



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-33220101-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-33220101-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ONBRIZE BREEZHALER / INDACATEROL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR EN CÁPSULA DURA / INDACATEROL 150 mcg (COMO MALEATO DE INDACATEROL 194 mcg) - INDACATEROL 300 mcg (COMO MALEATO DE INDACATEROL 389 mcg); aprobada por Certificado N° 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 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ONBRIZE BREEZHALER / INDACATEROL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR EN CÁPSULA DURA / INDACATEROL 150 mcg (COMO MALEATO DE INDACATEROL 194 mcg) -INDACATEROL 300 mcg (COMO MALEATO DE INDACATEROL 389 mcg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-68256750-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-68256604-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.709, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-33220101-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.11.10 11:25:28 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.10 11:25:30 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Novartis

ONBRIZE® BREEZHALER® INDACATEROL

Polvo para inhalación en cápsulas duras
Venta bajo receta

Industria Suiza

FORMULA

Cada cápsula dura de Onbrize® Breezhaler® contiene:

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

Excipientes: lactosa monohidratada 24,806 mg; gelatina 48,00 mg.

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 (como maleato de indacaterol 389 µg)..... 300 µg

Excipientes: lactosa monohidratada 24,611 mg; gelatina 48,00 mg.

La dosis administrada (la emitida por la boquilla del inhalador Onbrize Breezhaler®) es equivalente a 240 µg de indacaterol.

ACCION TERAPEUTICA

Broncodilatador. Agonista β₂-adrenérgico de larga duración. Código ATC: R03AC18.

INDICACIONES

Onbrize® Breezhaler® es un agonista β₂ adrenérgico 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

Modo de acción

El indacaterol es un agonista adrenérgico β₂ de acción ultraprolongada que se administra una vez al día. Los efectos farmacológicos de los agonistas adrenérgicos β₂, como el indacaterol, son en parte atribuibles a la estimulación de la adenilciclase intracelular, la enzima que cataliza la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) en monofosfato de 3',5'-adenosina cíclico (AMPc). El aumento de la concentración de AMPc provoca la relajación de la musculatura lisa bronquial. En los estudios *in vitro* se ha observado que la actividad agonista del indacaterol sobre los receptores β₂ es más de 24 veces mayor que sobre los β₁ y 20 veces mayor que sobre los receptores β₃. Esta selectividad es semejante a la del formoterol.

Cuando se inhala, el indacaterol actúa localmente en los pulmones con un efecto broncodilatador. El indacaterol es un agonista casi completo del receptor adrenérgico β_2 humano, para el cual presenta una potencia nanomolar. En el bronquio humano aislado, el indacaterol tiene una acción rápida y duradera.

Aunque los β_2 son los receptores predominantes en el músculo liso bronquial y los β_1 son los predominantes en el corazón humano, en este último órgano existen también receptores adrenérgicos β_2 que suponen entre el 10% y el 50% de los receptores adrenérgicos totales. Se desconoce la función exacta de los receptores adrenérgicos β_2 del corazón, pero su presencia da pie a la posibilidad de que surjan efectos cardíacos incluso con los agonistas adrenérgicos β_2 hiperselectivos.

Farmacodinámica

Efectos farmacodinámicos primarios

En varios ensayos clínicos de eficacia y farmacodinámica, Onbrize® Breezhaler® dio lugar a una mejora sistemáticamente significativa de la función pulmonar (determinada a través del volumen espiratorio forzado en el primer segundo, VEMS) durante 24 horas. Onbrize® Breezhaler® comenzaba a actuar rápidamente, en los 5 minutos siguientes a la inhalación, lo que es similar al efecto del salbutamol (un agonista adrenérgico β_2 de acción rápida), y el efecto máximo se daba entre 2 y 4 horas después de la administración. No hubo indicios de taquifilaxia sobre el efecto broncodilatador después de hasta 52 semanas de administración repetida. El efecto broncodilatador no dependió del momento de la administración (por la mañana o por la noche).

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

Efectos farmacodinámicos secundarios

Los efectos adversos característicos de los agonistas adrenérgicos β_2 inhalados son consecuencia de la activación de adrenerreceptores β sistémicos. Los efectos adversos más frecuentes son el temblor y los calambres de la musculatura esquelética, el insomnio, la taquicardia, el descenso del potasio sérico y la 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 enmascaramiento y comparativo con placebo y tratamiento activo (moxifloxacino), en el que se administraron 150, 300 o 600 μg de indacaterol una vez al día durante 2 semanas a 404 voluntarios sanos. Para obtener el intervalo QT corregido se aplicó la corrección de Fridericia por la frecuencia cardíaca (QTcF). La prolongación media máxima de los intervalos QTcF 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. No hubo indicios de relación entre la concentración y la ΔQTc en el intervalo de dosis evaluado.

Monitoreo electrocardiográfico en pacientes con EPOC

Se evaluó el efecto de Onbrize® Breezhaler® sobre la frecuencia y el ritmo cardíacos utilizando un registro electrocardiográfico continuo de 24 horas (monitoreo con Holter) en un subgrupo de 605 pacientes con EPOC participantes en un ensayo de fase III de 26 semanas de duración con doble enmascaramiento y comparativo con placebo (véase el apartado Estudios clínicos). El monitoreo con 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).

Al comparar la frecuencia cardíaca media a lo largo de 24 horas no se observaron aumentos con respecto al inicio para ninguna de las dosis evaluadas (150 y 300 µg una vez al día). El análisis horario de la frecuencia cardíaca fue similar con ambas dosis con respecto al placebo y el tiotropio. El patrón de variación diurna a lo largo de 24 horas se mantuvo y fue similar al observado con el placebo.

No se observaron diferencias con respecto al placebo o el tiotropio en las tasas de fibrilación auricular, 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 este, estableciendo ciertos parámetros para dicha variación a fin de describir la respuesta arritmógena. La cantidad de pacientes que presentaron respuesta arritmógena constatada fue muy similar con ambas dosis de indacaterol comparadas 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 enmascaramiento comparativo con placebo (véase el apartado Estudios clínicos). En comparación con el placebo, 1 hora después de la administración de la semana 12 se observaron variaciones medias del potasio sérico de 0,03 a 0,05 mmol/l y de la glucosa plasmática media de 0,25 a 0,31 mmol/l.

Farmacocinética

Absorción

La mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración sérica máxima de indacaterol tras la inhalación de dosis únicas o repetidas fue de unos 15 minutos. La exposición sistémica al indacaterol aumentó de manera proporcional al aumento de la dosis (de 150 a 600 µg). La biodisponibilidad absoluta del indacaterol tras una dosis inhalada osciló en promedio entre el 43% y el 45%. La exposición sistémica es consecuencia de una absorción mixta: pulmonar e intestinal.

Las concentraciones séricas de indacaterol aumentaron con la administración repetida una vez al día. El estado de equilibrio se alcanzó al cabo de 12 a 15 días. El cociente de

acumulación medio del indacaterol (es decir, el AUC del intervalo de administración de 24 horas calculado para el día 14 o el día 15 con respecto al calculado para el día 1) osciló entre 2,9 y 3,8 para dosis inhaladas de 75 a 600 µg una vez al día.

Distribución

El volumen de distribución (V_d) del indacaterol administrado en infusión intravenosa fue de 2361 a 2557 l, lo que indica una amplia distribución. La unión *in vitro* a proteínas séricas y plasmáticas humanas fue del 94,1% al 95,3% y del 95,1% al 96,2%, respectivamente.

Biotransformación y metabolismo

Luego de la administración oral de indacaterol radiomarcado en un estudio clínico de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), el principal componente en el suero fue el indacaterol inalterado, que representó alrededor de un tercio de todo el AUC_{0-24h} derivado del fármaco. El metabolito más abundante en el suero fue un derivado hidroxilado. Otros metabolitos abundantes fueron O-glucuronidos fenólicos del indacaterol y del indacaterol hidroxilado. Otros metabolitos encontrados fueron un diastereoisómero del derivado hidroxilado, un N-glucuronido del indacaterol y productos de C- y N-desalquilación.

Los estudios *in vitro* indicaron que la UGT1A1 es la única isoforma de la UGT que metaboliza el indacaterol al O-glucuronido fenólico. Los metabolitos oxidativos se encontraron en incubaciones realizadas con CYP1A1, CYP2D6 y CYP3A4 recombinantes. Se concluyó que la CYP3A4 es la isoenzima principal responsable de la hidroxilación del indacaterol. Los estudios *in vitro* indicaron asimismo que el indacaterol es un sustrato de baja afinidad de la gpP, una bomba de expulsión.

Eliminación

En estudios clínicos con recogida de orina, la cantidad de indacaterol inalterado que se excretó por la orina fue en general inferior al 2% de la dosis. La depuración renal media del indacaterol osciló entre 0,46 y 1,20 l/h. Cuando se compara con la depuración sérica del indacaterol de 18,8 a 23,3 l/h, es patente que la depuración renal tiene un papel minoritario (alrededor del 2% al 6% de la depuración sistémica) en la eliminación de indacaterol sistémico.

En un estudio clínico de ADME en el que se administró indacaterol por vía oral, la vía fecal de excreción predominó sobre la urinaria. El indacaterol se excretó por las heces humanas sobre todo en forma de fármaco inalterado (54% de la dosis) y, en menor medida, en forma de sus metabolitos hidroxilados (23% de la dosis). El balance de masas fue total (recuperación de ≥90% de la dosis en las excretas).

Las concentraciones séricas de indacaterol disminuyeron de forma multifásica y el promedio de la vida media terminal osciló entre 45,5 y 126 h. La vida media efectiva, calculada a partir de la acumulación del indacaterol luego de la administración repetida, osciló entre 40 y 56 h, lo que concuerda con el tiempo observado hasta alcanzar el estado de equilibrio (alrededor de 12 a 15 días).

Poblaciones especiales

Un análisis poblacional del efecto de la edad, el sexo biológico y el peso sobre la exposición sistémica posinhalatoria en pacientes con EPOC reveló que Onbrize® Breezhaler® puede

utilizarse sin riesgo en pacientes de cualquier edad, peso o sexo biológico. No indicó la existencia de diferencias entre los subgrupos étnicos en esta población. Hay pocos datos sobre el tratamiento de personas de raza negra.

Se estudió la farmacocinética del indacaterol en dos genotipos de UGT1A1: el genotipo plenamente funcional [(TA)₆, (TA)₆] y el genotipo de baja actividad [(TA)₇, (TA)₇] (asociado al síndrome de Gilbert). El estudio reveló que el AUC y la C_{máx} del indacaterol en el estado de equilibrio eran 1,2 veces mayores en el genotipo [(TA)₇, (TA)₇], lo que indica que esta variación genotípica de la UGT1A1 solo tiene efectos insignificantes en la exposición sistémica al indacaterol.

Los pacientes con disfunción hepática leve o moderada no presentaron variación destacable de la C_{máx} ni del AUC del indacaterol, y la unión a proteínas tampoco difirió entre los sujetos con disfunción hepática leve o moderada y las personas sanas de referencia. No se realizaron estudios en sujetos con disfunción hepática severa.

Dada la escasísima contribución de la vía urinaria a la eliminación corporal total del indacaterol, no se hizo ningún estudio en sujetos con disfunción renal.

ESTUDIOS CLÍNICOS

El programa de desarrollo clínico de fase III de Onbrize® Breezhaler® consistió en 16 estudios clave y en él participaron 9000 pacientes mayores de 40 años con diagnóstico clínico de EPOC moderada o severa, antecedentes de tabaquismo de al menos 20 años-paquete, un VEMS tras broncodilatación de entre ≥30% y <80% del valor normal teórico y un cociente VEMS:CVF tras broncodilatación inferior al 70%.

En estos estudios, el indacaterol administrado una vez al día en dosis de 150 o 300 µg indujo una mejoría clínicamente significativa de la función pulmonar (valorada a través del volumen espiratorio máximo en el primer segundo, VEMS) a lo largo de 24 horas. En el análisis de la variable principal de la semana 12 (VEMS del final del intervalo de administración de 24 horas), la dosis de 150 µg produjo un aumento de entre 0,13 y 0,18 l en comparación con el placebo ($p < 0,001$) y un aumento de 0,06 l en comparación con la administración de 50 µg de salmeterol dos veces al día ($p < 0,001$). La dosis de 300 µg produjo un aumento de entre 0,17 y 0,18 l en comparación con el placebo ($p < 0,001$) y un aumento de 0,1 l en comparación con la administración de 12 µg de formoterol dos veces al día ($p < 0,001$). Ambas dosis indujeron un aumento de entre 0,04 y 0,05 l en comparación con la administración de 18 µg de tiotropio una vez al día sin enmascaramiento (150 µg, $p = 0,004$; 300 µg, $p = 0,01$).

El indacaterol, administrado una vez al día a la misma hora (por la mañana o por la noche), ejerció su efecto con una rapidez (5 minutos) similar a la de 200 µg de salbutamol y significativamente mayor, desde el punto de vista estadístico, que la de la combinación de 50/500 µg de salmeterol/fluticasona. En el estado de equilibrio, las mejorías máximas medias del VEMS con respecto al inicio fueron de 0,25 a 0,33 l y se alcanzaron entre 2 y 4 horas después del tratamiento. El efecto broncodilatador de 24 horas de Onbrize® Breezhaler® se mantuvo a lo largo de un año y no hubo indicios de pérdida de eficacia (taquifilaxia) con respecto a la primera dosis.

En un ensayo clínico de 26 semanas comparativo con placebo y tratamiento activo (tiotropio sin enmascaramiento), en el que participaron 2059 pacientes, la mejoría media con respecto al inicio en el VEMS a los 5 minutos fue de 0,12 l y 0,13 l para las dosis de

Onbrize® Breezhaler® de 150 y 300 µg una vez al día, respectivamente, y la mejoría máxima media con respecto al inicio fue de 0,19 y 0,24 l, respectivamente, después de la primera administración (día 1) y aumentó a 0,23 y 0,26 l, respectivamente, cuando se alcanzó el estado de equilibrio farmacodinámico (día 14). En el análisis de la variable principal (semana 12), los dos grupos de Onbrize® Breezhaler® (150 y 300 µg una vez al día) presentaron un VEMS del final del intervalo de administración significativamente mayor 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).

En un subgrupo de pacientes de este estudio se llevaron a cabo espirometrías seriadas durante 12 horas diurnas. En la Figura 12-1 se muestran los valores seriados del VEMS a lo largo de 12 horas en el día 1 y los valores del VEMS del final del intervalo de administración en el día 2, mientras que en la Figura 12-2 se muestran los respectivos valores correspondientes a los días 182 y 183. La mejoría de la función pulmonar se mantuvo durante las 24 horas posteriores a la primera administración y persistió a lo largo del período de tratamiento de 26 semanas sin indicios de tolerancia.

Figura 1 Media minimocuadrática de los valores seriados de VEMS obtenidos a lo largo de 12 h en el día 1 y VEMS del final del intervalo de administración en el día 2 (subgrupo de la población por intención de tratar sometido a espirometrías seriadas durante 12 horas)

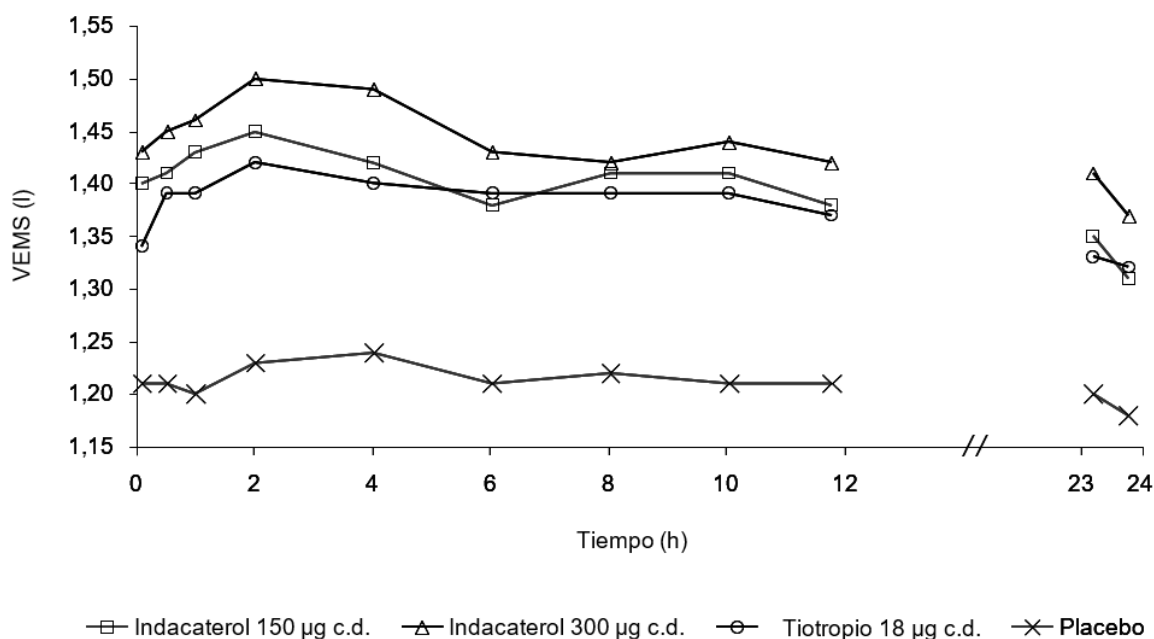
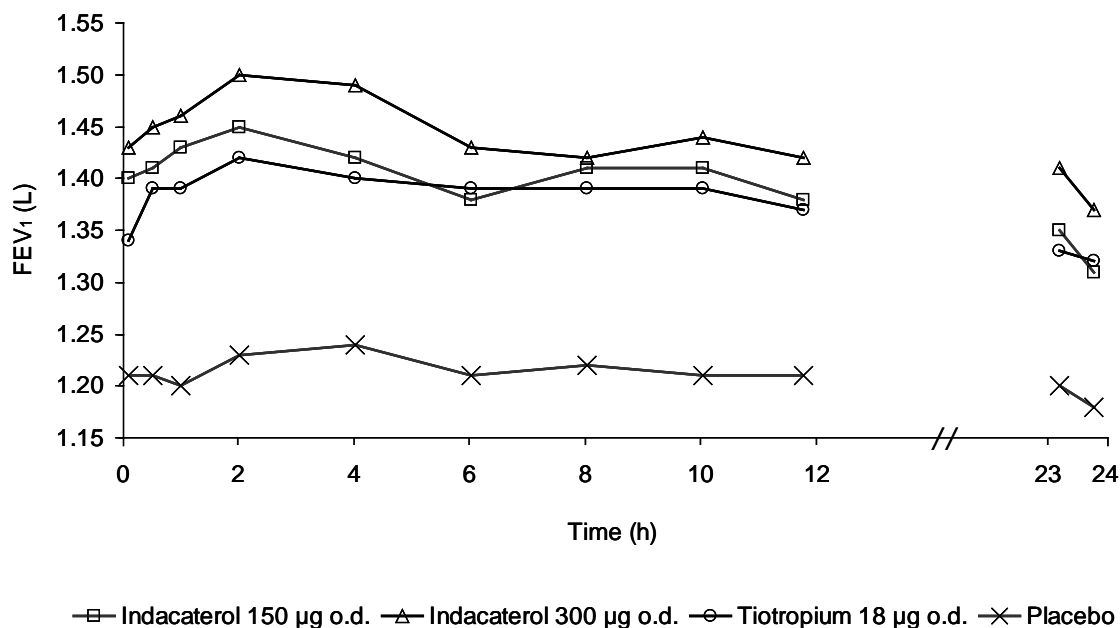


Figura 2 Media minimocuadrática de los valores seriados de VEMS obtenidos a lo largo de 12 h en el día 182 y VEMS del final del intervalo de administración en el día 183 (subgrupo de la población por intención de tratar sometido a espirometrías seriadas durante 12 horas)



En una prolongación de este estudio, comparativa con placebo y de 26 semanas de duración, en la que se obtuvieron datos de seguridad en 414 pacientes, la eficacia no fue la variable principal. No obstante, en el análisis de la variable secundaria (semana 52) del VEMS del final del intervalo de administración, el VEMS del final del intervalo de administración que se obtuvo con cualquiera de los esquemas de Onbrize® Breezhaler® (150 o 300 µg una vez al día) fue significativamente mayor que con el 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 mejoría máxima media del VEMS con respecto al inicio fue de 0,23 l después de 1 día de tratamiento una vez al día. En el análisis de la variable principal (semana 12), el tratamiento con Onbrize® Breezhaler® 150 µg una vez al día se tradujo en un VEMS del final del intervalo de administración significativamente mayor que el obtenido con el placebo (0,13 l, $p < 0,001$).

En un ensayo de 26 semanas comparativo con placebo y tratamiento activo (salmeterol con enmascaramiento) efectuado en 1002 pacientes y en el que se evaluó el tratamiento con Onbrize® Breezhaler® 150 µg una vez al día, la mejoría media del VEMS al cabo de cinco minutos con respecto al inicio fue de 0,11 l, mientras que la mejoría máxima con respecto al inicio después de la primera administración (día 1) fue de 0,25 l. En el análisis de la variable principal (semana 12), con el tratamiento con Onbrize® Breezhaler® 150 µg una vez al día se obtuvo un VEMS del final del intervalo de administración significativamente mayor que con el placebo (0,17 l, $p < 0,001$) o el salmeterol (0,06 l, $p < 0,001$).

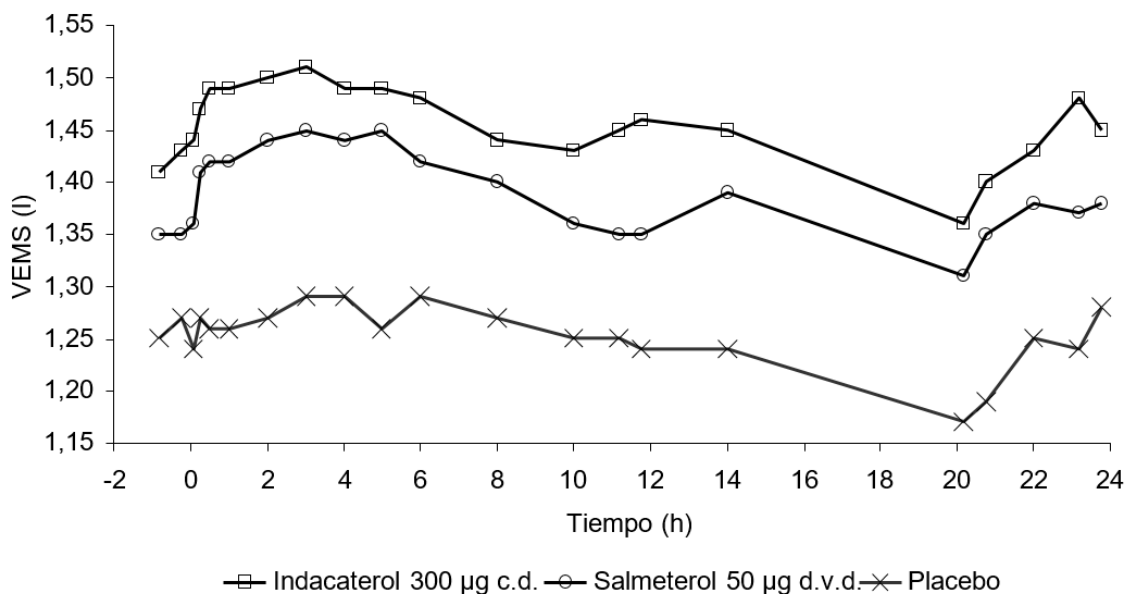
En un ensayo de 52 semanas comparativo con placebo y tratamiento activo (formoterol) efectuado en 1732 pacientes y en el que se evaluó el tratamiento con Onbrize® Breezhaler® 300 µg una vez al día y con una dosis superior, la mejoría media del VEMS al cabo de cinco minutos con respecto al inicio fue de 0,14 l, mientras que la mejoría máxima con respecto al inicio después de la primera administración (día 1) fue de 0,20 l. En el análisis de la variable principal (semana 12), con el tratamiento con Onbrize® Breezhaler® 300 µg una vez al día se obtuvo un VEMS del final del intervalo de administración significativamente mayor que con el placebo (0,17 l, $p < 0,001$) o el formoterol (0,1 l, $p < 0,001$). Esta mejoría

IF-2020-56778866-APN-DGA#ANMAT

de la función pulmonar se mantuvo durante el período de tratamiento de 52 semanas y no hubo indicios de pérdida de la eficacia en dicho período. Onbrize® Breezhaler® fue superior al formoterol en términos del VEMS del final del intervalo de administración en todas las visitas.

En un ensayo clínico cruzado, de 2 semanas de duración y comparativo con placebo y tratamiento activo (salmeterol sin enmascaramiento), 68 pacientes fueron sometidos durante 24 horas a espirometrías seriadas cuyos valores se muestran en la Figura 12-3. Después de 14 días de tratamiento una vez al día, la mejoría de la función pulmonar con respecto a la obtenida con el placebo se mantuvo durante 24 horas. Además, el VEMS del final del intervalo de administración fue mayor que el registrado con el salmeterol y la diferencia fue estadísticamente significativa (0,09 l, $p = 0,011$). Se obtuvieron resultados similares en las espirometrías seriadas de 24 horas realizadas en la semana 26 a un subgrupo de pacientes ($n = 236$) del ensayo de 26 semanas. Ambos estudios confirman que, comparado con el placebo, el tratamiento con Onbrize® Breezhaler® una vez al día mejora el VEMS y mantiene la broncodilatación durante todo el intervalo posológico de 24 horas.

Figura 3 Curvas de las medias minimocuadráticas del VEMS (l) obtenido durante 24 horas al cabo de 14 días de tratamiento (población por intención de tratar 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:

En el estudio de 26 semanas, Onbrize® Breezhaler® mejoró significativamente la disnea (según el índice de transición de la disnea, *Transitional Dyspnea Index*, TDI) en la primera evaluación (día 29) con respecto al inicio, y la mejoría se mantuvo durante las 26 semanas en los grupos que recibieron 150 y 300 µg una vez al día en comparación con el grupo del placebo. Onbrize® Breezhaler® 300 µg una vez al día también fue estadísticamente superior

al tiotropio sin enmascaramiento en todos los momentos de evaluación ($p \leq 0,01$). El porcentaje de pacientes que lograron una puntuación de $\geq 1,0$ (correspondiente a una diferencia clínicamente importante) en la puntuación focal del TDI fue significativamente mayor en el grupo del indacaterol que en el del placebo en los cuatro momentos de evaluación ($p \leq 0,001$). A las 26 semanas, los porcentajes fueron del 62,4% y el 70,8% con Onbrize® Breezhaler® 150 y 300 µg una vez al día, respectivamente, y del 57,3% y el 46,6% con el tiotropio y el placebo, respectivamente. En el ensayo de 26 semanas comparativo con placebo y tratamiento activo (salmeterol con enmascaramiento), la administración de Onbrize® Breezhaler® 150 µg una vez al día también produjo una mejoría significativa de la disnea en todo el período de tratamiento de 26 semanas. El porcentaje de pacientes que lograron una puntuación focal del TDI de $\geq 1,0$ (que corresponde a una diferencia clínicamente importante) fue significativamente mayor en el grupo del indacaterol en los cuatro momentos de evaluación (días 29, 57, 84 y 182) que en el del placebo ($p \leq 0,005$).

En este 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 todos los intervalos de cuatro semanas del período de tratamiento de 26 semanas. Los pacientes tratados con Onbrize® Breezhaler® necesitaron menos inhalaciones diarias, diurnas y nocturnas de la medicación de rescate que los del grupo del salmeterol en algunos 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 rápida 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 y 300 µg una vez al día en comparación con el grupo del tiotropio sin enmascaramiento 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 tratamiento activo) se observó un patrón similar con Onbrize® Breezhaler® 150 µg una vez al día.

Los pacientes tratados con Onbrize® Breezhaler® 150 y 300 µg una vez al día presentaron un riesgo de agudización de la EPOC numéricamente inferior al de los tratados con placebo en los ensayos de tratamiento prolongado de 12, 26 y 52 semanas. En comparación con el grupo del placebo, el tiempo transcurrido hasta la primera agudización de la EPOC fue significativamente mayor 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 combinados indicaron que el riesgo de presentar agudizaciones de la EPOC era estadísticamente menor en los pacientes tratados con Onbrize® Breezhaler® en dosis de 150 o 300 µg una vez al día que en los del grupo del placebo en ambas poblaciones de los meses 6 y 12 agrupadas. En comparación con la población que recibió el placebo, el tiempo transcurrido hasta la primera agudización de la EPOC fue significativamente mayor en la población de 6 meses tratada con 150 o 300 µg una vez al día ($p = 0,005$ y $p = 0,006$, respectivamente) y en la población de 12 meses tratada con 300 µg una vez al día ($p = 0,022$). El análisis combinado de la eficacia a lo largo de 6 y 12 meses de tratamiento demostró que la tasa de agudizaciones de la EPOC era menor que la obtenida con el placebo, y que la diferencia era estadísticamente significativa. Al comparar los tratamientos con el placebo a lo largo de 6 meses se obtuvo una razón de tasas de 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 y 300 µg, respectivamente, mientras que a lo largo de 12 meses dicha razón 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 Saint George, *St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) en los ensayos de tratamiento prolongado de 12, 26 y 52 semanas. Con ambas dosis (150 y 300 µg una vez al día) se registró una reducción (mejoría) significativa de la puntuación total media del SGRQ y de todas las puntuaciones parciales con respecto a la obtenida con el placebo: en el estudio de 12 semanas, en las semanas 8 y 12 se observó una mejoría sobre el placebo que superaba la diferencia mínima clínicamente significativa de 4 unidades, y lo mismo sucedió con el tratamiento de 300 µg una vez al día en las semanas 8, 24, 44 y 52 del estudio de 52 semanas. En el estudio de 26 semanas, los pacientes tratados con 150 µg una vez al día presentaron una puntuación total media del SGRQ significativamente menor que los tratados con el tiotropio ($p \leq 0,05$). Al final del estudio de prolongación de 26 semanas comparativo 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 con respecto al placebo al cabo de 52 semanas de tratamiento. En el otro estudio de 26 semanas, tanto el tratamiento con Onbrize® Breezhaler® 150 µg como con salmeterol dieron lugar a una puntuación total media del SGRQ significativamente menor (mejor) que la obtenida con el placebo; las diferencias medias fueron 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 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 ($p < 0,001$).

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los datos sobre toxicidad preclínica obtenidos en los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad para la función reproductora no revelan peligros especiales para el ser humano.

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 tras dosis repetidas consistieron en una irritación leve de las vías respiratorias superiores en ratas, manifestada por rinitis y alteraciones del epitelio de las fosas nasales y la laringe. Todas estas anomalías se observaron solo con exposiciones bastante mayores que la exposición humana máxima, de modo que no cabe esperar que revistan interés para el uso clínico previsto.

En los estudios de genotoxicidad no se detectó potencial mutágeno ni clastógeno. El potencial carcinógeno del indacaterol se evaluó en un estudio de 2 años de tratamiento inhalatorio en ratas y en un estudio de 26 semanas de tratamiento ~~oral en ratones~~

transgénicos. 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 las hembras tratadas con dosis que, en mg/m², son unas 68 veces superiores a la dosis clínica máxima recomendada en el ser humano de 300 µg una vez al día. También se ha observado un aumento de la incidencia de leiomiomas en el aparato genital de ratas hembras con otros agonistas adrenérgicos β₂. Un estudio de 26 semanas en ratones hemicigóticos CB6F1/Tg-rasH2 que recibieron indacaterol oral (por sonda) no mostró ningún indicio de poder tumorigeno con dosis que, en mg/m², son unas 9800 veces superiores a la dosis clínica máxima recomendada de 300 µg una vez al día.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Población destinataria general

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.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. No se cuenta con datos en sujetos con disfunción hepática severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

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

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la posología en los pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Las cápsulas de Onbrize® Breezhaler® deben administrarse solo por vía inhalatoria oral y usando únicamente el inhalador de Onbrize® Breezhaler®. Las cápsulas de Onbrize® Breezhaler® no deben ingerirse. Onbrize® Breezhaler® se debe administrar a la misma hora

todos los días. Si se omite una dosis, se debe administrar la dosis siguiente en el horario habitual del próximo día.

Las cápsulas de Onbrize® Breezhaler® deben conservarse siempre en el blíster y extraerse únicamente JUSTO ANTES DE USARSE.

Se debe instruir a los pacientes sobre la manera correcta de administrar el producto. A los pacientes que no noten mejoría respiratoria se les debe preguntar si han ingerido la cápsula en lugar de inhalarla.

CONTRAINDICACIONES

Onbrize® Breezhaler® está contraindicado en los pacientes que tengan hipersensibilidad al indacaterol o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Asma

Onbrize® Breezhaler® no debe utilizarse en el asma porque no se dispone de datos de resultados con su uso prolongado en los pacientes asmáticos.

Los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada pueden aumentar el riesgo de que se produzcan eventos adversos graves relacionados con el asma (incluida la muerte del paciente) cuando se utilizan para el tratamiento del asma.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediata con la administración de Onbrize® Breezhaler®. Si aparecen signos indicativos de reacción alérgica —en especial, dificultad para respirar o ingerir, hinchazón de la lengua, los labios y el rostro, urticaria o erupción cutánea—, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Onbrize® Breezhaler® y sustituirlo por otro.

Broncoespasmo paradójico

Como sucede con otros tratamientos inhalados, la administración de Onbrize® Breezhaler® puede causar broncoespasmos paradójicos potencialmente mortales. En caso de broncoespasmo paradójico, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Onbrize® Breezhaler® y sustituirlo por otro.

Deterioro de la enfermedad

Onbrize® Breezhaler® no está indicado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo; es decir, como tratamiento de rescate. Si la EPOC se agrava durante el tratamiento con Onbrize® Breezhaler®, es preciso volver a examinar 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 sí ocurre con otros agonistas adrenérgicos β_2 , el indacaterol se debe usar con cautela en los pacientes que tengan trastornos cardiovasculares (enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas o hipertensión arterial), trastornos convulsivos o tirotoxicosis, así como en los pacientes que presenten una respuesta inusual a los agonistas adrenérgicos β_2 .

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

Onbrize® Breezhaler® no debe administrarse simultáneamente con otros agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada ni con medicamentos que contengan dichos agonistas.

Efectos cardiovasculares

Como sucede con otros agonistas adrenérgicos β_2 , el indacaterol puede dar lugar a efectos cardiovasculares (aumentos de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial o síntomas) de importancia clínica en algunos pacientes. Si aparecen tales efectos, es posible que haya que suspender el medicamento. Por otro lado, se ha descrito que los agonistas adrenérgicos β_2 dan lugar a alteraciones electrocardiográficas (aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST), aunque se desconoce la importancia clínica de estas observaciones. Por lo tanto, los agonistas beta2-adrenérgicos de acción prolongada (LABA) o los productos que contienen LABA como Onbrize® Breezhaler® deben usarse con precaución en pacientes con prolongación conocida o sospechada del intervalo QT o en pacientes tratados con medicamentos que afectan el intervalo QT.

Hipopotasemia

Los agonistas adrenérgicos β_2 pueden provocar una hipopotasemia importante en algunos pacientes, lo que podría dar lugar a efectos adversos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico suele ser pasajera y no requerir suplementación. En pacientes con EPOC severa, la hipopotasemia podría verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante (véase el apartado Interacciones), lo que puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas.

Hiper glucemia

La inhalación de dosis altas de agonistas adrenérgicos β_2 puede dar lugar a aumentos de la glucosa plasmática. Al comienzo del tratamiento con Onbrize® Breezhaler® se debe vigilar más estrechamente la glucosa plasmática 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 en los pacientes tratados con Onbrize® Breezhaler® en las dosis recomendadas que en los que recibieron el placebo. No se ha estudiado Onbrize® Breezhaler® en pacientes con diabetes *mellitus* insuficientemente controlada.

INTERACCIONES

Fármacos que prolongan el intervalo QTc

Como sucede con otros agonistas adrenérgicos β_2 , Onbrize® Breezhaler® se debe administrar con cautela en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoamino-

oxidasa, antidepresivos tricíclicos u otros fármacos que prolongan el intervalo QT, ya que pueden verse potenciados los efectos de tales sustancias sobre el intervalo QT. Los fármacos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Simpaticomiméticos

La coadministración de otros simpaticomiméticos (solos o como integrantes de una politerapia) puede potenciar los efectos adversos de Onbrize® Breezhaler® (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Hipopotasemia

La coadministración de derivados metilxantínicos, esteroides o diuréticos que no sean ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasemiante de los agonistas adrenérgicos β_2 (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Bloqueantes adrenérgicos β

Los bloqueantes adrenérgicos β pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas adrenérgicos β_2 . En consecuencia, no debe coadministrarse Onbrize® Breezhaler® con bloqueantes adrenérgicos β (incluidos los colirios) salvo que haya motivos muy justificados para el uso de estos. Si es preciso usarlos, deben emplearse bloqueantes adrenérgicos β cardioselectivos, aunque deben administrarse con cautela.

Interacciones farmacológicas metabólicas y por transportadores

La inhibición de los principales responsables de la depuración del indacaterol, la CYP3A4 y la glucoproteína P (gpP), no afecta la seguridad de las dosis terapéuticas de Onbrize® Breezhaler®. Se llevaron a cabo estudios de interacción farmacológica utilizando inhibidores potentes y específicos de la CYP3A4 y la gpP (ketoconazol, eritromicina, verapamilo y ritonavir). Con el uso del verapamilo como inhibidor prototípico de la gpP, el AUC aumentó entre 1,4 y 2 veces y la $C_{m\acute{a}x}$ se multiplicó por 1,5. La coadministración de eritromicina y Onbrize® Breezhaler® aumentó el AUC entre 1,4 y 1,6 veces y multiplicó la $C_{m\acute{a}x}$ por 1,2. La inhibición conjunta de la gpP y la CYP3A4 por el ketoconazol (un inhibidor doble muy potente) multiplicó el AUC por 2 y la $C_{m\acute{a}x}$ por 1,4. El tratamiento simultáneo con ritonavir, otro inhibidor doble de la CYP3A4 y la gpP, aumentó el AUC entre 1,6 y 1,8 veces, pero no afectó la $C_{m\acute{a}x}$. Considerados en conjunto, los datos indican que la depuración sistémica está influida por la modulación de la actividad de la gpP y la CYP3A4, y que la duplicación del AUC causada por el ketoconazol, un potente inhibidor doble, refleja el efecto de la máxima inhibición conjunta. Los datos acopiados con el tratamiento con Onbrize® Breezhaler® en ensayos clínicos de hasta 1 año de duración en los que se administraron dosis de dos a cuatro veces superiores a las dosis terapéuticas recomendadas indican que la magnitud del aumento de exposición que se deriva de las interacciones farmacológicas no supone problema de seguridad alguno.

Los 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.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se han hecho estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas que permitan estimar el riesgo que conlleva el medicamento. No hay datos sobre el uso del indacaterol en mujeres embarazadas. El indacaterol no fue teratógeno en la rata ni el conejo después de su administración subcutánea.

Se desconoce el riesgo existente para el ser humano, por lo que solo debe utilizarse el indacaterol durante el embarazo si el beneficio previsto justifica el riesgo para el feto.

Consideraciones clínicas

Parto

Como sucede con otros agonistas adrenérgicos β_2 , el **indacaterol** puede inhibir el parto por su efecto relajante de la musculatura lisa uterina.

Datos

Datos en animales

En conejas tratadas por vía subcutánea, solo se observaron efectos adversos sobre la gestación y el desarrollo embrionario con dosis más de 500 veces superiores a las que se alcanzan en el ser humano (en términos del AUC_{0-24h}) con la dosis de 150 μ g inhalados una vez al día.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No se sabe si el indacaterol pasa a la leche materna humana. No se dispone de información sobre los efectos del indacaterol en un bebé amamantado o en la secreción láctea. Se ha detectado indacaterol en la leche de las ratas en lactación tratadas por vía subcutánea. Muchos fármacos pasan a la leche materna; por ello, como sucede con otros agonistas adrenérgicos β_2 inhalados, en las mujeres que estén amamantando solo se debe contemplar el uso de Onbrize® Breezhaler® si el beneficio previsto para la mujer supera los riesgos que corre el lactante.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

No hay recomendaciones especiales.

Infertilidad

Los estudios de reproducción y los demás datos obtenidos en animales no revelaron problemas de fecundidad existentes ni potenciales en los machos ni en las 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 nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, tos, cefalea y espasmos musculares. La inmensa mayoría fueron leves o moderadas 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 fue inferior a un latido por minuto, y la taquicardia fue infrecuente y se notificó con una frecuencia similar a la registrada con el placebo. No se detectaron prolongaciones significativas del intervalo QTcF en comparación con el placebo. La frecuencia de intervalos QTcF destacables (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 fue similar con Onbrize® Breezhaler® y con el 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 más de 9000 pacientes con diagnóstico clínico de EPOC moderada o severa. Se agruparon los datos de seguridad de 11 de dichos estudios, en los que el tratamiento duró 12 semanas como mínimo, correspondientes a 4764 pacientes expuestos a dosis de indacaterol de hasta 600 μg una vez al día, de los cuales 2611 recibieron 150 μg una vez al día y 1157 recibieron 300 μg una vez al día. Alrededor del 41% de los pacientes padecían EPOC severa. La media de edad de los pacientes era de 64 años; el 48% eran mayores de 65 años y la mayoría (80%) eran de raza blanca.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas de la Tabla 1 proceden de la mencionada base de datos agrupados de seguridad en la EPOC y se citan según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y por orden decreciente de frecuencia observada con la dosis de 150 μg de indacaterol una vez al día. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican 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 ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y muy rara ($< 1/10\ 000$).

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

Reacciones adversas	Indacaterol 150 $\mu\text{g}/24\text{h}$ N=2611 n (%)	Indacaterol 300 $\mu\text{g}/24\text{h}$ N=1157 n (%)	Placebo N=2012 n (%)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones				
- Nasofaringitis	167 (6,4)	165 (14,3)	169 (8,4)	Muy frecuente

Reacciones adversas	Indacaterol	Indacaterol	Placebo	Categoría de frecuencia
	150 µg/24h	300 µg/24h		
	N=2611	N=1157	N=2012	
	n (%)	n (%)	n (%)	
- Infección del tracto respiratorio superior	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 inmunitario				
- Hipersensibilidad ¹	11 (0,4)	4 (0,4)	7 (0,4)	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
- Diabetes e hiperglucemia*	18 (0,7)	19 (1,6)	18 (0,9)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
- Cefalea	93 (3,6)	43 (3,7)	61 (3,0)	Frecuente
- Mareo	37 (1,4)	29 (2,5)	40 (2,0)	Frecuente
- Parestesias	9 (0,3)	3 (0,3)	3 (0,2)	Infrecuente
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)	Infrecuente
- Taquicardia	5 (0,2)	7 (0,6)	8 (0,4)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
- Tos	129 (4,9)	95 (8,2)	104 (5,2)	Frecuente
- Dolor orofaríngeo, incl. irritación de 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)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito/erupción	22 (0,8)	17 (1,5)	19 (0,9)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
- Espasmo muscular	46 (1,8)	40 (3,5)	21 (1,0)	Frecuente
- Dolor musculoesquelético	16 (0,6)	26 (2,3)	23 (1,1)	Frecuente
- Mialgia	23 (0,9)	8 (0,7)	12 (0,6)	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de 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

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 corresponde al tratamiento con 150 o 300 µg (el que mayor frecuencia presentara)¹ Se han notificado casos de hipersensibilidad asociados al uso de ONBRIZE BREEZHALER después de la aprobación del producto. Como estos casos se notificaron de forma espontánea por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de modo confiable su frecuencia ni establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento, de modo que su frecuencia se calculó a partir de la experiencia recabada en los ensayos clínicos. Los términos marcados con asterisco (*) son consultas normalizadas del MedDRA.

Con una dosis más alta (y no recomendada) de 600 µg una vez al día, el perfil toxicológico de Onbrize® Breezhaler® fue, en conjunto, similar al observado con las dosis recomendadas. Se observó la reacción adversa adicional de temblor, y la nasofaringitis, el espasmo muscular, la cefalea y el edema periférico fueron más frecuentes que con las dosis recomendadas.

Descripción de determinadas reacciones adversas

En las visitas de los estudios clínicos de fase III, los profesionales de la salud observaron que una media del 17% al 20% de los pacientes presentaban una tos esporádica que solía aparecer en los 15 segundos posteriores a la inhalación y generalmente duraba 5 segundos. En general, esta tos posinhalatoria 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 evento adverso). No hay indicios de que la tos posinhalatoria se asocie a broncoespasmo, exacerbaciones, deterioro de la enfermedad o pérdida de eficacia.

Información para profesionales médicos

El producto Onbrize® 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.

SOBREDOSIS

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

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, adormecimiento, arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipopotasemia e hiperglucemia.

Está indicado el tratamiento sintomático y de apoyo. En casos graves se debe hospitalizar al paciente. Se puede considerar el empleo de betabloqueantes cardiosselectivos, pero solo bajo la supervisión de un médico y con suma cautela, ya que los bloqueantes adrenérgicos β pueden provocar un 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

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30 °C. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

PRESENTACION

Envase conteniendo 30 cápsulas duras más 1 inhalador.

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

® Marca Registrada

Elaborado en Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Acondicionado en: Novartis Farmacéutica S.A., Barbera del Valles, Barcelona, España.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este medicamento es libre de Gluten



CDS: 18/02/2020 + 27-Jul-2020

Tracking number: N/A + 2020-PSB/GLC-1125-s



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-33220101 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.09 15:13:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.09 15:13:57 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Novartis

ONBRIZE® BREEZHALER®

INDACATEROL

Polvo para inhalación en cápsulas duras

Venta bajo receta

Industria Suiza

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.

Conserve este prospecto. Puede que necesite leerlo de nuevo.

Este medicamento se lo recetaron a usted. No lo utilice para tratar otras enfermedades y tampoco se lo dé a otra persona. Si lo hace, puede perjudicar la salud de esa persona, aunque presente los mismos síntomas que usted.

Si algún efecto secundario lo afecta mucho o nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, dígaselo al médico, farmacéutico o profesional de la salud que lo atiende.

Si tiene alguna duda, consulte al médico, farmacéutico o profesional de la salud que lo atiende.

FORMULA

Cada cápsula dura de Onbrize® Breezhaler® contiene:

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

Excipientes: lactosa monohidratada 24,806 mg; gelatina 48,00 mg.

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 (como maleato de indacaterol 389 µg)..... 300 µg

Excipientes: lactosa monohidratada 24,611 mg; gelatina 48,00 mg.

La dosis administrada (la emitida por la boquilla del inhalador Onbrize® Breezhaler®) es equivalente a 240 µg de indacaterol.

En este prospecto:

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

¿Qué debe saber antes y durante el tratamiento con Onbrize® Breezhaler®?

¿Cómo usar Onbrize® Breezhaler®?

Posibles efectos secundarios

INSTRUCCIONES DE USO DEL INHALADOR ONBRIZE® BREEZHALER®

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

Qué es Onbrize® Breezhaler®

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

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

Para qué se utiliza Onbrize® Breezhaler®

Onbrize® Breezhaler® se utiliza para ayudar a las personas que tienen problemas respiratorios debido a una afección 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 las repercusiones 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 que hay dentro de los pulmones. Ello ayuda a abrir las vías respiratorias y así el aire puede entrar y salir más fácilmente.

Si tiene alguna duda acerca del modo de actuar de ONBRIZE BREEZHALER o del motivo por el que le han recetado este medicamento, pregunte al médico.

¿Qué debe saber antes y durante el tratamiento con Onbrize® Breezhaler®?

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

No use Onbrize® Breezhaler®

- Si alguna vez ha tenido una reacción atípica o alérgica al indacaterol o a cualquiera de los otros componentes de este producto enumerados al inicio de este prospecto.

Si se encuentra en alguna de estas circunstancias, **dígase al médico y no utilice Onbrize® Breezhaler®.**

Si sospecha que es alérgico, pida consejo al médico.

Advertencias y precauciones

Antes de usar Onbrize® Breezhaler®, informe al médico si se encuentra usted en alguna de estas circunstancias:

- Si es asmático (en este caso no debe ser tratado con Onbrize® Breezhaler®)
- Si tiene problemas cardíacos.
- Si padece epilepsia.



- Si tiene problemas de la glándula tiroides.
- Si tiene diabetes.
- Si está tomando medicamentos similares para su enfermedad pulmonar (véase el apartado «Uso de otros medicamentos»).

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

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

Uso de otros medicamentos

Si está usando o ha usado recientemente otros medicamentos, incluidos los de venta sin receta, dígaselo al médico o al farmacéutico. Ello incluye, en particular, los medicamentos siguientes:

- Medicamentos para tratar la depresión (como antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminooxidasa).
- Medicamentos similares a Onbrize® Breezhaler® utilizados para tratar su enfermedad pulmonar (su uso puede elevar el riesgo de sufrir efectos secundarios).
- 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 (como el propranolol) o en el tratamiento del glaucoma (como el timolol).

Alimentos y bebidas

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

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

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

Personas de edad avanzada (65 años o más)

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

Embarazo y lactancia

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

Consulte al médico o al farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

¿Cómo usar Onbrize® Breezhaler®?

Siga al pie de la letra las instrucciones del médico. No sobrepase la dosis recomendada.

Cantidad de Onbrize® Breezhaler® que hay que inhalar

La dosis habitual consiste en **inhalar el contenido de una cápsula por día**, todos los días.

Cuándo inhalar Onbrize® Breezhaler®

Solo tiene que inhalarlo **una vez al día** porque los efectos de Onbrize® Breezhaler® duran 24 horas.

Inhalar Onbrize® Breezhaler® todos los días a la misma hora 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 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.**

Duración del tratamiento con Onbrize® Breezhaler®

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

La EPOC es una enfermedad crónica, y debe usted utilizar Onbrize® Breezhaler® **todos los días**, no solo cuando tenga problemas respiratorios u otros síntomas de esta afección.

Si tiene dudas acerca de la duración del tratamiento con Onbrize® Breezhaler®, hable con el médico o el farmacéutico.

Si utiliza más Onbrize® Breezhaler® de lo que debiera

Si ha inhalado más Onbrize® Breezhaler® del que debiera 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 precise 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) 4654-6648/4658-7777*

Si olvidó utilizar Onbrize® Breezhaler®

Si olvidó administrarse una dosis, al día siguiente inhale la que corresponda a la hora de siempre. No inhale una dosis doble para compensar la que olvidó.

Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, Onbrize® Breezhaler® puede causar efectos secundarios, aunque no todos los pacientes los presentan.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves

Infrecuentes: *Pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas.*

- Síntomas de una reacción de hipersensibilidad, como dificultad para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, los labios y la cara, urticaria, erupción cutánea.
- Síntomas de broncoespasmo paradójico, como dificultad para respirar con pitidos o tos.

Si presenta alguno de estos síntomas, avise al médico de inmediato.

Otros posibles efectos secundarios

A continuación, se enumeran otros efectos secundarios. Si estos efectos se tornan severos, dígaselo al médico, farmacéutico o profesional sanitario que lo atiende.

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

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

Frecuentes: *Pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas.*

- Dolor de cabeza
- Mareo
- Tos
- Espasmo muscular
- Dolor de garganta
- Sensación de presión o dolor en las mejillas y la frente (inflamación de los senos paranasales)
- Dolor muscular
- Hinchazón de manos, tobillos y pies
- Dolor opresivo en el pecho (problemas cardíacos)
- Palpitaciones
- Mucha sed, mucha producción de orina, aumento del apetito unido a pérdida de peso, cansancio (signos de una enfermedad llamada diabetes)
- Secreción nasal abundante
- Dolor de huesos o articulaciones
- Dolor en el pecho
- Picazón o erupción.

Infrecuentes: *Pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas.*

- Latidos cardíacos irregulares
- Latidos cardíacos rápidos
- Dolor en los músculos

- Hormigueos o entumecimiento.

Algunas personas ocasionalmente tosen al poco de inhalar el medicamento. La tos es un síntoma muy frecuente en los pacientes con EPOC. Si tose un poco tras inhalar el medicamento, no se preocupe; siempre que la cápsula esté vacía, habrá usted recibido la dosis completa.

Si observa algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, informe al médico o al farmacéutico.

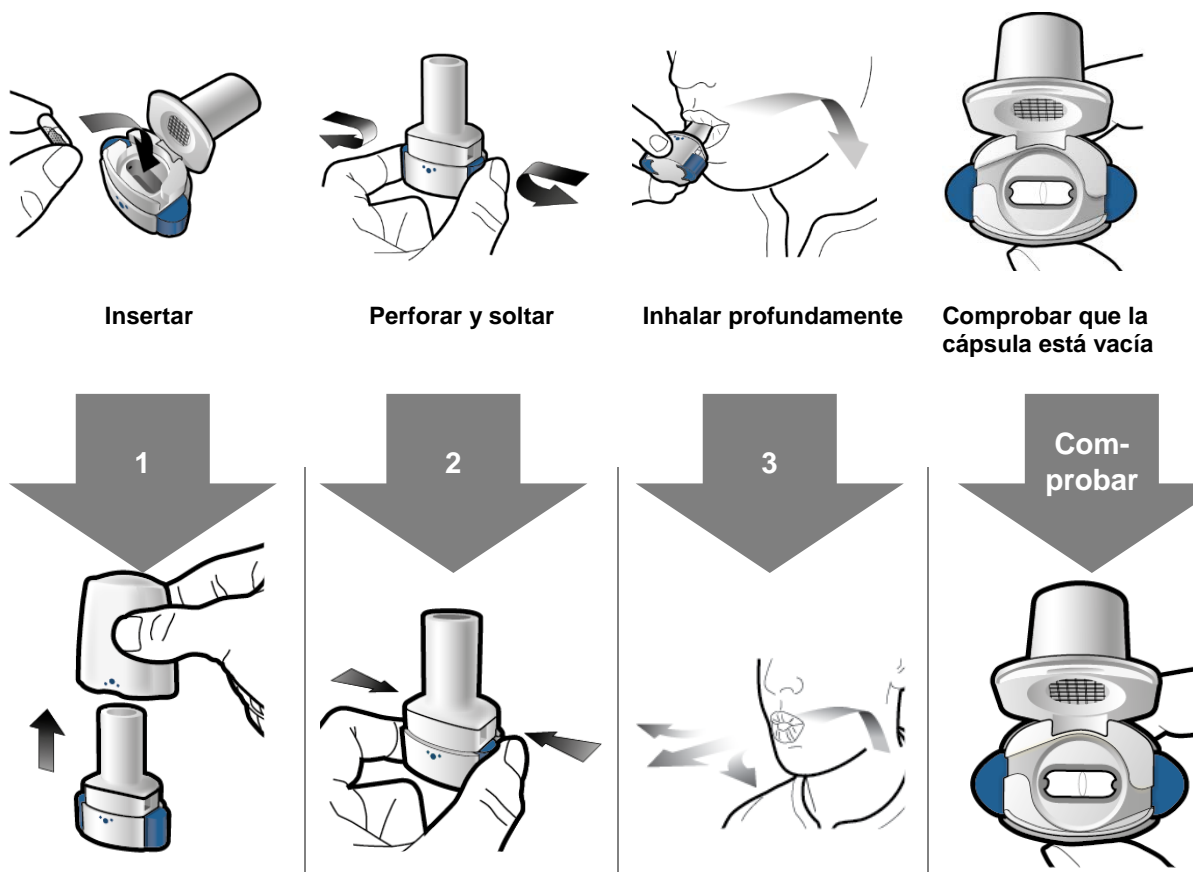
INSTRUCCIONES DE USO DEL *INHALADOR ONBRIZE BREEZHALER*®

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

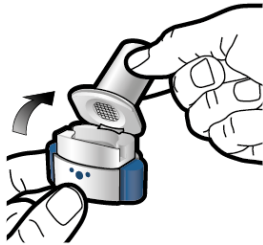
Consulte también en este prospecto el apartado “Cómo utilizar ONBRIZE BREEZHALER”.

Si tiene dudas, pregunte a su médico o farmacéutico.

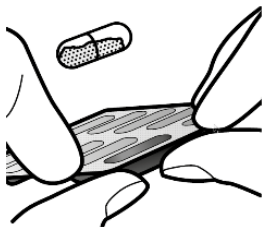
Lea íntegramente las INSTRUCCIONES DE USO antes de usar Onbrize® Breezhaler®.



Paso 1a:
Retire la tapa



Paso 1b:
Abra el inhalador



Paso 1c:
Saque la cápsula
Extraiga una cápsula de un blíster
No ingiera la cápsula.

Paso 2a:
Perfore la cápsula una vez
Sujete el inhalador en posición vertical.
Perfore la cápsula presionando firmemente los dos pulsadores laterales al mismo tiempo. Deberá oír un ruido al perforarse la cápsula.
Perfore la cápsula una sola vez.



Paso 2b:
Suelte los pulsadores laterales

Paso 3a:
Espire (expulse el aire) profundamente
No sople dentro del inhalador.



Paso 3b:
Inhale profundamente el medicamento
Sujete el inhalador como se muestra en el dibujo. Introduzca la boquilla en la boca y cierre los labios con firmeza en torno a ella.
No presione los pulsadores laterales.

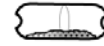
Inspire (tome aire) con rapidez tan profundamente como pueda. Durante la inhalación oirá una especie de zumbido. Quizá note el sabor del medicamento al inhalar.



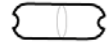
Paso 3c:
Aguante la respiración
Aguante la respiración durante 5 segundos.

Compruebe que la cápsula esté vacía
Abra el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula.

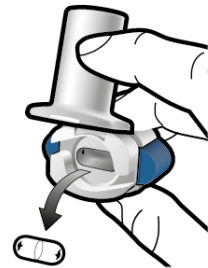
Si queda polvo en la cápsula:
Cierre el inhalador.
Repita los pasos 3a a 3c.



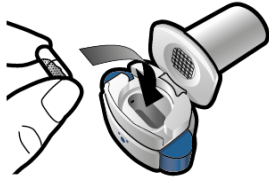
Polvo restante



Vacía



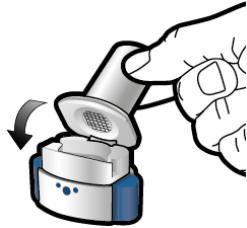
Saque la cápsula vacía
Deposite la cápsula vacía en la basura doméstica. Cierre el inhalador y vuelva a ponerle la tapa.



Paso 1d:

Inserte la cápsula

No ponga nunca una cápsula directamente en la boquilla.



Paso 1e:

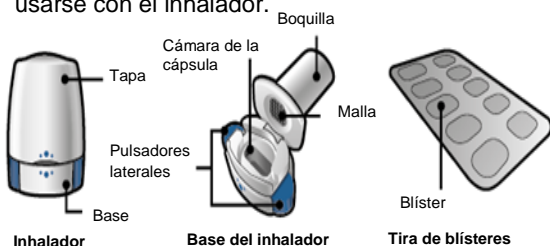
Cierre el inhalador

• **Información importante**

- Las cápsulas de Onbrize® Breezhaler® deben conservarse siempre en la tira de blísteres y extraerse únicamente justo antes de usarse.
- No ingiera la cápsula.
- No use las cápsulas de Onbrize® Breezhaler® con ningún otro inhalador.
- No use el inhalador Onbrize® Breezhaler® para administrarse ningún otro medicamento en cápsulas.
- No coloque nunca la cápsula en su boca ni en la boquilla del inhalador.
- No presione más de una vez los botones laterales.
- No sople dentro de la boquilla.
- No presione los pulsadores laterales mientras esté inhalando a través de la boquilla.
- No manipule las cápsulas con las manos mojadas.
- No lave nunca con agua el inhalador.

El envase del inhalador Onbrize® Breezhaler® contiene lo siguiente:

- Un inhalador Onbrize® Breezhaler®
- Una o más tiras de blísteres, cada una con 10 cápsulas de Onbrize® Breezhaler® que deben usarse con el inhalador.



Dudas frecuentes

¿Por qué no hizo ningún ruido el inhalador cuando inhalé?

Es posible que la cápsula se haya quedado atorada en la cámara de la cápsula. Si sucede esto, dé unos golpecitos suaves en la base del inhalador para liberar la cápsula. Siga los pasos 3a a 3c para volver a inhalar el medicamento.

¿Qué debo hacer si queda polvo en la cápsula?

Usted no ha recibido la cantidad suficiente de medicamento. Cierre el inhalador y repita los pasos 3a a 3c.

Tosí después de inhalar. ¿Importa?

A veces sucede. Siempre que la cápsula esté vacía, habrá recibido usted la cantidad suficiente del medicamento.

Noté unos pedacitos de la cápsula en la lengua. ¿Importa?

Puede suceder y no es perjudicial. La probabilidad de que la cápsula se rompa en pedacitos aumenta cuando se perfora más de una vez la cápsula.

Limpieza del inhalador

Para quitar restos de polvo, limpie el interior y el exterior de la boquilla con un paño limpio y seco que no deje pelusa. Mantenga seco el inhalador. No lave nunca con agua el inhalador.

¿Cómo conservar Onbrize® Breezhaler®?

Conservar a menos de 30 °C. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

PRESENTACION

Envase conteniendo 30 cápsulas duras más 1 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° 55.709

® Marca Registrada

Elaborado en Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Acondicionado en: Novartis Farmacéutica S.A., Barbera del Valles, Barcelona, España.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este medicamento es libre de Gluten



BPL: 18-feb-2020 + 27-jul-2020

Tracking number: N/A + 2020-PSB/GLC-1125-s



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-33220101 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.09 15:13:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.09 15:13:37 -03:00