"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 4319

BUENOS AIRES, 25 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009269-12-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ONBRIZE BREEZHALER / INDACATEROL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALACION EN CAPSULAS DURAS 150 µg – 300 µg, aprobada por Certificado Nº 55.709.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 241 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ONBRIZE BREEZHALER / INDACATEROL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALACION EN CAPSULAS DURAS 150 µg – 300 µg, aprobada por Certificado Nº 55.709 y Disposición Nº 4288/10, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 42 a 122.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4288/10 los prospectos autorizados por las fojas 42 a 68 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.709 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-009269-12-4

DISPOSICION Nº 4319

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 4319 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.709 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ONBRIZE BREEZHALER / INDACATEROL,

Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALACION EN CAPSULAS DURAS 150 µg – 300 µg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4288/10.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-021713-09-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 4288/10.-	Prospectos de fs. 42 a 122, corresponde desglosar de fs. 42 a 68.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

55.709 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 25 JUL 2012 ,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-009269-12-4

DISPOSICIÓN Nº

js 4319

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

4319

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

ONBRIZE BREEZHALER®
INDACATEROL

Polvo para inhalación en cápsulas duras
Venta bajo receta — Industria Suiza

FORMULA

Cada cápsula dura de Onbrize Breezhaler® contiene:
Indacaterol ..... 150 µg
(como maleato de indacaterol 194 µg)
Excipientes: lactosa monohidratada 24,806 mg; gelatina 49,00 mg ..... c.s.
La dosis administrada (la emitida por la boquilla del inhalador Onbrize Breezhaler®) es equivalente a 120 µg de indacaterol.

Cada cápsula dura de Onbrize Breezhaler® contiene:
Indacaterol..... 300 µg
(como maleato de indacaterol 389 µg)
Excipientes: lactosa monohidratada 24,611 mg; gelatina 49,00 mg ..... c.s.
La dosis administrada (la emitida por la boquilla del inhalador Onbrize Breezhaler®) es equivalente a 240 µg de indacaterol.

ACCION TERAPEUTICA

Broncodilatador, estimulante β_2-adrenérgico, agonista β_2.

INDICACIONES

Onbrize Breezhaler® es un agonista adrenérgico β_2 de acción prolongada indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento a largo plazo, con una administración diaria, de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

El indacaterol es un agonista adrenérgico β_2 de acción prolongada indicado para la administración una vez al día. Los efectos farmacológicos de los agonistas de los adrenorreceptores β_2, incluido el indacaterol, son atribuibles, al menos en parte, a la estimulación de la adenilato-ciclasa intracelular, la enzima que cataliza la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) en 3',5'-monofosfato de adenosina (AMP) cíclico (monofosfato cíclico). Al aumentar la concentración de AMP cíclico el músculo liso bronquial se relaja. Estudios *in vitro* han demostrado que la actividad agonista del indacaterol en los adrenorreceptores β_2 es más de 24 veces superior a la observada en los β_1 y 20 veces mayor que la registrada en los β_3. Esta selectividad es similar a la del formoterol.

Cuando se inhala, el indacaterol actúa localmente en los pulmones como broncodilatador. El indacaterol es un agonista casi total del adrenorreceptor β_2 humano con una potencia

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

de orden nanomolar. En bronquios humanos aislados, la actividad del indacaterol se inicia rápidamente y es prolongada.

Aunque los β_2 son los adrenorreceptores predominantes en el músculo liso bronquial y los β_1 son los predominantes en el corazón humano, en este órgano existen también receptores β_2 que representan entre el 10 y el 50% del total de los adrenorreceptores. No se conoce con exactitud la función de los adrenorreceptores β_2 en el corazón, pero su presencia plantea la posibilidad de que incluso los agonistas muy selectivos de dichos receptores tengan efectos cardíacos.

Propiedades farmacodinámicas

Efectos farmacodinámicos primarios

Onbrize Breezhaler® mejoró la función pulmonar (valorada a través del volumen espiratorio máximo en el primer segundo, VEF_1) en grado sistemáticamente significativo a lo largo de 24 horas en varios ensayos de farmacodinamia y de eficacia clínicas. Onbrize Breezhaler® comenzaba a actuar rápidamente, en los 5 minutos siguientes a la inhalación, lo que es comparable al efecto del salbutamol, agonista adrenérgico β_2 de acción rápida, y el efecto máximo se daba entre 2 y 4 horas después de la administración. No se observaron indicios de taquifilaxia respecto al efecto broncodilatador tras la administración de dosis repetidas durante un máximo de 52 semanas. El efecto broncodilatador no depende del momento de la administración (por la mañana o por la noche).

Onbrize Breezhaler® reducía tanto la hiperinsuflación dinámica como la de reposo en pacientes con EPOC entre moderada y grave. Comparada con el placebo, la administración de 300 µg una vez al día durante 14 días aumentó en 317 mL la capacidad inspiratoria durante el ejercicio submáximo constante. También se constató un aumento estadísticamente significativo de la capacidad inspiratoria en reposo, la resistencia al esfuerzo y el VEF_1, así como una mejoría significativa de los índices de disnea.

Efectos farmacodinámicos secundarios

Como consecuencia de la activación de adrenorreceptores β sistémicos, se observan los efectos adversos característicos de los agonistas adrenérgicos β_2 inhalados. Los efectos adversos más frecuentes son temblor y calambres de la musculatura estriada, insomnio, taquicardia, descenso del potasio sérico y elevación de la glucosa plasmática.

Efectos sobre la electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de Onbrize Breezhaler® sobre el intervalo QT en un ensayo con doble ciego y comparativo con placebo y fármaco activo (moxifloxacino), en el que se administraron 150 µg, 300 µg o 600 µg de indacaterol una vez al día durante 2 semanas a 404 voluntarios sanos. Se aplicó la corrección de Fridericia a la frecuencia cardíaca para obtener el intervalo QT corregido (QT_cF). La máxima prolongación media de los intervalos QT_cF fue inferior a 5 ms, y el límite superior del intervalo de confianza del 90% estuvo por debajo de 10 ms en todas las comparaciones con el placebo emparejadas en el tiempo. Ello demuestra que no hay razón para prever que, a las dosis terapéuticas recomendadas, el medicamento tenga poder arritmógeno relacionado con la prolongación del intervalo QT. No había pruebas de una relación entre la concentración y ΔQT_c en el intervalo de dosis evaluado.

Monitorización electrocardiográfica en pacientes con EPOC

Se evaluó el efecto de Onbrize Breezhaler® sobre la frecuencia y el ritmo cardíaco utilizando un registro electrocardiográfico continuo de 24 horas (registro Holter) en un

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

subgrupo de 605 pacientes con EPOC participantes en un ensayo de fase III de 26 semanas de duración con doble ciego y comparativo con placebo (ver "Ensayos clínicos"). El registro Holter se llevó a cabo una vez al comienzo del estudio y hasta tres veces durante el período de tratamiento de 26 semanas (en las semanas 2, 12 y 26).

Una comparación de la frecuencia cardíaca media a lo largo de 24 horas no mostró un aumento respecto a la inicial con ninguna de las dos dosis evaluadas: 150 µg una vez al día y 300 µg una vez al día. El análisis horario de la frecuencia cardíaca era similar con ambas dosis al compararlas con el placebo y el tiotropio. El patrón de variación diurna a lo largo de 24 horas se mantuvo y era similar al del placebo.

No se observaron diferencias respecto al placebo o el tiotropio ni en las tasas de fibrilación auricular ni en el tiempo pasado en fibrilación auricular ni en la frecuencia ventricular máxima de la fibrilación auricular.

En las sucesivas visitas del estudio no se observaron patrones claros en las tasas de extrasístoles aisladas, de dobletes o de salvas.

Dado que los datos descriptivos sobre las tasas de extrasístoles ventriculares pueden ser difíciles de interpretar, se analizaron criterios arritmógenos específicos. En este análisis se comparó la presencia de extrasístoles ventriculares al inicio con la variación respecto a éste, estableciendo ciertos parámetros para dicha variación a fin de describir la respuesta arritmógena. El número de pacientes con una respuesta arritmógena documentada fue muy similar con ambas dosis de indacaterol al compararlas con el placebo y el tiotropio.

En conjunto, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la aparición de episodios de arritmia entre los pacientes que recibieron indacaterol y los que recibieron placebo o tiotropio.

Efectos sobre el potasio sérico y la glucosa plasmática

Se evaluaron las variaciones del potasio sérico y la glucosa plasmática en un ensayo clínico de fase III de 26 semanas de duración con doble ciego y comparativo con placebo (ver "Ensayos clínicos"). En la semana 12, transcurrida una hora desde la administración de la dosis, las variaciones medias en comparación con el placebo eran de entre 0,03 y 0,05 mmol/L para el potasio sérico y de entre 0,25 y 0,31 mmol/L para la glucosa plasmática media.

Farmacocinética

Absorción

La mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración sérica máxima de indacaterol era de 15 minutos aproximadamente tras la inhalación de dosis únicas o repetidas. La exposición sistémica al indacaterol aumentaba al aumentar la dosis (de 150 µg a 600 µg) de manera proporcional a ésta. La biodisponibilidad absoluta del indacaterol tras una dosis inhalada era, en promedio, de entre el 43-45%. La exposición sistémica es consecuencia de una absorción mixta, pulmonar e intestinal.

Las concentraciones séricas de indacaterol aumentaron con la administración repetida de una dosis al día. El estado de equilibrio se alcanzaba al cabo de 12 a 15 días. La media de la razón de acumulación del indacaterol, es decir, el ABC a lo largo del intervalo de administración de 24 horas del día 14 0 del día 15 comparado con el del día 1, se encontraba comprendida entre 2,9 y 3,8 para dosis de entre 75 µg y 600 µg inhaladas una vez al día.

Distribución

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elisa Orusa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Tras la infusión intravenosa, el volumen de distribución (V_d) del indacaterol era de 2361 L a 2557 L, lo que indica una distribución muy amplia. La unión *in vitro* a proteínas séricas y plasmáticas humanas estaba comprendida entre el 94,1 y el 95,3% y entre el 95,1 y el 96,2%, respectivamente.

Biotransformación/Metabolismo

Tras la administración oral de indacaterol radiomarcado en un estudio de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) en el ser humano, el indacaterol inalterado era el principal componente en el suero, y representaba aproximadamente una tercera parte de toda el ABC de 24 horas relacionada 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 del indacaterol y productos resultantes de la C-desalquilación y la N-desalquilación.

Estudios *in vitro* indicaron que la UGT1A1 es la única isoenzima de la UGT que cataliza la conjugación del indacaterol a O-glucurónido fenólico. Se hallaron metabolitos oxidativos en incubaciones con CYP1A1, CYP2D6 y CYP3A4 recombinantes. Se concluyó que CYP3A4 es la principal isoenzima responsable de la hidroxilación del indacaterol. Estudios *in vitro* indicaron, asimismo, que el indacaterol es un sustrato de baja afinidad de la bomba P-gp (glucoproteína P) de flujo de salida.

Eliminación

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 del indacaterol estaba comprendida, en promedio, entre 0,46 y 1,20 L/h. Comparada con la depuración sérica del indacaterol, de 18,8 L/h a 23,3 L/h, es evidente que la depuración renal desempeña un papel menor (aproximadamente entre el 2 y el 6% de la depuración sistémica) en la eliminación del indacaterol disponible sistémicamente.

En un estudio de ADME (Absorción / Distribución / Metabolismo / Excreción) en el ser humano en el que se administró indacaterol por vía oral, predominó la excreción fecal sobre la urinaria. El indacaterol se excretaba 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 vida media terminal media comprendida entre 45,5 y 126 horas. La vida media efectiva, calculada a partir de la acumulación de indacaterol tras dosis repetidas, estaba comprendida entre 40 y 56 horas, lo que es coherente con los aproximadamente 12 a 15 días que se tarda en alcanzar el estado de equilibrio.

Poblaciones especiales

Un análisis poblacional del efecto de la edad, el sexo y el peso sobre la exposición sistémica en pacientes con EPOC tras la inhalación mostró que puede utilizarse Onbrize Breezhaler® de manera segura en pacientes de cualquier edad y peso, y con independencia del sexo. No indicó ninguna diferencia entre subgrupos étnicos en esta población. Se dispone de escasa experiencia de tratamiento de personas de raza negra.

Se estudió la farmacocinética del indacaterol en dos genotipos distintos de UGT1A1: el genotipo plenamente funcional [$(TA)_6$, $(TA)_6$] y el genotipo de baja actividad [$(TA)_7$,

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

$(TA)_7$] (asociado al síndrome de Gilbert). El estudio mostró que el ABC y la $C_{máx}$ de estado de equilibrio del indacaterol eran 1,2 veces mayores en el genotipo [$(TA)_7$, $(TA)_7$], lo que indica que esta variación genotípica de la UGT1A1 afecta en grado insignificante a la exposición sistémica al indacaterol.

Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada no mostraron modificaciones significativas de la $C_{máx}$ o el ABC del indacaterol, ni la unión a proteínas difirió entre dichos pacientes y los controles sanos. No se llevaron a cabo estudios en sujetos con insuficiencia hepática grave.

Debido a la muy escasa contribución de la vía renal a la eliminación total del organismo, no se llevaron a cabo estudios en pacientes con insuficiencia renal.

Ensayos clínicos

El programa de desarrollo clínico de fase III de Onbrize Breezhaler® consistió en 16 estudios clave y en él participaron 9000 pacientes de por lo menos 40 años de edad con diagnóstico clínico de EPOC entre moderada y grave, antecedentes de tabaquismo de al menos 20 años-cajetilla, un VEF_1 tras broncodilatación inferior al 80% e igual o superior al 30% del valor normal previsto, y un cociente VEF_1: CVF tras broncodilatación inferior al 70%.

En estos estudios, el indacaterol, administrado una vez al día en dosis de 150 ó 300 µg, mejoró significativamente la función pulmonar (valorada a través del volumen espiratorio máximo en el primer segundo, VEF_1) a lo largo de 24 horas. En el criterio de valoración principal de la semana 12 (VEF_1 mínimo en 24 horas), la dosis de 150 µg produjo un aumento de entre 0,13 y 0,18 litros en comparación con el placebo (p<0,001) y un incremento de 0,06 litros en comparación con la dosis de 50 µg de salmeterol administrada dos veces al día (p<0,001). La dosis de 300 µg produjo un aumento de entre 0,17 y 0,18 litros en comparación con el placebo (p<0,001) y un aumento de 0,1 litros en comparación con la dosis de12 µg de formoterol administrada dos veces al día (p<0,001). Ambas dosis produjeron un incremento de entre 0,04 y 0,05 litros en comparación con la dosis de 18 µg de tiotropio administrada una vez al día sin ciego (150 µg, p=0,004; 300 µg, p=0,01).

El indacaterol, administrado una vez al día todos los días a la misma hora, por la mañana o por la noche, ejerce un efecto rápido en 5 minutos similar al del salbutamol (200 µg) y significativamente más rápido, desde el punto de vista estadístico, que el de la asociación de salmeterol y fluticasona (50/500 µg), con mejorías máximas medias del VEF_1, con respecto al inicio, de 0,25 a 0,33 litros en el estado estacionario que tiene lugar entre 2 y 4 horas después de la dosis. El efecto broncodilatador de Onbrize Breezhaler® en 24 horas se mantuvo a lo largo de un año sin indicios de pérdida de eficacia (taquifilaxia) con respecto a la primera dosis.

En un ensayo clínico de 26 semanas comparativo con placebo y con fármaco activo (tiotropio sin ciego), en el que participaron 2059 pacientes, la mejoría media del VEF_1 a los 5 minutos respecto al valor inicial fue de 0,12 L y 0,13 L para las dosis de Onbrize Breezhaler® de 150 µg y 300 µg una vez al día, respectivamente, y la media de la mejoría máxima respecto al valor inicial después de la primera dosis (día 1) fue de 0,19 L y 0,24 L, respectivamente, y aumentó a 0,23 L y 0,26 L, respectivamente, cuando se alcanzó el estado de equilibrio farmacodinámico (día 14). En el momento de determinar la variable de valoración principal (semana 12), tanto el grupo que recibió Onbrize Breezhaler® 150 µg una vez al día como el que recibió 300 µg una vez al día mostraron un VEF_1 mínimo significativamente más elevado que el grupo del placebo (0,18 L en ambos, p<0,001) y el del tiotropio (0,05 L, p=0,004 y 0,04 L, p=0,01, respectivamente).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

En este estudio se llevaron a cabo espirometrías seriadas en un subgrupo de pacientes durante 12 horas diurnas de un día. En la figura 1 se muestran los valores del VEF_1 a lo largo de 12 horas en el día 1 y los valores mínimos del VEF_1 en el día 2; en la figura 2 se muestran estas mismas variables, correspondientes a los días 182 y 183, respectivamente. La mejoría de la función pulmonar se mantuvo durante 24 horas después de la primera dosis y persistió a lo largo del periodo de tratamiento de 26 semanas sin indicios de tolerancia.

Figura 1 **Media de los mínimos cuadrados de las determinaciones seriadas del VEF_1 (FEV_1) durante 12 h el día 1 y VEF_1 mínimo el día 2 (subpoblación IT en la que se realizaron espirometrías seriadas durante 12 horas)**

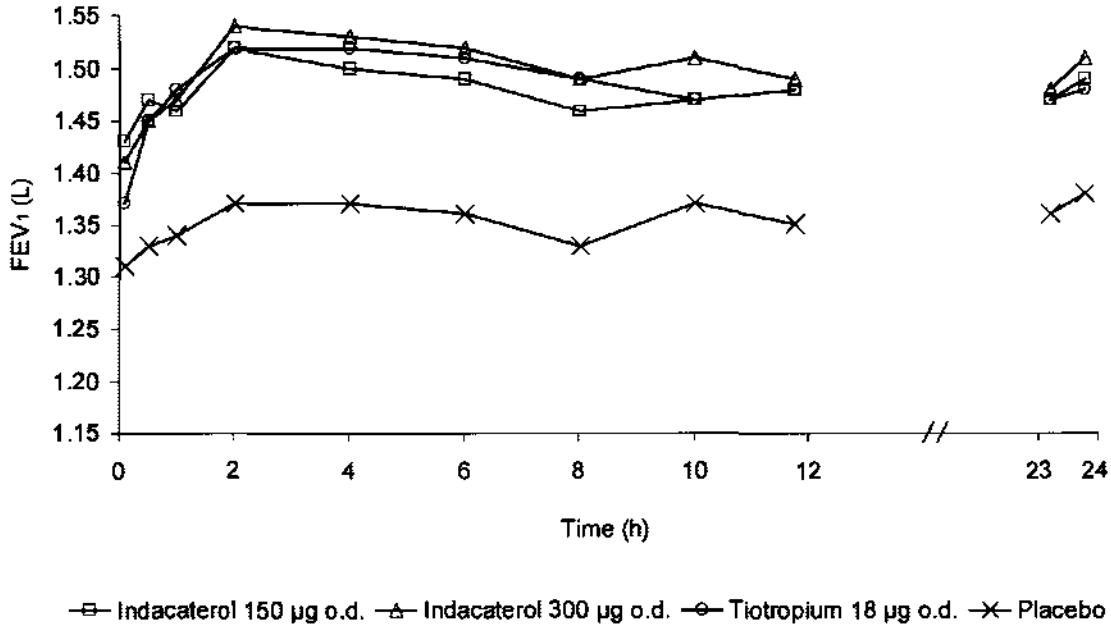
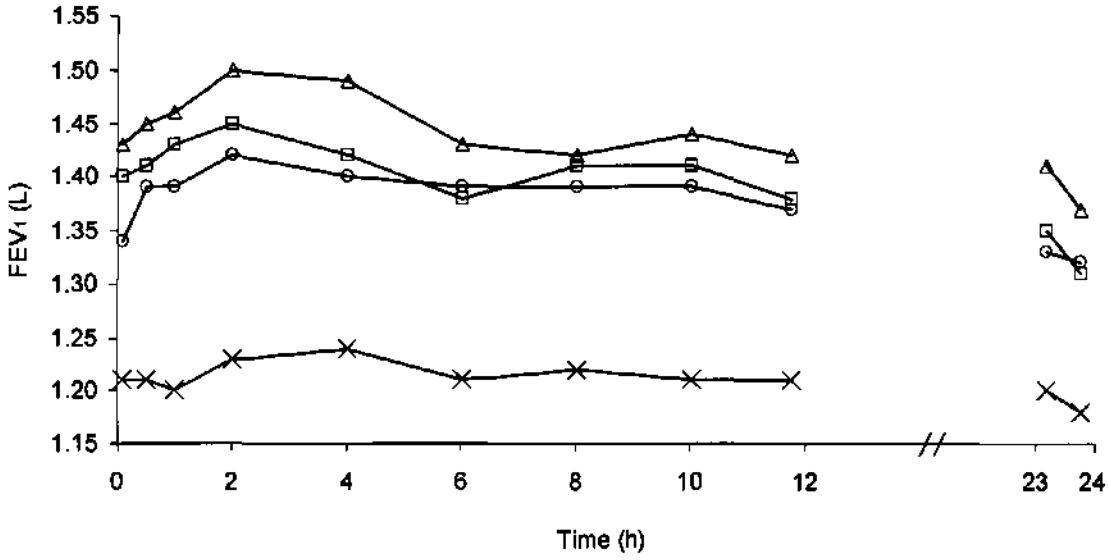


Figura 2 **Media de los mínimos cuadrados de las determinaciones seriadas del VEF_1 (FEV_1) durante 12 h el día 182 y VEF_1 mínimo el día 183 (subpoblación IT en la que se realizaron espirometrías seriadas durante 12 horas)**

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elisa Crosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



—□— Indacaterol 150 µg o.d. —△— Indacaterol 300 µg o.d. —○— Tiotropium 18 µg o.d. —×— Placebo

En una prolongación de este estudio, de 26 semanas de duración, comparativa con placebo y en la que se obtuvieron datos de seguridad en 414 pacientes, la eficacia no fue el criterio de valoración principal; no obstante, en el criterio de valoración secundario (semana 52) de VEF_1 mínimo, el tratamiento con cualquiera de las pautas de Onbrize Breezhaler® (150 ó 300 µg) una vez al día produjo una cifra de VEF_1 mínimo significativamente mayor comparada con la del placebo (0,17 L, $p<0,001$ y 0,18 L, $p<0,001$, respectivamente).

Los resultados de un ensayo clínico de 12 semanas comparativo con placebo, llevado a cabo en 416 pacientes y en el que se evaluó la dosis de 150 µg una vez al día, fueron similares a los obtenidos con la misma dosis en el estudio de 26 semanas. La media de la mejoría máxima del VEF_1 respecto al valor inicial fue de 0,23 L después de 1 día de tratamiento una vez al día. En el momento de determinar la variable de valoración principal (semana 12), los pacientes tratados con Onbrize Breezhaler® 150 µg una vez al día mostraban un VEF_1 mínimo significativamente más elevado que los del grupo del placebo (0,13 L, $p<0,001$).

En un ensayo de 26 semanas comparativo con placebo y tratamiento activo (salmeterol con ciego) efectuado en 1002 pacientes y en el que se evaluó la dosis de 150 µg de Onbrize Breezhaler® administrada una vez al día, la mejoría media en el VEF_1 al cabo de cinco minutos con respecto al inicio fue de 0,11 litros, observándose una mejoría máxima de 0,25 L con respecto al inicio después de la primera dosis (día 1). En el criterio de valoración principal (semana 12), el tratamiento con la dosis de 150 µg de Onbrize Breezhaler® administrada una vez al día produjo una cifra de VEF_1 mínima significativamente mayor que la del placebo (0,17 L, $p<0,001$) o el salmeterol (0,06 L, $p<0,001$).

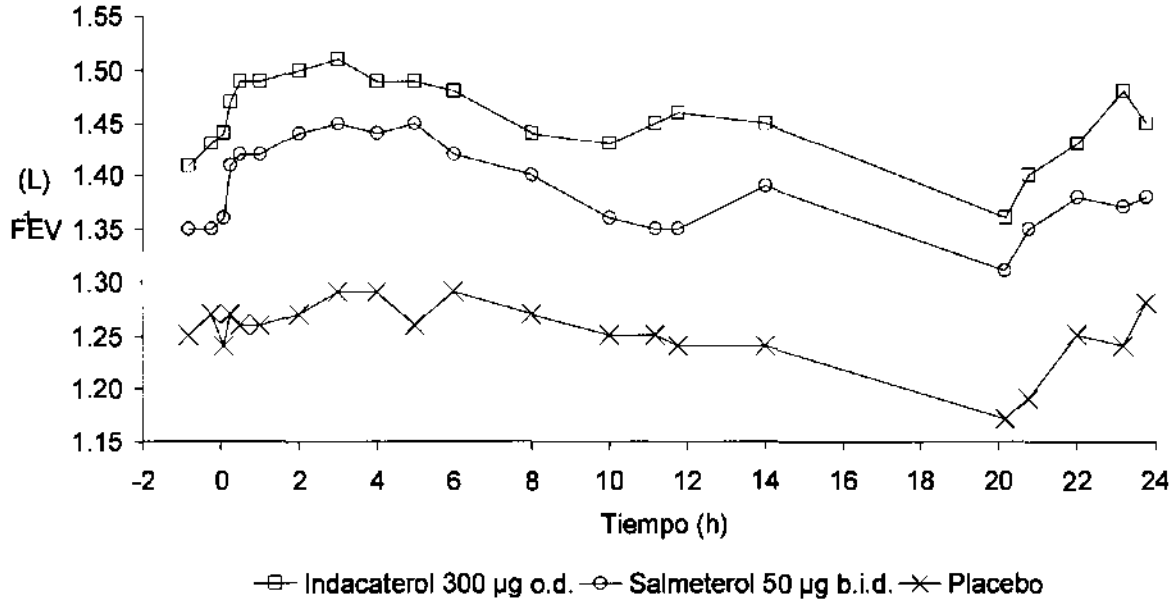
En un ensayo clínico de 52 semanas comparativo con placebo y fármaco activo (formoterol), llevado a cabo en 1732 pacientes y en el que se evaluaron la dosis de Onbrize Breezhaler® de 300 µg una vez al día y una dosis más alta, la media de la mejoría del VEF_1 a los 5 minutos, respecto al valor inicial, era de 0,14 L, con una mejoría máxima de 0,20 L respecto al valor inicial después de la primera dosis (día 1). En el momento de determinar la variable de valoración principal (semana 12), los pacientes tratados con Onbrize Breezhaler® 300 µg una vez al día mostraban un VEF_1 mínimo significativamente

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios

más elevado que los del grupo del placebo (0,17 L, $p<0,001$) y del formoterol (0,1 L, $p<0,001$). Esta mejoría de la función pulmonar se mantuvo durante las 52 semanas del período de tratamiento sin indicios de pérdida de eficacia. Onbrize Breezhaler® se mostró superior al formoterol respecto al VEF_1 mínimo en todas las visitas.

En un ensayo clínico con diseño cruzado, de 2 semanas de duración y comparativo con placebo y fármaco activo (salmeterol sin ciego), se llevaron a cabo espirometrías seriadas durante 24 horas en 68 pacientes. Los valores de dichas espirometrías se muestran en la figura 3. Después de 14 días de tratamiento una vez al día, la mejoría de la función pulmonar comparada con la obtenida con el placebo se mantenía durante 24 horas y, además, el VEF_1 mínimo era significativamente más elevado que el registrado con el salmeterol (0,09 L, $p=0,011$). Se obtuvieron resultados similares en las espirometrías seriadas llevadas a cabo durante 24 horas en un subgrupo de pacientes (n=236) del ensayo de 26 semanas al término de éste. Ambos estudios confirman que, comparado con el placebo, Onbrize Breezhaler® administrado una vez al día mejora el VEF_1 y mantiene la broncodilatación durante todo el intervalo de administración de 24 horas.

Figura 3 Medias de mínimos cuadrados de las determinaciones seriadas del VEF_1 (L) (FEV_1) a lo largo de 24 horas después de 14 días de tratamiento (Población IT modificada)



En los estudios de administración prolongada de 12, 26 y 52 semanas de duración se registraron los siguientes efectos sobre la salud de los pacientes:

Ya en la primera evaluación del estudio de 26 semanas (día 29) Onbrize Breezhaler® había mejorado significativamente la disnea en comparación con los valores iniciales (evaluación basada en el Índice de Transición de la Disnea, ITD), y la mejoría se mantuvo durante las 26 semanas en los grupos que recibieron 150 µg y 300 µg una vez al día en comparación con el placebo. Onbrize Breezhaler® 300 µg una vez al día también se mostró estadísticamente superior al tiotropio sin ciego en todas las evaluaciones ($p\leq0,01$). La proporción de pacientes que lograron una cifra igual o superior a 1,0 (correspondiente a una diferencia clínicamente importante) en la puntuación focal del ITD era significativamente mayor en el grupo del indacaterol que en el del placebo en las 4 evaluaciones ($p\leq0,001$). A las 26 semanas, las proporciones eran del 62,4% y el 70,8% con Onbrize Breezhaler® 150 µg una vez al día y 300 µg una vez al día, respectivamente,

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

frente al 57,3% y el 46,6% con el tiotropio y con el placebo, respectivamente. En el ensayo de 26 semanas comparativo con placebo y tratamiento activo (salmeterol con ciego), la dosis de 150 µg de Onbrize Breezhaler® administrada una vez al día también produjo una mejoría significativa de la disnea en el período de tratamiento de 26 semanas. La proporción de pacientes que lograron una puntuación focal del ITD ≥1,0 (que corresponde a una diferencia clínicamente importante) fue significativamente mayor en el grupo del indacaterol en los cuatro días de evaluación (días 29, 57, 84 y 182) que en el del placebo ($p \leq 0{,}005$).

En dicho estudio, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre cualquiera de los tratamientos activos y el placebo en lo que concierne a la variación, con respecto al inicio, del número medio de inhalaciones nocturnas, diurnas o diarias de la medicación de rescate en la totalidad de intervalos de cuatro semanas del período terapéutico de 26 semanas. Los pacientes tratados con Onbrize Breezhaler® necesitaron un número inferior de inhalaciones diarias, diurnas y nocturnas de la medicación de rescate que los del grupo del salmeterol en ciertos intervalos de cuatro semanas, si bien ninguna de las diferencias entre los tratamientos activos resultó estadísticamente significativa. En el estudio de 52 semanas se observó una reducción estadísticamente significativa del número de inhalaciones de agonistas adrenérgicos β_2 de acción corta como tratamiento de rescate en el grupo de Onbrize Breezhaler® 300 µg una vez al día en comparación con el del formoterol y el del placebo (1,69, 1,35 y 0,02 inhalaciones menos, respectivamente). Asimismo, en el estudio de 26 semanas se observaron reducciones estadísticamente significativas del uso de tratamiento de rescate en los grupos de Onbrize Breezhaler® 150 µg una vez al día y 300 µg una vez al día en comparación con el grupo del tiotropio sin ciego y el del placebo (1,45 y 1,56 frente a 0,99 y 0,39 inhalaciones menos, respectivamente). En el estudio de 12 semanas (en el que no hubo comparación con fármaco activo) se observó un patrón similar con Onbrize Breezhaler® 150 µg una vez al día.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Tecnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Los pacientes tratados con Onbrize Breezhaler® 150 µg y 300 µg una vez al día tenían un riesgo de agravamiento de la EPOC numéricamente inferior al de los tratados con placebo en los ensayos de tratamiento prolongado de 12, 26 y 52 semanas de duración. En comparación con el grupo del placebo, el tiempo transcurrido hasta el primer empeoramiento de la EPOC fue significativamente más largo en el grupo que recibió 150 µg una vez al día en el estudio de 26 semanas y en el que recibió 300 µg una vez al día en el estudio de 52 semanas (p=0,019 y p=0,03, respectivamente). Los análisis globales indicaron que los pacientes tratados con Onbrize Breezhaler® en dosis de 150 ó 300 µg una vez al día eran estadísticamente menos propensos a padecer agravamientos de la EPOC que los del grupo del placebo en ambas poblaciones de los meses 6 y 12 agrupadas. El tiempo transcurrido hasta el primer agravamiento de la EPOC fue, en comparación con el placebo, significativamente mayor en la población de 6 meses tratada con dosis de 150 ó 300 µg una vez al día (p=0,005 y p=0,006, respectivamente) y en la población de 12 meses tratada con dosis de 300 µg una vez al día (p=0,022). El análisis global de la eficacia a lo largo de 6 y 12 meses de tratamiento demostró que el porcentaje de agravamientos de la EPOC era significativamente menor desde el punto de vista estadístico que el obtenido con el placebo. Las comparaciones de los tratamientos con el placebo a lo largo de 6 meses indicaron un cociente de porcentajes igual a 0,70 (IC del 95% [0,53; 0,94]; valor de p= 0,014) y 0,74 (IC del 95% [0,57; 0,96]; valor de p= 0,024) con Onbrize Breezhaler® 150 µg y 300 µg, respectivamente. A lo largo de 12 meses dicho cociente fue de 0,78 (IC del 95% [0,62; 0,98]; valor de p= 0,034) con el tratamiento con 300 µg una vez al día.

Onbrize Breezhaler® también mejoró significativamente la calidad de vida relacionada con la salud (evaluada mediante el Cuestionario Respiratorio del Hospital Saint George, CRHSG) en los ensayos de tratamiento prolongado de 12, 26 y 52 semanas de duración. Tanto con la dosis de 150 µg una vez al día como con la de 300 µg una vez al día se registró una reducción (mejoría) significativa de la puntuación total media del CRHSG y de todas las puntuaciones parciales, en comparación con el placebo: en el estudio de 12 semanas se observó una mejoría que superaba la diferencia mínima clínicamente significativa de 4 unidades respecto al placebo a las 8 y las 12 semanas, y en el estudio de 52 semanas se registró dicha diferencia con el tratamiento de 300 µg una vez al día a las 8, 24, 44 y 52 semanas. En el estudio de 26 semanas, los pacientes tratados con 150 µg una vez al día mostraron una puntuación total media del SGRQ significativamente más baja que con el tiotropio ($p \leq 0,05$) y al final de la prolongación del estudio, de 26 semanas de duración y comparativa con placebo para obtener datos de seguridad, la variación media de la puntuación total del SGRQ fue una disminución (mejoría) de 3,2 unidades con Onbrize Breezhaler® 150 µg frente al placebo tras 52 semanas de tratamiento. En el otro estudio de 26 semanas, el tratamiento con ambos Onbrize Breezhaler® 150 µg y salmeterol produjo una puntuación total media del SGRQ significativamente menor (mejor) que la del placebo, con diferencias medias de 6,3 unidades (p<0,001) y 4,2 unidades (p<0,001), respectivamente, que excedían la diferencia mínima clínicamente importante de 4 unidades al cabo de 12 semanas y que, por consiguiente, también revistieron interés clínico. Onbrize Breezhaler® fue asimismo estadísticamente superior al salmeterol en 2,1 unidades (p=0,033).

Comparado con el placebo, el tratamiento con Onbrize Breezhaler® 150 µg y 300 µg una vez al día durante 26 semanas incrementó significativamente el porcentaje de días sin síntomas diurnos (p<0,02) y el porcentaje de días en los que los pacientes pudieron llevar a cabo sus actividades diarias habituales (p<0,001).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Datos sobre toxicidad preclínica

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales sobre toxicidad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, potencial cancerígeno y toxicidad en la reproducción. En los estudios de toxicidad en perros, los efectos del indacaterol se localizaban principalmente en el sistema cardiovascular y consistían en taquicardia, arritmias y lesiones miocárdicas. Son efectos farmacológicos conocidos y podrían explicarse por las propiedades agonistas adrenérgicas β_2 del indacaterol. Otros efectos de interés observados en los estudios de toxicidad de dosis repetidas consistieron en una leve irritación de las vías respiratorias altas en ratas, manifestada por rinitis y alteraciones del epitelio de las fosas nasales y la laringe. Todos estos efectos se observaron únicamente con exposiciones consideradas lo bastante superiores a la exposición humana máxima como para indicar que guardan escasa relación con el uso clínico.

Sólo pudieron registrarse efectos adversos sobre la fertilidad, el embarazo, el desarrollo embriofetal o el desarrollo prenatal y posnatal con dosis más de 195 veces superiores a la dosis diaria máxima inhalatoria recomendada en el ser humano, de 300 µg (en mg/m^2). Los efectos, en concreto un aumento de la incidencia de una variación esquelética, se observaron en conejos. El indacaterol no era teratógeno en ratas ni en conejos tras la administración subcutánea. Los estudios sobre genotoxicidad no pusieron de manifiesto ningún poder mutágeno ni clastógeno. Se evaluó el poder cancerígeno del indacaterol en un estudio de 2 años en ratas a las que se les administró por inhalación y un estudio de 26 semanas en ratones transgénicos a los que se les administró por vía oral. En ratas, el tratamiento administrado durante toda la vida aumentó la incidencia de leiomiomas ováricos benignos y de hiperplasia focal del músculo liso ovárico en hembras con dosis unas 68 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano, de 300 µg una vez al día (en mg/m^2). También se ha observado un aumento de la incidencia de leiomiomas en el aparato genital de ratas hembras con otros medicamentos agonistas adrenérgicos β_2. Un estudio de 26 semanas en ratones hemicigóticos CB6F1/Tg-rasH2 que recibieron indacaterol oral (por sonda nasogástrica) no mostró ningún indicio de poder tumorígeno con dosis alrededor de 9800 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano, de 300 µg una vez al día (en mg/m^2).

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Adultos

La posología recomendada para Onbrize Breezhaler® consiste en la inhalación una vez al día del contenido de una cápsula de Onbrize Breezhaler® de 150 µg utilizando el inhalador Onbrize Breezhaler®. La dosis sólo debe aumentarse por prescripción facultativa.

Se ha constatado que la inhalación una vez al día del contenido de una cápsula de Onbrize Breezhaler® de 300 µg utilizando el inhalador Onbrize Breezhaler® ofrece beneficios clínicos adicionales en algunos pacientes, por ejemplo, con respecto a la disnea, particularmente en los pacientes EPOC severa. La dosis máxima es de 300 µg una vez al día.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elisa Olosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Posología en poblaciones especiales

No es preciso ajustar la dosis en pacientes geriátricos, pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, o pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de datos sobre sujetos con insuficiencia hepática grave (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES").

No debe utilizarse Onbrize Breezhaler® en pacientes menores de 18 años.

Modo de administración

Las cápsulas de Onbrize Breezhaler® sólo deben administrarse por vía inhalatoria bucal y utilizando exclusivamente el inhalador Onbrize Breezhaler®. Las cápsulas de Onbrize Breezhaler® no deben ingerirse.

Onbrize Breezhaler® debe administrarse todos los días a la misma hora. En caso de olvido de una dosis se debe tomar la dosis siguiente en el horario habitual del próximo día.

Las cápsulas de Onbrize Breezhaler® deben conservarse siempre en el blister y extraerse INMEDIATAMENTE ANTES DE USARLAS.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a la lactosa o a alguno de los otros excipientes.

ADVERTENCIAS

Asma

Onbrize Breezhaler® no debe utilizarse en el asma porque no se dispone de datos sobre resultados a largo plazo de su uso en pacientes asmáticos.

Hipersensibilidad

Tras la administración de Onbrize Breezhaler® se han notificado reacciones inmediatas de hipersensibilidad. Ante la aparición de signos indicativos de una reacción alérgica (a saber, dificultad para respirar o deglutir, hinchazón de la lengua, los labios y el rostro, urticaria o exantema) se debe retirar de inmediato el tratamiento con Onbrize Breezhaler® e instituir un tratamiento alternativo.

Broncoespasmo paradójico

Como ocurre con otros tratamientos inhalatorios, la administración de Onbrize Breezhaler® puede causar un broncoespasmo paradójico potencialmente mortal. En caso de producirse, deberá interrumpirse de inmediato la administración de Onbrize Breezhaler® y se instaurará un tratamiento alternativo.

Empeoramiento de la enfermedad

Onbrize Breezhaler® no está indicado para el tratamiento inicial de episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate. Si la EPOC empeora durante el tratamiento con Onbrize Breezhaler® es preciso volver a estudiar al paciente y reconsiderar el tratamiento de la enfermedad. No es adecuado aumentar la dosis diaria de Onbrize Breezhaler® por encima de la dosis máxima.

Efectos sistémicos

Aunque no suelen observarse efectos clínicamente significativos sobre el aparato cardiovascular después de administrar Onbrize Breezhaler® en las dosis recomendadas, como ocurre con otros agonistas adrenérgicos β_2, el indacaterol debe utilizarse con cautela en pacientes con trastornos cardiovasculares (enfermedad de la arteria coronaria,

Novartis Argentina S.A.
Farm. Lisa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión), con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, o excesivamente sensibles a los agonistas adrenérgicos β_2.

Al igual que sucede con otros adrenérgicos β_2, Onbrize Breezhaler® no debe utilizarse con mayor frecuencia ni en dosis superiores a las recomendadas.

Onbrize Breezhaler® no debe coadministrarse con otros agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada ni con medicamentos que contienen dichos agonistas.

Efectos cardiovasculares

Al igual que otros agonistas adrenérgicos β_2, el indacaterol puede tener efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, objetivables por el aumento de la frecuencia del pulso, la tensión arterial o los síntomas. Si aparecen estos efectos, puede que haya que suspender el tratamiento. Se ha observado, asimismo, que los agonistas adrenérgicos β inducen alteraciones del ECG, como aplanamiento de la onda T y depresión del segmento ST, si bien se desconoce la trascendencia clínica de estas observaciones.

En los ensayos clínicos en los que Onbrize Breezhaler® se administró a las dosis terapéuticas recomendadas no se han observado efectos clínicamente importantes en la prolongación del intervalo QTc (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES").

Hipopotasemia

En algunos pacientes, los agonistas adrenérgicos β_2 pueden inducir una hipopotasemia importante, capaz de provocar efectos adversos cardiovasculares. El descenso del potasio sérico suele ser transitorio y no requiere administrar suplementos. En pacientes con EPOC grave, la hipoxia y el tratamiento concomitante pueden intensificar la hipopotasemia (ver "Interacciones"), lo que puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas.

Hiperglucemia

La inhalación de dosis elevadas de agonistas adrenérgicos β_2 puede acrecentar la concentración plasmática de glucosa. Al iniciar un tratamiento con Onbrize Breezhaler®, dicha concentración debe vigilarse más estrechamente en los pacientes diabéticos.

En los ensayos clínicos, las variaciones clínicamente significativas de la glucemia fueron por lo general entre un 1 y un 2% más frecuentes con Onbrize Breezhaler® (administrado en las dosis recomendadas) que con el placebo. Onbrize Breezhaler® no ha sido estudiado en pacientes con diabetes mellitus insuficientemente controlada.

PRECAUCIONES

Interacciones

Fármacos que prolongan el intervalo QTc

Al igual que otros agonistas adrenérgicos β_2, Onbrize Breezhaler® debe administrarse con precaución en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminooxidasa, antidepresivos tricíclicos o cualquier otro medicamento que prolongue el intervalo QT, ya que los efectos de estos fármacos sobre dicho intervalo pueden potenciarse. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT pueden elevar el riesgo de arritmia ventricular (ver "ADVERTENCIAS").

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Tecnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Simpaticomiméticos

La administración concurrente de otros simpaticomiméticos (solos o como integrantes de una politerapia) puede potenciar los efectos adversos de Onbrize Breezhaler® (ver "ADVERTENCIAS").

Hipopotasemia

La coadministración de derivados metilxantínicos, corticoides o diuréticos no ahorradores de potasio puede intensificar el posible efecto hipopotasemiante de los agonistas adrenérgicos β_2 (ver "ADVERTENCIAS").

Betabloqueantes

Los betabloqueantes pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas adrenérgicos β_2. Por ello, no debe administrarse Onbrize Breezhaler® junto con betabloqueantes (incluidos los colirios), a menos que su uso esté claramente justificado. Cuando sean necesarios, se optará preferentemente por betabloqueantes cardioselectivos, aunque deben administrarse con precaución.

Interacciones farmacológicas asociadas al metabolismo y a transportadores

La inhibición de los principales responsables de la depuración del indacaterol, CYP3A4 y P-gp, no afecta a la seguridad de las dosis terapéuticas de Onbrize Breezhaler®. Se llevaron a cabo estudios de interacción farmacológica utilizando inhibidores potentes y específicos de CYP3A4 y P-gp (es decir, ketoconazol, eritromicina, verapamilo y ritonavir [43]). Con el uso del verapamilo como inhibidor prototípico de P-gp, el ABC se multiplicó por 1,4-2 y la $C_{máx}$ por 1,5. La coadministración de eritromicina y Onbrize Breezhaler® multiplicó el ABC por 1,4-1,6 y la $C_{máx}$ por 1,2. La inhibición conjunta de P-gp y CYP3A4 por el ketoconazol, inhibidor doble muy potente, multiplicó el ABC por 2 y la $C_{máx}$ por 1,4. El tratamiento simultáneo con ritonavir, otro inhibidor doble del CYP3A4 y la P-gp, aumentó entre 1,6 y 1,8 veces el ABC, pero no afectó a la $C_{máx}$. Considerados en conjunto, los datos indican que la depuración sistémica está influida por la modulación de la actividad de P-gp y de CYP3A4, y que la duplicación del ABC causada por el potente inhibidor doble ketoconazol refleja el impacto de la máxima inhibición conjunta. Dados los antecedentes de seguridad del tratamiento con Onbrize Breezhaler® en ensayos clínicos de hasta un año de duración con dosis entre dos y cuatro veces superiores a las terapéuticas recomendadas, la magnitud de los aumentos de la exposición como consecuencia de interacciones farmacológicas no plantea problemas de seguridad.

No se han observado interacciones farmacológicas entre Onbrize Breezhaler® y medicamentos coadministrados. Estudios *in vitro* han indicado que la capacidad del indacaterol de causar interacciones metabólicas con medicamentos es insignificante en los niveles de exposición sistémica que se alcanzan en la práctica clínica.

Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre exposición de pacientes con EPOC embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad para la reproducción asociada a una mayor incidencia de una variación esquelética en conejos (ver "Datos sobre seguridad preclínica"). No se conoce el posible riesgo para el ser humano. Dado que no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, sólo debe utilizarse el indacaterol durante el embarazo si el beneficio previsto justifica el posible riesgo para el feto.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Parto

Como otros agonistas adrenérgicos β_2, Onbrize Breezhaler® puede inhibir el trabajo de parto debido a su efecto relajante sobre el músculo liso uterino.

Lactancia

No se sabe si el indacaterol se excreta en la leche materna humana. Se ha detectado el fármaco en la leche de ratas lactantes. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche materna humana, como ocurre con otros agonistas adrenérgicos β_2 inhalados, sólo debe plantearse el uso de Onbrize Breezhaler® en mujeres que estén amamantando si el beneficio previsto para éstas es mayor que cualquier posible riesgo para los lactantes.

Fecundidad

Los estudios sobre función reproductiva y otros datos obtenidos en animales no pusieron de manifiesto ningún problema real o potencial de fecundidad ni en machos ni en hembras.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Los antecedentes de seguridad de Onbrize Breezhaler® incluyen la exposición durante un máximo de un año a dosis entre dos y cuatro veces superiores a las dosis terapéuticas recomendadas.

Las reacciones adversas más frecuentes con las dosis recomendadas consistieron en rinofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, tos, cefalea y espasmos musculares. La gran mayoría fueron de grado leve o moderado y se volvieron menos frecuentes en el curso del tratamiento.

Con las dosis recomendadas, el conjunto de las reacciones adversas a Onbrize Breezhaler® en pacientes con EPOC pone de manifiesto unos efectos sistémicos de la estimulación adrenérgica β_2 carentes de trascendencia clínica. La variación media de la frecuencia cardíaca era inferior a un latido por minuto, y la taquicardia era infrecuente y se notificó con una frecuencia similar a la registrada con el placebo. No se detectaron prolongaciones significativas del intervalo QT_cF en comparación con el placebo. La frecuencia de intervalos QT_cF apreciablemente prolongados [es decir, >450 ms (hombres) y >470 ms (mujeres)] y las notificaciones de hipopotasemia fueron similares a las registradas con placebo. La media de las variaciones máximas de la glucemia era similar con Onbrize Breezhaler® y con placebo.

Descripción de la población

El programa de desarrollo clínico de fase III de Onbrize Breezhaler® constó de 16 estudios clave y en él participaron 9000 pacientes con diagnóstico clínico de EPOC entre moderada y grave. Se agruparon los datos de seguridad farmacológica de 11 de dichos estudios, en los que el tratamiento duró 12 semanas como mínimo, correspondientes a 4746 pacientes expuestos a dosis de indacaterol de hasta 600 µg una vez al día, de los que 2611 recibían 150 µg una vez al día y 1157 recibían 300 µg una vez al día. Aproximadamente el 41% de los pacientes padecían EPOC grave. La media de edad de los pacientes era de 64 años, el 48% tenían 65 años o más, y la mayoría (80%) eran de raza blanca.

Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas que figuran en la tabla 1 proceden de la mencionada base de datos agrupados de seguridad en la EPOC y se citan según la clasificación de órganos,

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios

aparatos o sistemas del MedDRA y se ordenan por orden decreciente de frecuencia en la pauta diaria de 150 µg de indacaterol. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): *muy frecuente* (≥1/10); *frecuente* (≥1/100, <1/10); *poco frecuente* (≥1/1000, <1/100); *rara* (≥1/10000, <1/1000); *muy rara* (<1/10000), incluidas las notificaciones aisladas.

Tabla 1 Reacciones adversas de la base de datos agrupados de seguridad en la EPOC

Reacciones adversas	Indacaterol 150 µg/24h N= 2611 n (%)	Indacaterol 300 µg/24h N= 1157 n (%)	Placebo N= 2012 n (%)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones				
- Rinofaringitis	167 (6,4)	165 (14,3)	169 (8,4)	*Muy frecuente*
- Infección de las vías respiratorias altas	175 (6,7)	164 (14,2)	206 (10,2)	*Muy frecuente*
- Sinusitis	52 (2,0)	37 (3,2)	42 (2,1)	*Frecuente*
Trastornos del sistema inmune				
- Hipersensibilidad[1]	11 (0,4)	4 (0,4)	7 (0,4)	*Poco frecuente*
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
- Tos	129 (4,9)	95 (8,2)	104 (5,2)	*Frecuente*
- Dolor faringolaríngeo, incluida la irritación de la garganta	50 (1,9)	37 (3,2)	33 (1,6)	*Frecuente*
- Rinorrea	40 (1,5)	37 (3,2)	22 (1,1)	*Frecuente*
- Broncoespasmo paradójico	5 (0,2)	8 (0,7)	13 (0,7)	*Poco frecuente*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
- Prurito/exantema	22 (0,8)	17 (1,5)	19 (0,9)	*Frecuente*
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo				
- Espasmos musculares	46 (1,8)	40 (3,5)	21 (1,0)	*Frecuente*
- Artromialgias	16 (0,6)	26 (2,3)	23 (1,1)	*Frecuente*
- Mialgias	23 (0,9)	8 (0,7)	12 (0,6)	*Poco frecuente*
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración				
- Dolor torácico	33 (1,3)	19 (1,6)	24 (1,2)	*Frecuente*
- Edema periférico	28 (1,1)	16 (1,4)	13 (0,7)	*Frecuente*
Trastornos cardíacos				
- Cardiopatía isquémica*	22 (0,8)	19 (1,6)	8 (0,4)	*Frecuente*
- Palpitaciones	13 (0,5)	14 (1,2)	23 (1,1)	*Frecuente*
- Fibrilación auricular	12 (0,5)	8 (0,7)	11 (0,5)	*Poco frecuente*

Novartis Argentina S.A.
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Reacciones adversas	Indacaterol 150 µg/24h N= 2611 n (%)	Indacaterol 300 µg/24h N= 1157 n (%)	Placebo N= 2012 n (%)	Categoría de frecuencia
- Taquicardia	5 (0,2)	7 (0,6)	8 (0,4)	*Poco frecuente*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
- Diabetes mellitus e hiperglucemia*	18 (0,7)	19 (1,6)	18 (0,9)	*Frecuente*
Trastornos gastrointestinales				
- Xerostomía	9 (1,2)	5 (0,6)	5 (0,4)	*Frecuente*
Trastornos del sistema nervioso				
- Cefaleas	93 (3,6)	43 (3,7)	61 (3,0)	*Frecuente*
- Mareos	37 (1,4)	29 (2,5)	40 (2,0)	*Frecuente*
- Parestesia	9 (0,3)	3 (0,3)	3 (0,2)	*Poco Frecuente*

Las reacciones adversas proceden de la base de datos agrupados de seguridad en la EPOC. La frecuencia de cada una de ellas se basa en el porcentaje de pacientes que padecieron la reacción adversa respectiva en la población con EPOC usada para el análisis de la seguridad. La categoría de frecuencia se basa en la dosis de 150 µg o de 300 µg, la que proporcione el porcentaje más alto. [1] Se han notificado casos de hipersensibilidad asociados al uso de Onbrize Breezhaler® después de la aprobación del producto. Como estos casos fueron notificados de forma espontánea por una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar su frecuencia, ni establecer una relación causal con el uso del medicamento, de modo que su frecuencia se calculó a partir de la experiencia recabada en los ensayos clínicos. Los términos marcados con asterisco (*) son términos de búsqueda estándar en el MedDRA.

Con una dosis más alta no recomendada, es decir, 600 µg una vez al día, las reacciones adversas a Onbrize Breezhaler® eran, en conjunto, similares a las observadas con las dosis recomendadas. Otra reaccione adversa era temblor. La rinofaringitis, los espasmos musculares, las cefaleas y el edema periférico fueron más frecuentes que con las dosis recomendadas.

Algunas reacciones adversas

En ensayos clínicos de fase III, profesionales sanitarios observaron que, en las visitas al consultorio, una media del 17-20% de los pacientes presentaba tos esporádica que solía aparecer en los 15 segundos posteriores a la inhalación y generalmente duraba 5 segundos. En general, esta tos que aparecía tras la inhalación se toleraba bien, y en los estudios en los que se administraron las dosis recomendadas no obligó a ningún paciente a dejar el tratamiento (la tos es un síntoma de EPOC y hasta el 8,2% de los pacientes refirieron tos como acontecimiento adverso). No hay pruebas de que la tos que aparece tras la inhalación se asocie a broncoespasmo, exacerbaciones, empeoramiento de la enfermedad o pérdida de eficacia.

SOBREDOSIFICACION

En pacientes con EPOC, dosis únicas 10 veces superiores a la dosis terapéutica máxima recomendada se asociaron a un aumento moderado de la frecuencia del pulso, la tensión arterial sistólica y el intervalo QT_c.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

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

Está indicado prescribir tratamiento sintomático y complementario. En los casos graves se debe hospitalizar al paciente. Se puede considerar la posibilidad de emplear betabloqueantes cardioselectivos, pero sólo bajo la supervisión de un médico y con suma cautela, ya que los bloqueantes adrenérgicos β pueden provocar broncoespasmo.

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) 4654-6648/4658-7777

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea detenidamente este prospecto en su totalidad antes de empezar a usar este medicamento.

Conserve este prospecto. Puede que necesite leerlo de nuevo.

Si tiene más preguntas, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para usted. No se lo dé a otra persona. Si lo hace, puede perjudicar la salud de esa persona, aunque presente los mismos síntomas que usted.

Si alguno de los efectos adversos afecta a Ud. severamente o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Qué es Onbrize Breezhaler® y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Onbrize Breezhaler®
3. Cómo tomar Onbrize Breezhaler®
4. Posibles efectos adversos
Instrucciones de uso del inhalador de Onbrize Breezhaler®

1. QUE ES ONBRIZE BREEZHALER® Y PARA QUE SE UTILIZA

Qué es Onbrize Breezhaler®

Onbrize Breezhaler® contiene una sustancia activa llamada indacaterol. Este medicamento pertenece a un grupo de medicamentos denominados broncodilatadores. Cuando usted lo inhala, lo ayuda a respirar con más facilidad.

Va a utilizarlo con un aparato denominado «inhalador» (utilice únicamente el inhalador Onbrize Breezhaler® incluido en esta caja). En esta caja encontrará un inhalador y unas cápsulas (en blisters) que contienen el medicamento en forma de polvo para inhalación. El inhalador Onbrize Breezhaler® le permite inhalar el medicamento contenido en una cápsula.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elisa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Para qué se utiliza Onbrize Breezhaler®

Onbrize Breezhaler® se utiliza para ayudar a las personas que tienen problemas respiratorios debido a una enfermedad de los pulmones denominada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) a respirar con más facilidad.

El uso regular, una vez al día, de Onbrize Breezhaler® ayudará a reducir en lo posible los efectos de la enfermedad en su vida diaria.

Cómo actúa Onbrize Breezhaler®

Onbrize Breezhaler® relaja los músculos de las paredes de los pequeños conductos de aire de los pulmones. Ello ayuda a abrir las vías respiratorias y así el aire puede entrar y salir más fácilmente.

Si desea saber cómo actúa Onbrize Breezhaler® o por qué se le ha recetado este medicamento, pregunte a su médico.

2. ANTES DE UTILIZAR ONBRIZE BREEZHALER®

Siga al pie de la letra todas las instrucciones del médico. Pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

No utilice ONBRIZE BREEZHALER®

- Si alguna vez ha tenido una reacción inusual o alérgica al indacaterol o cualquier otro ingrediente de este producto mencionado al inicio de este prospecto.

Si alguno de estos aplica a Ud., **dígaselo a su médico antes de utilizar** ONBRIZE BREEZHALER®.

Si Ud. considera que podría ser alérgico, consulte a su médico.

Tenga especial cuidado con Onbrize Breezhaler®:

Antes de usar Onbrize Breezhaler®, informe a su médico si alguno de los casos siguientes se aplica a usted:

- Si es asmático (en este caso no debe ser tratado con Onbrize Breezhaler®).
- Si tiene problemas cardíacos.
- Si padece epilepsia.
- Si tiene problemas de tiroides.
- Si es diabético.
- Si está tomando medicamentos similares para su enfermedad pulmonar (ver el apartado «Toma de otros medicamentos»).

Durante el tratamiento con Onbrize Breezhaler®, informe de inmediato a su médico si tiene alguno de los síntomas siguientes:

- Si nota opresión en el pecho, tos, sibilancias o dificultad para respirar inmediatamente después de la inhalación (signos de broncoespasmo).
- Si tiene dificultades para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, los labios y la cara, urticaria, erupción cutánea (signos de reacción de hipersensibilidad).
- Si los síntomas de la EPOC (dificultad para respirar, sibilancias, tos) no mejoran o si empeoran durante el tratamiento.

Toma de otros medicamentos

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Ello incluye, en particular, los medicamentos siguientes:

- Medicamentos utilizados en el tratamiento de la depresión (p. ej., antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa).
- Medicamentos similares a Onbrize Breezhaler® y utilizados para su enfermedad pulmonar (su uso puede elevar el riesgo de sufrir los posibles efectos adversos).
- Medicamentos que reducen la concentración de potasio en la sangre. Comprenden diuréticos (también conocidos como «pastillas para orinar» y utilizados para tratar la hipertensión, como la hidroclorotiazida), otros broncodilatadores, como las metilxantinas (p. ej., la teofilina), o corticosteroides (p. ej., la prednisolona).
- Betabloqueantes utilizados en el tratamiento de la hipertensión u otros problemas cardíacos (p. ej., el propanolol) o en el tratamiento del glaucoma (p. ej., el timolol).

Alimentos y bebidas

Puede inhalar Onbrize Breezhaler® antes o después de tomar alimentos o líquidos.

Personas de edad avanzada (65 años en adelante)

Si tiene 65 años o más, puede utilizar Onbrize Breezhaler® en las mismas dosis que los demás adultos.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

No se debe administrar Onbrize Breezhaler® a niños ni adolescentes.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o cree que puede estarlo, o si está amamantando, informe a su médico, quien le indicará si puede utilizar Onbrize Breezhaler®.

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

3. COMO USAR ONBRIZE BREEZHALER®

Siga al pie de la letra las instrucciones de su médico. No tome una dosis mayor de la recomendada.

Cuánto Onbrize Breezhaler® debe inhalar

La dosis habitual es la inhalación del contenido de una cápsula **una vez al día** (1 cápsula = 1 inhalación), todos los días.

Cuándo debe inhalar Onbrize Breezhaler®

Sólo necesita inhalar el medicamento **una vez al día** porque los efectos de Onbrize Breezhaler® duran 24 horas.

La inhalación de Onbrize Breezhaler® a la misma hora todos los días lo ayudará a reducir al mínimo los síntomas durante todo el día y la noche. También lo ayudará a acordarse de utilizar el medicamento.

Cómo debe inhalar Onbrize Breezhaler®

Utilice únicamente el inhalador incluido en esta caja (inhalador Onbrize Breezhaler®). No ingiera las cápsulas.

Las instrucciones de uso del inhalador Onbrize Breezhaler® figuran al final de este prospecto.

Durante cuánto tiempo debe seguir haciendo el tratamiento con Onbrize Breezhaler®

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios

Siga haciendo el tratamiento con Onbrize Breezhaler® durante el tiempo que le indique su médico.

La EPOC es una enfermedad de larga duración y debe usted utilizar Onbrize Breezhaler® **todos los días** y no sólo cuando tenga problemas respiratorios u otros síntomas de la EPOC.

Si tiene dudas acerca de cuánto tiempo debe seguir haciendo el tratamiento con Onbrize Breezhaler®, hable con su médico o farmacéutico.

Si utiliza más Onbrize Breezhaler® del indicado

Si ha inhalado usted demasiado Onbrize Breezhaler® o si otra persona ha inhalado accidentalmente su medicamento, consulte de inmediato con un médico o un hospital. Muéstreles la caja de Onbrize Breezhaler®. Puede que se necesite atención médica.

Si olvida utilizar Onbrize Breezhaler®

Si olvida una dosis, al día siguiente inhale la correspondiente a ese día a la hora habitual. No inhale una dosis doble para compensar la que olvidó.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, los pacientes que tomen Onbrize Breezhaler® pueden experimentar efectos adversos, si bien no todo el mundo los padece .

Algunos efectos adversos pueden ser serios (frecuencia poco frecuente: *Pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes)*

- Usted puede experimentar los síntomas de una reacción de hipersensibilidad, tales como dificultades para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, labios y cara, urticaria, erupción cutánea.
- Usted puede experimentar los síntomas de broncoespasmo paradójico, como dificultad para respirar con jadeo o tos.

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

Algunos efectos adversos son muy frecuentes

Estos efectos adversos pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

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

Si alguno de estos le afecta severamente, **dígale a su médico.**

Algunos efectos adversos son frecuentes

Pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- Cefaleas.
- Mareos.
- Tos.
- Espasmos musculares.
- Dolor de garganta.
- Sensación de presión o dolor en las mejillas y la frente (inflamación de los senos paranasales).
- Dolores musculares.
- Hinchazón de manos, tobillos o pies.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

FOLIO 163 ENTRADAS

4319

- Opresión en el tórax (problemas de corazón).
- Palpitaciones.
- Sed excesiva, mucha producción de orina, aumento del apetito unido a pérdida de peso, cansancio (signos de la presencia de una enfermedad que se conoce como diabetes).
- Secreción nasal abundante.
- Dolor óseo o articular.
- Dolor de pecho.
- Picazón / erupción.

Si alguno de ellos le afecta intensamente, **informe a su médico.**

Algunos efectos adversos son poco frecuentes

Pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes.

- Latidos cardíacos irregulares.
- Latidos rápido del corazón.
- Dolor de músculos.
- Hormigueos o entumecimiento.

Si alguno de ellos le afecta intensamente, **informe a su médico.**

Algunas personas ocasionalmente tosen al poco de inhalar el medicamento. La tos es un síntoma común de los pacientes con EPOC. Si usted tose inmediatamente después de inhalar el medicamento, no se preocupe: si la cápsula está vacía, es que ha recibido la dosis completa.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre pasa a ser grave o nota usted algún otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

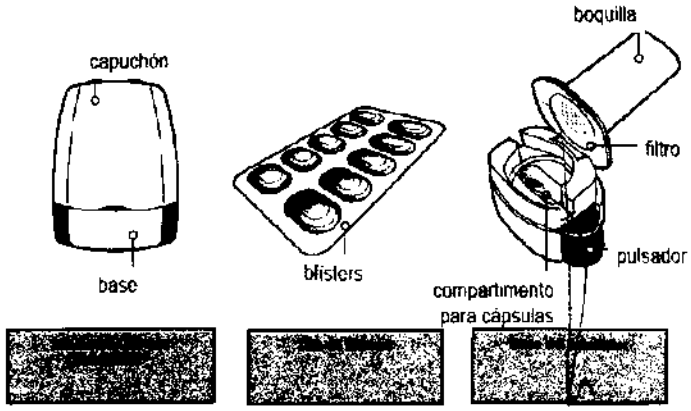
INSTRUCCIONES DE USO DEL *INHALADOR* ONBRIZE BREEZHALER®

En esta sección del prospecto se explica el uso y mantenimiento del inhalador Onbrize Breezhaler®. Por favor, lea y siga fielmente estas instrucciones.

Consulte también en este prospecto el apartado **"Cómo utilizar Onbrize Breezhaler®".**

Si tiene dudas, **pregunte a su médico o farmacéutico.**

Su caja de Onbrize Breezhaler®:



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

ORIGINAL

4319

Cada caja de Onbrize Breezhaler® contiene:

- Un inhalador Onbrize Breezhaler®.
- Blisters que contienen cápsulas de Onbrize Breezhaler® para utilizarlas en el inhalador.

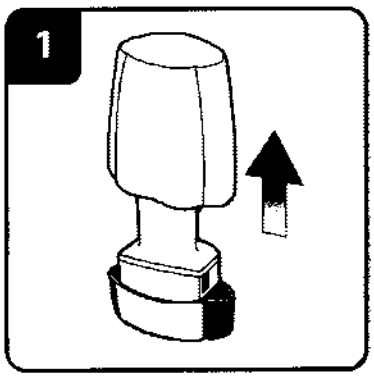
No ingiera las cápsulas de Onbrize Breezhaler®.

El inhalador Onbrize Breezhaler® le permite inhalar el medicamento contenido en una cápsula de Onbrize Breezhaler®.

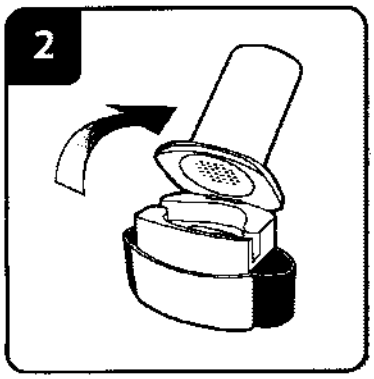
Utilice únicamente el inhalador Onbrize Breezhaler® incluido en esta caja.

No utilice las cápsulas de Onbrize Breezhaler® con ningún otro inhalador, y no utilice el inhalador Onbrize Breezhaler® para tomar ningún otro medicamento en cápsulas.

Cómo utilizar el inhalador

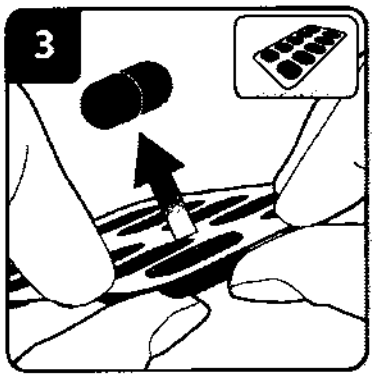


Retire el capuchón protector.



Abra el inhalador:

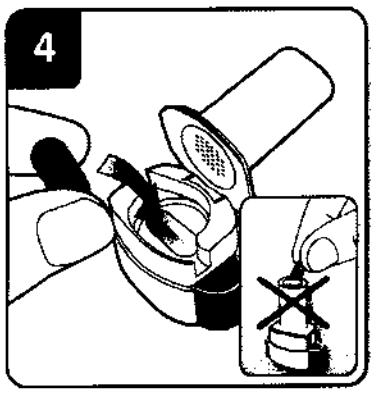
Sujete firmemente la base del inhalador e incline la boquilla para abrirlo.



Prepare la cápsula.

Inmediatamente antes de su uso, con las manos secas extraiga una cápsula del blister.

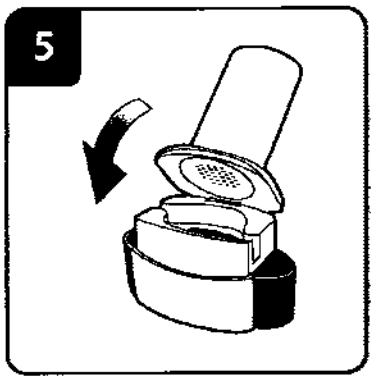
Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Introduzca la cápsula:

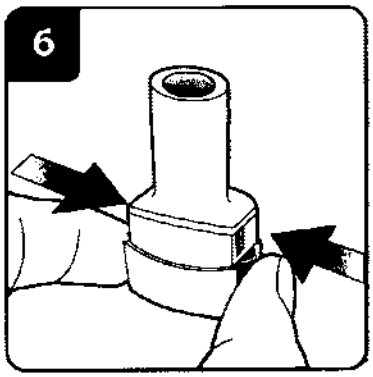
Coloque la cápsula en el compartimento correspondiente.

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.

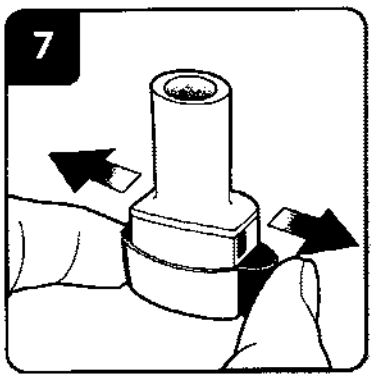


Perfore la cápsula:

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

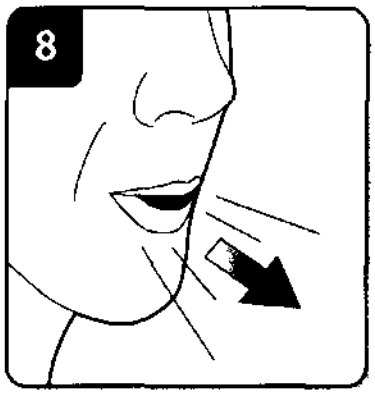
Presione a fondo ambos pulsadores una vez. Deberá oír un «clic» en el momento en que se perfore la cápsula.

No presione más de una vez los pulsadores.



Suelte del todo los pulsadores.

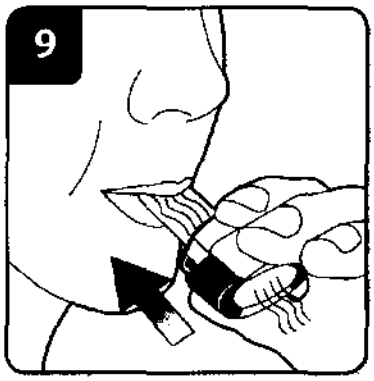
Novartis Argentina S.A.
Sem. Elsa Drosb
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Espire (expulse el aire):

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

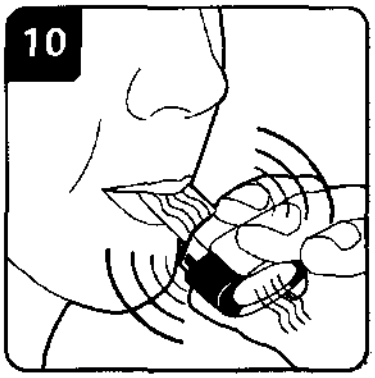
No sople nunca dentro de la boquilla.



Inhale el medicamento:

Antes de inspirar (tomar aire), introduzca la boquilla en la boca y cierre los labios firmemente en torno a ella. Sujete el inhalador con los pulsadores situados a la derecha y a la izquierda (no arriba y abajo).

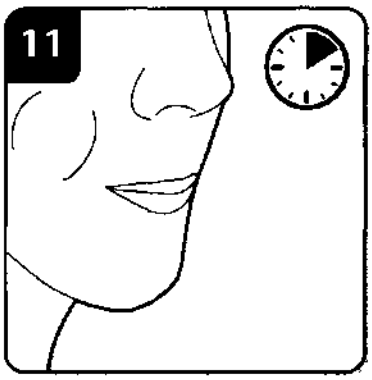
Inspire (tome aire) de forma rápida pero constante, y tan profundamente como pueda. **No presione los pulsadores.**



Nota:

Cuando inspire a través del inhalador, la cápsula girará en la cámara y usted deberá oír un zumbido. Notará un sabor dulzón cuando 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 pulsadores.** En caso necesario, repita los pasos 8 y 9.



Contenga la respiración:

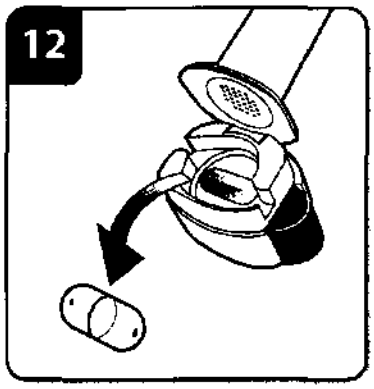
Contenga la respiración durante al menos 5-10 segundos o todo lo posible mientras no le resulte incómodo, al tiempo que extrae el inhalador de la boca. Seguidamente espire (expulse el aire).

Abra el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula. Si queda, cierre el inhalador y repita los pasos 8 a 11. La mayoría de las personas son capaces de vaciar la cápsula con una o dos inhalaciones.

Algunas personas ocasionalmente tosen al poco de inhalar el medicamento. En caso de que le ocurra, no se preocupe: si la cápsula está vacía, es que ha

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575

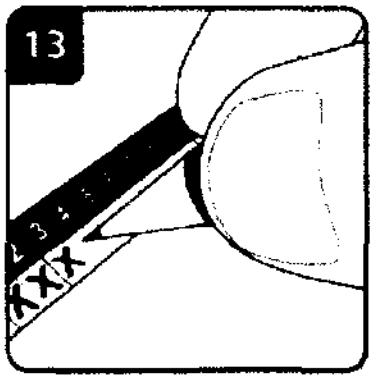
recibido la dosis completa.



Extraiga la cápsula:

Cuando haya terminado de inhalar su dosis diaria de Onbrize 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 Onbrize Breezhaler®.



Marque diariamente el calendario de dosis:

Sobre el interior del envase hay un calendario de dosis diarias. Ponga una cruz en el casillero correspondiente al día de inicio del tratamiento si esto ayuda a recordarle cuando debe inhalar la siguiente dosis.

RECUERDE:

- **No ingiera las cápsulas de Onbrize Breezhaler®.**
- **Utilice únicamente el inhalador Onbrize Breezhaler® incluido en esta caja.**
- Las cápsulas de Onbrize Breezhaler® han de conservarse siempre en el blister, y sólo deben sacarse inmediatamente antes de utilizarlas.
- No coloque nunca una cápsula de Onbrize Breezhaler® directamente en la boquilla del inhalador Onbrize Breezhaler®.
- No presione los pulsadores de perforación más de una vez.
- No sople nunca en la boquilla del inhalador Onbrize Breezhaler®.
- Suelte siempre los pulsadores antes de inhalar.
- No limpie nunca el inhalador Onbrize Breezhaler® con agua. Manténgalo seco. Véase más adelante «Cómo limpiar el inhalador».
- No desmonte nunca el inhalador Onbrize Breezhaler®.
- Utilice siempre el inhalador nuevo Onbrize Breezhaler® incluido en su nueva caja del medicamento Onbrize Breezhaler®.
- No conserve las cápsulas en el inhalador Onbrize Breezhaler®.
- Mantenga siempre el inhalador Onbrize Breezhaler® y las cápsulas de Onbrize Breezhaler® en un lugar seco.

Información complementaria

Ocasionalmente, fragmentos muy pequeños de la cápsula pueden atravesar el filtro y penetrar en la boca. Si lo atraviesan, 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 6).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Cómo limpiar el inhalador
Limpie el inhalador una vez por semana. Frote la boquilla por dentro y por fuera con un paño limpio y seco que no deje pelusa para eliminar los restos de polvo. No lave nunca el inhalador con agua. Manténgalo seco.

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 10 cápsulas duras más 1 inhalador, y 30, 60, 90 y 300 cápsulas duras (siendo este último de uso hospitalario) más 1 inhalador por cada 30 cápsulas duras.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

No conservar a temperatura superior a 30°C y proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 55.709

Elaborado en Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suiza.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Ultima revisión: CDS 27/01/2012.-

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada