacto sobre las actividades de la vida cotidiana» resultaron todos estadísticamente significativos con respecto a tiotropio a la semana 64 («síntomas»: -3,06,  $p=0,003$ , «actividad»: -3,14,  $p<0,001$ , «impacto sobre las actividades de la vida cotidiana»: -2,24,  $p=0,008$ ) [SPARK]).

Un mayor porcentaje de pacientes que recibieron Enstrux™ Breezhaler® respondieron con una mejora clínicamente importante en la puntuación del SGRQ (definida como una disminución de al menos 4 unidades con respecto al valor inicial) a la semana 26 en comparación con placebo (63,7% y 56,6%, respectivamente,  $p=0,088$ ) y con tiotropio (63,7% con Enstrux™ Breezhaler® y 56,4% con tiotropio,  $p=0,047$ ) [SHINE] y a la semana 64 en comparación con glicopirronio y con tiotropio (57,3% con Enstrux™ Breezhaler® frente al 51,8% con glicopirronio,  $p=0,055$ , y frente al 50,8% con tiotropio,  $p=0,051$ , respectivamente) [SPARK] y a la semana 52 en comparación con la combinación de fluticasona y salmeterol (49,2% con Enstrux™ Breezhaler® frente a 43,7% con fluticasona y salmeterol, OR 1,30,  $p<0,001$ ) [FLAME].

### *Actividades cotidianas*

Enstrux™ Breezhaler® produjo una mejora estadísticamente superior con respecto a tiotropio en el porcentaje de «días en que el paciente se sentía capaz de llevar a cabo las actividades cotidianas habituales» en el período de 26 semanas (8,45%,  $p<0,001$ ) [del estudio SHINE], así como una mejora numérica con respecto a glicopirronio (1,87;  $p=0,195$ ) y una mejora estadística con respecto a tiotropio (4,95;  $p=0,001$ ) [SPARK].

### *Reagudizaciones de la EPOC*

A las 64 semanas del estudio SPARK, Enstrux™ Breezhaler® administrado una vez al día redujo el porcentaje de reagudizaciones moderadas o graves de la EPOC en un

12% en comparación con glicopirronio ( $p=0,038$ ) y en un 10% en comparación con tiotropio ( $p=0,096$ ).

Además, Enstrux™ Breezhaler® demostró ser clínica y estadísticamente superior a glicopirronio y tiotropio a la hora de reducir el porcentaje de cualquier reagudización de la EPOC (leve, moderada o grave): la reducción porcentual fue del 15% en comparación con glicopirronio ( $p=0,001$ ) y del 14% en comparación con tiotropio ( $p=0,002$ ).

Con respecto al tiempo transcurrido hasta observar la primera reagudización moderada o grave de la EPOC, Enstrux™ Breezhaler® causó una reducción del riesgo igual al 7% en comparación con glicopirronio ( $p=0,319$ ).

No hubo diferencias de reducción del riesgo entre glicopirronio y tiotropio.

En el estudio de 52 semanas de duración vs tratamiento activo [FLAME], la administración de Enstrux™ Breezhaler® una vez al día alcanzó el objetivo primario del estudio de no inferioridad en la tasa de exacerbaciones del EPOC (leves, moderadas o severas) en comparación a la combinación de fluticasona y salmeterol. Enstrux™ Breezhaler® mostró además superioridad en la reducción de la tasa anual de exacerbaciones del EPOC en un 11%, frente a la combinación de fluticasona y salmeterol (3,59 frente a 4,03,  $p=0,003$ ) y prolongó el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación con una reducción del 16% en el riesgo de sufrir una exacerbación (mediana de tiempo: 71 días para Enstrux™ Breezhaler® frente a 51 días para la combinación de fluticasona y salmeterol,  $p<0,001$ ).

Enstrux™ Breezhaler® redujo en un 17% la tasa anual de exacerbaciones moderadas o severas frente a fluticasona/salmeterol (0,98 frente a 1,19,  $p<0,001$ ) y prolongó el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación moderada o severa con una reducción del 22% en el riesgo de sufrir una exacerbación (percentilo 25: 127 días para Enstrux™ Breezhaler® frente a 87 días para fluticasona/salmeterol,  $p<0,001$ ). Menos del 50% de pacientes que recibieron Enstrux™ Breezhaler® sufrieron una exacerbación, por lo que el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación moderada o severa fue calculado en el primer cuartil de pacientes.

Enstrux™ Breezhaler® redujo numéricamente la tasa anual de exacerbaciones severas en un 13% frente a fluticasona/salmeterol (0,15 frente a 0,17,  $p=0,231$ ). Enstrux™ Breezhaler® prolongó el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación con una reducción del 19% en el riesgo de sufrir una exacerbación ( $p=0,046$ ).

La incidencia de neumonía (confirmada por diagnóstico por imágenes, es decir radiografía de tórax o TAC) fue de 3,2% en el grupo bajo tratamiento con Enstrux™ Breezhaler® en comparación al 4,8% en el grupo bajo tratamiento con fluticasona/salmeterol ( $p=0,017$ ). El tiempo transcurrido hasta la primera neumonía se prolongó en el grupo bajo tratamiento con Enstrux™ Breezhaler® en comparación con el grupo bajo tratamiento con fluticasona/salmeterol ( $p=0,013$ ).

#### *Uso de medicamentos de rescate*

Durante 26 semanas, Enstrux™ Breezhaler® administrado una vez al día redujo significativamente el uso de medicamentos de rescate (salbutamol): en

0,96 inhalaciones por día ( $p<0,001$ ) en comparación con placebo y 0,54 inhalaciones por día ( $p<0,001$ ) en comparación con tiotropio en el estudio SHINE, y en 0,39 inhalaciones por día ( $p=0,019$ ) en comparación con fluticasona-salmeterol en el estudio ILLUMINATE.

Durante 64 semanas, Enstrux™ Breezhaler® redujo el uso de medicamentos de rescate (salbutamol) en 0,76 inhalaciones por día ( $p<0,001$ ) en comparación con tiotropio en el estudio SPARK.

Durante 52 semanas, la administración de Enstrux™ Breezhaler® una vez al día, redujo el uso de medicamentos de rescate en 1,01 inhalaciones por día en comparación con el inicio y la administración de fluticasona/salmeterol presentó una reducción en 0,76 inhalaciones en comparación con el inicio. La diferencia de 0,25 inhalaciones por día fue estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ).

### **Tolerancia al ejercicio**

En un estudio de 3 semanas de duración [BRIGHT] en el que se determinó por cicloergometría la tolerancia al ejercicio a submáxima capacidad de esfuerzo (75%) (prueba de tolerancia al ejercicio submáximo), Enstrux™ Breezhaler® (administrado por la mañana) redujo la hiperinsuflación dinámica y prolongó el tiempo de esfuerzo sostenido desde la primera dosis en adelante. Durante el primer día de tratamiento, la capacidad inspiratoria en ejercicio mejoró sensiblemente (250 ml,  $p<0,001$ ) en comparación con placebo. Al cabo de tres semanas de tratamiento, Enstrux™ Breezhaler® mejoró más la capacidad inspiratoria (320 ml,  $p<0,001$ ) y el tiempo de resistencia al ejercicio (59,5 segundos,  $p=0,006$ ) que el placebo. Con tiotropio se obtuvieron resultados similares.

Las determinaciones por pletismografía de cuerpo entero del volumen residual y de la capacidad residual funcional proporcionan información sobre la obstrucción de las vías respiratorias y reflejan la presencia de atrapamiento aéreo, que se considera una característica distintiva de la EPOC. Durante el primer día de tratamiento, 60 minutos después de la administración, Enstrux™ Breezhaler® redujo el volumen residual en 380 ml ( $p<0,001$ ) y la capacidad residual funcional en 350 ml ( $p<0,001$ ) en comparación con placebo. A los 21 días, 60 minutos después de la administración, el volumen residual se había reducido todavía más, en 520 ml ( $p<0,001$ ), así como la capacidad residual funcional, en 520 ml también ( $p<0,001$ ).

## **DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA**

### **Información relacionada con Enstrux™ Breezhaler®**

El programa de toxicología comparada efectuado con Enstrux™ Breezhaler® comprendió evaluaciones de la seguridad farmacológica *in vitro* e *in vivo*, estudios de toxicidad por vía inhalatoria de 2 semanas de duración en ratas y perros, un estudio de toxicidad por vía inhalatoria de 13 semanas de duración en perros y un estudio de desarrollo embriofetal por vía inhalatoria en ratas. En los estudios caninos de seguridad farmacológica cardiovascular o de toxicidad tras dosis repetidas se apreció un aumento patente de la frecuencia cardíaca tras la administración de Enstrux™ Breezhaler® y de los correspondientes monofármacos por separado. Los efectos de

Enstrux™ Breezhaler® sobre la frecuencia cardíaca eran de mayor magnitud y duración que los observados con cada monofármaco por separado, lo cual es indicativo de una respuesta aditiva. Las dosis mayores de indacaterol, administrado solo o como parte de Enstrux™ Breezhaler®, se asociaban a una incidencia y gravedad similar de lesiones papilares en el miocardio de algunos animales durante el estudio de toxicidad de 2 semanas en perros. En los estudios caninos de seguridad farmacológica cardiovascular, la administración de Enstrux™ Breezhaler® también produjo un acortamiento evidente de los intervalos PR y QT y del ancho de la onda P, que era un reflejo de la elevación de la frecuencia cardíaca y la disminución de la tensión arterial sistólica y diastólica. La estimación del margen de seguridad se basa en las lesiones papilares miocárdicas de la especie más sensible (el perro). En el estudio de toxicidad de 13 semanas de duración, la dosis (máxima) sin efecto adverso observado (NOAEL) de 0,386/0,125 mg/Kg/día (indacaterol/glicopirronio) no produjo lesiones cardíacas y corresponde a exposiciones sistémicas (basadas en los valores de AUC<sub>0-24 h</sub>) 64 y 59 veces mayores que las observadas en humanos con los correspondientes monofármacos de la asociación en dosis de 110/50 µg (indacaterol/glicopirronio).

#### **Información relacionada con indacaterol**

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 revelan peligros especiales para el ser humano. En los estudios caninos de toxicidad, indacaterol afectaba principalmente el aparato cardiovascular, donde producía efectos tales como taquicardia, arritmias y lesiones miocárdicas. Se trata de efectos farmacológicos conocidos que pueden deberse a las propiedades agonistas β<sub>2</sub> adrenérgicas del fármaco. Otros efectos de interés observados en los estudios de toxicidad tras dosis repetidas fueron la leve irritación de las vías respiratorias altas en las ratas, manifestada por rinitis y alteraciones del epitelio de las fosas nasales y la laringe. Todos esos efectos se observaron únicamente con exposiciones bastante superiores a la exposición humana máxima, lo cual reviste escaso interés a efectos del uso clínico.

Sólo se registraron efectos adversos en la fecundidad, el embarazo, el desarrollo embriofetal o el desarrollo pre y posnatal cuando se administraban dosis que eran más de 500 veces mayores que la dosis diaria inhalada de 150 µg recomendada en el ser humano (exposición basada en el AUC<sub>0-24h</sub>). Los efectos, a saber, la mayor incidencia de una anomalía ósea, se observaron en los conejos. Indacaterol no fue teratógeno cuando se administró por vía subcutánea a ratas o conejas. Los estudios de genotoxicidad no revelaron ningún poder mutágeno o clastógeno. El poder cancerígeno de indacaterol se evaluó en un estudio de 2 años de duración de administración por inhalación en ratas y en un estudio de 26 semanas de administración oral en ratones transgénicos. El tratamiento vitalicio de ratas con dosis que eran unas 30 veces mayores que la dosis recomendada en el ser humano de 150 µg diarios (exposición basada en el AUC<sub>0-24h</sub>) aumentó la incidencia de leiomiomas ováricos benignos y de hiperplasia focal del músculo liso ovárico. Se han observado aumentos similares de la incidencia de leiomiomas asimismo con otros

agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ . Un estudio de 26 semanas de duración de indacaterol en ratones hemicigóticos CB6F1/TgrasH2 no evidenció signos de poder oncogénico cuando se administraron dosis que eran por lo menos 103 veces mayores que la dosis diaria de 150  $\mu\text{g}$  recomendada en el ser humano (exposición basada en el  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ).

### **Información relacionada con glicopirronio**

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 revelan 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 exacerbaciones del efecto farmacológico previsto 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 en 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 a exposiciones bastante mayores que la exposición máxima humana, 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 glicopirronio. Los estudios de carcinogénesis realizados en ratones transgénicos por vía oral y en ratas por vía inhalatoria no han revelado indicios de carcinogénesis a exposiciones sistémicas ( $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ) que eran casi 53 veces mayores, en los ratones, y cerca de 75 veces mayores, en las ratas, que la dosis diaria de 50  $\mu\text{g}$  recomendada para uso humano.

Los datos publicados sobre glicopirronio no indican que existan problemas de toxicidad para la función reproductora. Glicopirronio 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 postnatal. Glicopirronio y sus metabolitos no atraviesan significativamente la barrera placentaria de ratonas, conejas y perras preñadas. 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 Enstrux™ Breezhaler® es la inhalación diaria del contenido de una cápsula de 110/50 µg usando el inhalador de Enstrux™ Breezhaler®.

### **Poblaciones especiales**

#### **Disfunción renal**

Enstrux™ Breezhaler® puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes con disfunción renal leve o moderada. En los pacientes con disfunción renal grave o con nefropatía terminal que necesitan diálisis sólo puede administrarse en la dosis recomendada si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos. (Ver “ADVERTENCIAS” Y “PRECAUCIONES”).

#### **Disfunción hepática**

Enstrux™ Breezhaler® puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes con disfunción hepática leve o moderada. No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática grave.

#### **Pacientes pediátricos (menores de 18 años)**

Enstrux™ Breezhaler® no debe administrarse a los pacientes menores de 18 años de edad.

#### **Pacientes de edad avanzada (75 años o mayores)**

Enstrux™ Breezhaler® puede administrarse en la dosis recomendada a los pacientes mayores de 75 años de edad.

#### **Modo de administración**

Las cápsulas de Enstrux™ Breezhaler® sólo deben administrarse por vía inhalatoria oral, usando únicamente el inhalador de Enstrux™ Breezhaler® No deben ingerirse (ver “SOBREDOSIS”).

Enstrux™ Breezhaler® debe administrarse todos los días a la misma hora. Si se olvida una dosis, debe administrarse la dosis siguiente cuanto antes. Se debe pedir a los pacientes que no tomen más de una dosis al día.

Las cápsulas de Enstrux™ Breezhaler® deben conservarse siempre dentro de los blísteres para protegerlas de la humedad y sólo deben extraerse INMEDIATAMENTE ANTES DE USARLAS (ver “Condiciones de conservación y almacenamiento”).

Al prescribir Enstrux™ Breezhaler®, se debe enseñar a los pacientes a utilizar correctamente el inhalador. Cuando no se observe una mejoría en la respiración, hay que preguntar al paciente si ha ingerido el medicamento en vez de inhalarlo.

### **CONTRAINDICACIONES**

Enstrux™ Breezhaler® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a indacaterol o glicopirronio, que son los fármacos componentes de Enstrux™ Breezhaler®, o a cualquiera de los excipientes.

### **ADVERTENCIAS**

Enstrux™ Breezhaler® no debe administrarse con productos que contienen otros agonistas  $\beta$  adrenérgicos de acción prolongada o antagonistas muscarínicos de acción prolongada, que son las clases farmacológicas a las que pertenecen los principios activos de Enstrux™ Breezhaler® (ver “INTERACCIONES”).

#### **Asma**

Enstrux™ Breezhaler® no debe utilizarse para el tratamiento del asma, pues no se tienen datos en esta indicación.

Los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción prolongada pueden aumentar el riesgo de que ocurran acontecimientos adversos graves relacionados con el asma, incluso decesos de origen asmático, cuando se utilizan para el tratamiento del asma.

#### **No debe utilizarse contra episodios agudos**

Enstrux™ Breezhaler® no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo.

#### **Hipersensibilidad**

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatamente después de la administración de indacaterol o glicopirronio, que son los fármacos componentes de Enstrux™ Breezhaler®. Si se manifiestan signos indicativos de reacciones alérgicas, especialmente angioedema (incluyendo dificultad para respirar o ingerir, hinchazón de lengua, labios y rostro, urticaria o erupción cutánea), se debe retirar de inmediato Enstrux™ Breezhaler® e instituir un tratamiento alternativo.

### **Broncoespasmo paradójico**

Al igual que sucede con otras terapias inhalatorias, la administración de Enstrux™ Breezhaler® puede provocar un broncoespasmo paradójico que puede llegar a ser mortal. En caso de broncoespasmo paradójico, se debe retirar de inmediato Enstrux™ Breezhaler® e instituir un tratamiento alternativo.

### **Efectos anticolinérgicos vinculados a glicopirronio**

Como otros medicamentos que contienen anticolinérgicos, Enstrux™ Breezhaler® debe utilizarse con cautela en 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 pedirles que dejen de utilizar Enstrux™ Breezhaler® y que se pongan en contacto con el médico de inmediato cuando aparezcan tales signos o síntomas.

### **Pacientes con disfunción renal grave**

En los pacientes con disfunción renal grave (filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, Enstrux™ Breezhaler® sólo se debe utilizar si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos. Es necesario vigilar de cerca la posible aparición de reacciones adversas en dichos pacientes.

### **Efectos sistémicos de los $\beta$ agonistas**

Por lo general, no se observan efectos clínicamente importantes sobre el aparato cardiovascular tras la administración de Enstrux™ Breezhaler® en la dosis recomendada; no obstante, como todos los compuestos que contienen agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos, Enstrux™ Breezhaler® debe utilizarse con cautela en los pacientes con trastornos cardiovasculares (coronariopatías, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión), en los pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis y aquellos extremadamente sensibles a los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos.

Al igual que sucede con otros medicamentos que contienen agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos inhalados, Enstrux™ Breezhaler® no debe administrarse más asiduamente o en dosis mayores que las recomendadas.

### **Efectos cardiovasculares de los $\beta$ agonistas**

Enstrux™ Breezhaler® debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión).

Los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos pueden producir efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, determinado por el incremento de la frecuencia

del pulso, la presión sanguínea y/o los síntomas. Si aparecen estos efectos con este medicamento, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. Se ha notificado, asimismo, que los agonistas beta-adrenérgicos producen alteraciones en el electrocardiograma (ECG), como el aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST, si bien se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Por lo tanto, los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de larga duración se deben utilizar con precaución en pacientes con conocimiento o sospecha de prolongación del intervalo QT o tratados con medicamentos que afectan al intervalo QT.

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) (método Fridericia), se excluyeron de los ensayos clínicos, y por lo tanto, no se dispone de experiencia en este grupo de pacientes. Enstrux™ Breezhaler® debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes.

### **Alteraciones generales**

Enstrux™ Breezhaler® se debe utilizar con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, y en pacientes que responden de forma inusual a los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos.

### **Hipopotasemia con los $\beta$ agonistas**

Los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos pueden producir una acusada hipopotasemia en ciertos pacientes, la que a su vez puede tener efectos adversos sobre el aparato cardiovascular. La disminución del potasio sérico suele ser transitoria y no requiere un aporte complementario de potasio. En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave, la hipopotasemia puede verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante (ver "INTERACCIONES"), lo cual puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas.

En los estudios clínicos en los que Enstrux™ Breezhaler® se administró en la dosis terapéutica recomendada no se ha observado que la hipopotasemia produzca efectos clínicamente importantes.

### **Hiper glucemia con los $\beta$ agonistas**

La inhalación de dosis elevadas de agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos puede aumentar la glucosa plasmática. Tras el inicio del tratamiento con Enstrux™ Breezhaler® es necesaria una vigilancia más estrecha de la glucemia en los pacientes diabéticos. En los estudios clínicos prolongados (ENLIGHTEN y RADIATE), aquellos pacientes que recibieron Enstrux™ Breezhaler® experimentaron más variaciones clínicamente notables de la glucemia (4,9%) en comparación con aquellos que recibieron placebo

(2,7%). Enstrux™ Breezhaler® no ha sido investigado en pacientes con diabetes mellitus que no estuviera adecuadamente compensada.

## PRECAUCIONES

### Interacciones vinculadas a Enstrux™ Breezhaler®

La administración simultánea de indacaterol y glicopirronio por vía inhalatoria oral no afectó la farmacocinética individual de cada fármaco en el estado estacionario.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica específicos con Enstrux™ Breezhaler®. La información sobre las posibles interacciones de Enstrux™ Breezhaler® se basa en el potencial de interacción de cada uno de sus componentes administrados en monoterapia.

### Interacciones vinculadas a indacaterol

Los estudios *in vitro* han indicado que indacaterol tiene escaso potencial de interacción metabólica con fármacos en los niveles de exposición sistémicos que se alcanzan en la práctica clínica (ver “Farmacocinetica” – “BIOTRANSFORMACIÓN Y METABOLISMO” y “ELIMINACIÓN”).

### *Bloqueantes β adrenérgicos*

Los bloqueantes β adrenérgicos pueden paliar o antagonizar los efectos de los agonistas β<sub>2</sub> adrenérgicos.

Por consiguiente, Enstrux™ Breezhaler® no debe administrarse junto con bloqueantes β adrenérgicos (incluidos los colirios), a menos que su uso sea absolutamente indispensable. En caso de necesidad, se debe dar preferencia a los bloqueantes β adrenérgicos cardioselectivos, aunque éstos deben administrarse con precaución.

### *Fármacos que pueden prolongar el intervalo QTc*

Enstrux™ Breezhaler®, como otros medicamentos que contienen agonistas β adrenérgicos, debe administrarse con cautela a pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresores tricíclicos o fármacos que pueden prolongar el intervalo QT, pues cabe la posibilidad de que se potencien los efectos de tales sustancias sobre dicho intervalo. Los fármacos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular (ver “ADVERTENCIAS” Y “PRECAUCIONES”).

### ***Simpaticomiméticos***

La administración concurrente de otros simpaticomiméticos (solos o en asociación) puede potenciar los efectos no deseados de indacaterol (ver “ADVERTENCIAS” Y “PRECAUCIONES”).

### ***Hipopotasemia***

El tratamiento simultáneo con derivados de metilxantina, esteroides o diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasémico de los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos (ver “ADVERTENCIAS” Y “PRECAUCIONES”).

### ***Interacciones farmacológicas basadas en el metabolismo y el transporte***

La inhibición de factores contribuyentes clave de la depuración de indacaterol tales como el citocromo 3A4 (CYP3A4) y la glucoproteína P (gpP) no afecta la inocuidad de las dosis terapéuticas de indacaterol. Se realizaron estudios de interacción farmacológica con inhibidores potentes y específicos del CYP3A4 y la gpP (es decir, ketoconazol, eritromicina, verapamilo y ritonavir). Verapamilo se usó como inhibidor prototípico de la gpP registrándose un AUC entre 1,4 y dos veces mayor y una  $C_{m\acute{a}x}$  1,5 veces mayor. Cuando indacaterol se administró con eritromicina se obtuvo un AUC entre 1,4 y 1,6 veces mayor y una  $C_{m\acute{a}x}$  1,2 veces mayor. La inhibición conjunta de gpP y CYP3A4 mediante ketoconazol (un inhibidor extremadamente potente de ambos) duplicó el AUC y produjo una  $C_{m\acute{a}x}$  1,4 veces mayor. El tratamiento simultáneo con ritonavir (otro inhibidor del CYP3A4 y la gpP) produjo un AUC entre 1,6 y 1,8 veces mayor, pero la  $C_{m\acute{a}x}$  no se vio afectada. Todos estos datos indican que la modulación de la actividad de ambas proteínas gpP y CYP3A4 afecta la depuración sistémica, y que la duplicación del AUC causada por el potente inhibidor dual ketoconazol es un reflejo del impacto de la inhibición conjunta máxima. Dados los antecedentes de inocuidad del tratamiento con indacaterol en los ensayos clínicos de hasta un año de duración en los que se administraron dosis de 600  $\mu\text{g}$  del fármaco, la magnitud del aumento de la exposición debido a interacciones farmacológicas no plantea ningún riesgo de seguridad.

### ***Interacciones vinculadas a glicopirronio***

Los estudios *in vitro* revelan que no es probable que Enstrux™ Breezhaler® inhiba o induzca el metabolismo de otros fármacos o procesos en los que participan transportadores de fármacos. El metabolismo que involucra la participación de varias enzimas desempeña un papel secundario en la eliminación de glicopirronio (ver “FARMACOCINETICA” – “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.

### ***Anticolinérgicos***

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

### ***Cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos***

En un estudio clínico efectuado en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que contribuye supuestamente a la eliminación renal de glicopirronio, aumentó la exposición total (AUC) 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 produzcan interacciones farmacológicas de interés clínico cuando se administra Enstrux™ Breezhaler® junto con cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos.

### **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 información acerca del uso de Enstrux™ Breezhaler® en mujeres embarazadas. Tampoco se dispone de datos sobre el uso de indacaterol o de glicopirronio en mujeres embarazadas.

En un estudio del desarrollo embrionario en ratas no se observaron efectos en los embriones o los fetos con ninguna de las dosis de Enstrux™ Breezhaler®. Indacaterol no resultó teratogénico cuando se administró por vía subcutánea a ratas o conejas. Se observó una cierta toxicidad para la función reproductora con indacaterol, que consistió en una mayor incidencia de una anomalía ósea tras su administración a conejas (ver "DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA"). Glicopirronio no fue teratogénico cuando se administró por inhalación a ratas o conejas (ver "DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA"). En parturientas sometidas a cesárea, 86 minutos después de que recibieran una inyección intramuscular de 0,006 mg de bromuro de glicopirronio/Kg, las concentraciones plasmáticas de fármaco en el cordón umbilical eran bajas.

Se desconoce el riesgo para el ser humano. Dado los escasos antecedentes de uso en gestantes, Enstrux™ 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 indacaterol o glicopirronio pasan a la leche materna. Ambos fármacos (y sus metabolitos) se detectan en la leche de las ratas lactantes. Así pues, Enstrux™ Breezhaler® debe utilizarse durante la lactancia únicamente si los beneficios

esperados para la mujer justifican el posible riesgo para el lactante (ver "DATOS DE TOXICIDAD PRECLÍNICA").

### **Fecundidad**

#### **Información relacionada con indacaterol y glicopirronio**

Los estudios de reproducción y otros datos en animales no han revelado problemas de fecundidad en machos o hembras (ver "DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA").

### **Parto**

#### **Información relacionada con indacaterol**

Como otros medicamentos que contienen agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos, Enstrux™ Breezhaler® puede inhibir el parto debido a un efecto relajante sobre el músculo liso uterino.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, la aparición de mareo puede influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## **REACCIONES ADVERSAS**

El perfil toxicológico de Enstrux™ Breezhaler® se basa en la experiencia de uso del medicamento y de sus componentes individuales en monoterapia.

### **Resumen del perfil toxicológico**

La experiencia toxicológica con Enstrux™ Breezhaler® comprende hasta 15 meses de exposición al medicamento administrado en la dosis terapéutica (110/50  $\mu\text{g}$ ).

El programa de estudios clínicos de fase III de Enstrux™ Breezhaler® constó de 11 estudios e incluyó a más de 10000 pacientes con diagnóstico clínico de EPOC entre moderada a grave. Se agruparon los datos de seguridad de 4352 pacientes que participaron en 9 de tales estudios en los que Enstrux™ Breezhaler® (110/50  $\mu\text{g}$ ) se administró una vez al día por lo menos durante 4 semanas.

El perfil toxicológico se caracteriza por los síntomas típicamente anticolinérgicos y  $\beta$  adrenérgicos que se relacionan con los componentes individuales en monoterapia que integran esta combinación. Otras reacciones adversas muy frecuentes relacionadas con el producto farmacéutico (descritas con una frecuencia  $\geq 3\%$  y con mayor asiduidad que con placebo) fueron dolor de cabeza, tos y rinofaringitis.

En la dosis recomendada, el perfil toxicológico de Enstrux™ Breezhaler® en los pacientes con EPOC revelaba efectos sistémicos clínicamente insignificantes de estimulación  $\beta_2$  adrenérgica. Las variaciones medias de la frecuencia cardíaca eran inferiores a un latido por minuto y los casos de taquicardia fueron raros y se

describieron con menor frecuencia que con el placebo. No se han detectado prolongaciones importantes del QT<sub>c</sub>F en comparación con el placebo. La frecuencia de intervalos QT<sub>c</sub>F dignos de mención [es decir, >450 ms] y de notificaciones de hipopotasemia fue similar a la del placebo.

### Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas se han ordenado por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (Tabla 3)). La frecuencia de las reacciones adversas se determinó en base a un conjunto de 3 estudios de fase III controlados con placebo de 6 y 12 meses de duración. La categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): *Muy Frecuentes* ( $\geq 1/10$ ); *Frecuentes* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *Poco Frecuentes* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); *Raras* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); y *Muy Raras* ( $< 1/10\ 000$ ).

Enstrux™ Breezhaler® produjo reacciones adversas similares a las de los componentes individuales de la combinación cuando éstos son administrados en monoterapia. Como Enstrux™ Breezhaler® contiene indacaterol y glicopirronio, cabe esperar que en la combinación se produzcan reacciones adversas del mismo tipo y gravedad que las que se asocian a cada uno de los componentes administrados en monoterapia.

**Tabla 3 Incidencia acumulativa de Kaplan-Meier (%) de las reacciones adversas a la semana 52 (conjunto de pacientes con EPOC controlados con placebo)**

Reacciones adversas	Indacaterol/ glicopirronio 110/50 µg una vez al día N=1106 Tasa (95% IC)	Placebo N=748 Tasa (95% IC)	Categoría de frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infección de las vías respiratorias altas	16,96 (14,53;19,74)	19,64 (16,67;23,06)	Muy Frecuente
Rinofaringitis	9,03 (7,26; 11,20)	8,78 (6,77; 11,37)	Frecuente
Infección de las vías urinarias	2,86 (1,91; 4,29)	1,49 (0,80; 2,75)	Frecuente
Sinusitis	1,8 (1,11; 2,93)	1,54 (0,82; 2,88)	Frecuente
Rinitis	1,86 (1,16; 2,99)	2,98 (1,16; 2,99)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>			
Hipersensibilidad	2,06 (1,31; 3,21)	1,90 (1,04; 3,47)	Frecuente

Reacciones adversas	Indacaterol/ glicopirronio 110/50 µg una vez al día N=1106 Tasa (95% IC)	Placebo N=748 Tasa (95% IC)	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Hiper glucemia y diabetes mellitus	1,65 (0,92; 2,95)	2,42 (1,46;4,00)	Frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Insomnio	0,81 (0,37; 1,76)	0,98 (0,44; 2,21)	Poco Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Mareos	1,74 (1,05; 2,88)	0,95 (0,42; 2,14)	Frecuente
Cefalea	3,24 (2,28; 4,60)	2,66 (1,64; 4,29)	Frecuente
Parestesia	0,09 (0,01; 0,64)	(0)	Rara
<b>Trastornos oculares</b>			
Glaucoma*	0,19 (0,05; 0,75)	(0)	Poco Frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Cardiopatía isquémica	0,67 (0,32; 1,41)	0,78 (0,29; 2,12)	Poco Frecuente
Fibrilación auricular	0,8 (0,33; 1,95)	0,24 (0,03; 1,68)	Poco Frecuente
Taquicardia	0,39 (0,15; 1,04)	0,7 (0,29; 1,66)	Poco Frecuente
Palpitaciones	0,73 (0,34; 1,56)	1,38 (0,68; 2,80)	Poco Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>			
Tos	6,84 (5,38; 8,68)	5,94 (4,30; 8,17)	Frecuente
Dolor bucofaríngeo, incluida la irritación de garganta	2,95 (2,05; 4,23)	2,71 (1,70; 4,29)	Frecuente
Epistaxis	0,28 (0,09; 0,85)	0,24 (0,03; 1,68)	Poco Frecuente
Broncoespasmo paradójico	0,18 (0,05; 0,73)	0,51 (0,16; 1,64)	Poco Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Dispepsia	2,29 (1,49; 3,51)	2,25 (1,32; 3,81)	Frecuente
Caries dentales	1,39 (0,79; 2,44)	0,97 (0,43; 2,19)	Frecuente
Sequedad bucal	0,64 (0,31; 1,17)	0,45 (0,14; 1,36)	Poco

Reacciones adversas	Indacaterol/ glicopirronio 110/50 µg una vez al día N=1106 Tasa (95% IC)	Placebo N=748 Tasa (95% IC)	Categoría de frecuencia
	1,34)	1,39)	Frecuente
Gastroenteritis	0,28 (0,06; 1,18)	0,97 (0,43; 2,18)	Poco Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Prurito o exantema	0,56 (0,25; 1,25)	0,91 (0,37; 2,24)	Poco Frecuente
<b>Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo</b>			
Dolor osteomuscular	0,92 (0,47; 1,81)	1,3 (0,60; 2,78)	Poco Frecuente
Espasmo muscular	0,85 (0,41; 1,73)	0,44 (0,14; 1,37)	Poco Frecuente
Dolor en las extremidades	0,74 (0,37; 1,47)	0,14 (0,02; 0,98)	Poco Frecuente
Mialgia	0,57 (0,25; 1,26)	0,53 (0,17; 1,70)	Poco Frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Obstrucción vesical y retención urinaria	1,03 (0,52; 2,03)	(0)	Frecuente
<b>Trastornos generales y en el lugar de la administración</b>			
Fiebre (pirexia)*	1,96 (1,26; 3,05)	1,47 (0,79; 2,72)	Frecuente
Dolor de pecho	1,85 (1,13; 3,02)	1,5 (0,77; 2,92)	Frecuente
Edema periférico	0,65 (0,28; 1,48)	1,09 (0,51; 2,33)	Poco Frecuente
Cansancio	0,83 (0,41; 1,68)	0,54 (0,20; 1,43)	Poco Frecuente
De los 1106 pacientes tratados con Enstrux™ Breezhaler®, 946 (86%) estuvieron expuestos durante al menos 26 semanas, y 447 (40%) estuvieron expuestos por al menos 52 semanas. De los 748 pacientes tratados con placebo, 588 (79%) estuvieron expuestos durante al menos 26 semanas y 339 (45%) estuvieron expuestos por al menos 52 semanas. *reacción adversa observada con Enstrux™ Breezhaler®, pero no con los fármacos que lo componen.			

#### Reacciones adversas de reportes espontáneos y casos de literatura (Frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas en la experiencia post comercialización. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia de

manera confiable, por lo que se la considera como desconocida. Las reacciones adversas se han ordenado por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas son enumeradas en orden de gravedad decreciente.

**Tabla 4 Reacciones adversas de reportes espontáneos y casos de literatura (frecuencia desconocida)**

---

**Trastornos del sistema inmune**

---

Angioedema

---

**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino**

---

Disfonía

---

**Descripción de reacciones adversas específicas**

El acontecimiento anticolinérgico adverso más frecuente fue la sequedad bucal (0,64% frente al 0,45% con placebo) que sin embargo se registró con menor frecuencia con Enstrux™ Breezhaler® que con glicopirronio en monoterapia. La mayoría de los casos de sequedad bucal estaban presuntamente relacionados con el medicamento, eran de naturaleza leve y ninguno resultó grave. Se observó con frecuencia tos, que por lo general era de intensidad leve.

Algunos acontecimientos adversos graves, como la hipersensibilidad y la cardiopatía isquémica, se han notificado como reacciones adversas a indacaterol en monoterapia. La frecuencia notificada de hipersensibilidad y de cardiopatía isquémica con Enstrux™ Breezhaler® fue del 2,06% (frente al 1,9% con placebo) y del 0,67% (frente al 0,78% con placebo), respectivamente.

**Información para profesionales médicos**

El producto Enstrux™ 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.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

**Información relacionada con Enstrux™ Breezhaler®**

En un estudio efectuado en voluntarios sanos, el cuádruplo de la dosis terapéutica de Enstrux™ Breezhaler® (es decir, cuatro dosis de 110/50 µg administradas con una hora de diferencia entre sí) fue bien tolerado sin efectos importantes en la frecuencia cardíaca, el intervalo QTc, el potasio sérico o la glucemia.

La inhalación de dosis de hasta 600/100 µg de Enstrux™ Breezhaler® durante dos semanas no produjo efectos importantes sobre la frecuencia cardíaca, el intervalo QTc, la glucemia o el potasio sérico de los pacientes con EPOC. Hubo un aumento

de ectopias ventriculares tras 14 días de administración de 300/100 y 600/100 µg de Enstrux™ Breezhaler®, pero la baja prevalencia y el escaso número de pacientes ( $n=49$  y  $n=51$  con 600/100 µg y 300/100 µg de Enstrux™ Breezhaler®, respectivamente) imposibilitaron un análisis preciso. Cuatro pacientes en total padecieron taquicardia ventricular no sostenida; el episodio más largo fue de 9 latidos (4 segundos).

Una sobredosis puede provocar los efectos extremos típicos de los estimulantes  $\beta_2$  adrenérgicos, a saber, taquicardia, temblores, palpitaciones, cefalea, náuseas, vómitos, somnolencia, arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipopotasemia e hiperglucemia, o pueden inducir efectos colinérgicos, como presión intraocular elevada (produciendo dolor, trastornos visuales o enrojecimiento de los ojos), estreñimiento o dificultades de evacuación. Está indicado un tratamiento sintomático y de apoyo. En casos graves debe hospitalizarse al paciente. Cabe la posibilidad de utilizar betabloqueantes cardioselectivos para el tratamiento de los efectos  $\beta_2$  adrenérgicos, pero sólo bajo la supervisión de un médico y con extrema precaución, ya que el uso de betabloqueantes pueden provocar broncospasmo.

#### **Información relacionada con indacaterol**

Dosis únicas de 3000 µg se asociaron a un aumento moderado del pulso, la tensión arterial sistólica y el intervalo QTc en los pacientes con EPOC.

#### **Información relacionada con glicopirronio**

La inhalación de dosis totales de 100 o 200 µg de glicopirronio una vez al día durante 28 días fue bien tolerada en los pacientes con EPOC.

Es improbable que la ingestión fortuita de las cápsulas de Enstrux™ Breezhaler® produzca una intoxicación aguda pues la biodisponibilidad oral del medicamento es reducida (de un 5%).

Tras la administración intravenosa de 150 µg de bromuro de glicopirronio (= 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 con la dosis recomendada de glicopirronio (50 µg una vez al día) en el estado estacionario y ambas 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.*

## PRESENTACIONES

Envase conteniendo 6 cápsulas de Enstrux™ Breezhaler® y un inhalador (muestra médica).

Envase conteniendo 30 cápsulas de Enstrux™ Breezhaler® y un inhalador.

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 25 °C. 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°...  
®Marca Registrada

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

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC - Buenos Aires – Argentina.

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

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 14/07/2016

Tracking number: 2016-PSB/GLC-0809-s



NOVARTIS ARGENTINA SA  
CUIT 30516620397  
DIRECTORIO



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

ENSTRUX™ BREEZHALER®  
INDACATEROL – GLICOPIRRONIO  
110 µg / 50 µg  
NOVARTIS

Lote N°:

Fecha de elaboración:

Fecha de Vencimiento:



NOVARTIS ARGENTINA SA  
CUIT 30516620397  
DIRECTORIO



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

## PROYECTO DE RÓTULO

**ENSTRUX™ BREEZHALER®**

**INDACATEROL / GLICOPIRRONIO**

**110 µg / 50 µg**

**Polvo para inhalación en cápsulas duras**

**Venta bajo receta**

**Industria Suiza**

### **Fórmula**

Cada cápsula contiene:

Indacaterol (como Maleato de Indacaterol 143 µg).....110 µg

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

Excipientes: Hipromelosa 45,6895 mg; Carragenina 0,4152 mg; Cloruro de potasio 0,1844 mg; FD&C Amarillo N° 5/Tartrazina (E102, CI 19140) 0,0156 mg; Lactosa monohidrato 24,757 mg; Estearato de magnesio 0,037 mg; Agua purificada 2,6950.

La dosis administrada (es decir, la dosis que sale por la boquilla del inhalador) equivale a 85 µg de indacaterol y 43 µg de glicopirronio.

Este medicamento contiene tartrazina como colorante.

### **Posología**

Según prescripción médica

### **Condiciones de conservación y almacenamiento**

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

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

### **Contenido**

Envase conteniendo 30 cápsulas de Enstrux™ Breezhaler® y un inhalador.

**Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños**

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

**Novartis Argentina S.A.**

**Ramallo 1851 – C1429DUC - Buenos Aires – Argentina.**

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

**Lote N°**

**Fecha de elaboración:**

**Fecha de Vencimiento:**

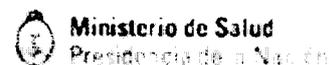
**®Marca Registrada**

Nota: Se deja constancia que los rótulos del envase conteniendo 6 cápsulas con polvo para inhalar solo se diferencian en su contenido y corresponden a muestra médica.

  
anmat  
NOVARTIS ARGENTINA SA  
CUIT 30516620397  
DIRECTORIO

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



22 de febrero de 2018

**DISPOSICIÓN N° 1547****CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 58661****TROQUELES  
EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000381-17-2****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

INDACATEROL 110 mcg - GLICOPIRRONIO 50 mcg - CAPSULA CON POLVO PARA INHALAR

651242

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - Republica Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Beirano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

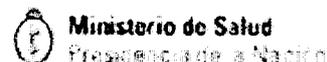
**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 2



SERRESE Fernando Ezequiel  
CUIL 20351122480





Buenos Aires, 16 DE FEBRERO DE 2018.-

**DISPOSICIÓN N° 1547**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58661**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Titular de especialidad medicinal: NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7209

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: ENSTRUX BREEZHALER

Nombre Genérico (IFA/s): INDACATEROL - GLICOPIRRONIO

Concentración: 110 mcg - 50 mcg

Forma farmacéutica: CAPSULA CON POLVO PARA INHALAR

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel.: (+54-11) 4343-0900 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
INDACATEROL 110 mcg - GLICOPIRRONIO 50 mcg

<b>Excipiente (s)</b>
LACTOSA MONOHIDRATO 24,757 mg POLVO ESTEARATO DE MAGNESIO 0,037 mg POLVO HIPROMELOSA 45,6895 mg CÁPSULA AGUA PURIFICADA 2,695 mg CÁPSULA CARRAGENINA 0,4152 mg CÁPSULA CLORURO DE POTASIO 0,1844 mg CÁPSULA TARTRAZINA (F.D.Y C. YELLOW NRO 5 C.I. (1956) NRO 19140) 0,0156 mg CÁPSULA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 6 CAPSULAS CON POLVO PARA INHALAR

10 CAPSULAS CON POLVO PARA INHALAR

Contenido por envase secundario: 5 BLISTERS CONTENIENDO 6 CAPSULAS CON POLVO PARA INHALAR CADA UNO + 1 INHALADOR

3 BLISTERS CONTENIENDO 10 CAPSULAS CON POLVO PARA INHALAR CADA UNO + 1 INHALADOR

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 0° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR POR DEBAJO DE 25 °C. PROTEGER DE LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Tel: (+54-11) 4340-6800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

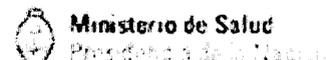
**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caberto 2101  
 (C126AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1103AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA



Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: R03AL04

Acción terapéutica: Agente agonista  $\beta_2$  adrenérgico en combinación con anticolinérgicos.

Vía/s de administración: INHALATORIA (ACCION LOCAL)

Indicaciones: Enstrux™ Breezhaler® está indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento, para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVARTIS PHARMA STEIN AG	SCHAFFHAUSERSTRASSE	STEIN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVARTIS FARMACEUTICA SA	RONDA SANTA MARIA 158, BARBERA DEL VALLES	BARCELONA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)
NOVARTIS PHARMA STEIN AG	SCHAFFHAUSERSTRASSE	STEIN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVARTIS FARMACEUTICA SA	RONDA SANTA MARIA 158, BARBERA DEL VALLES	BARCELONA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

Tel: (+54-11) 4740-0800 <http://www.anmat.gov.ar> República Argentina

**Productos Medicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



NOVARTIS PHARMA STEIN AG	SCHAFFHAUSERSTRASSE	STEIN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)
-----------------------------	---------------------	-------	--------------------------------

**d) Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVARTIS ARGENTINA SA	1355/17	DOMINGO DE ACASSUSO 3780 PISO 2	OLIVOS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

País de origen: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA) - ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de procedencia del producto: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000381-17-2



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel: (+54-11) 4540-0800 <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA