

Onbrize® Breezhaler®

Agonista adrenérgico β_2 de acción prolongada.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN**Forma farmacéutica**

Polvo para inhalación en cápsulas duras

150 µg: Cápsula incolora transparente con una barra negra sobre la cual está impreso en negro el código del producto «IDL 150» y bajo la cual está impreso en negro el logotipo de la empresa.

Sustancia activa**Cápsulas duras de polvo para inhalación de 150 µg**

Cada cápsula contiene 194 µg de maleato de indacaterol equivalentes a 150 µg de indacaterol.

La dosis emitida (la que sale por la boquilla del inhalador Onbrize Breezhaler) es equivalente a 120 µg de indacaterol.

.

Puede que ciertas dosis farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

Excipientes

Lactosa monohidrato y gelatina.

INDICACIONES

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).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**Posología****Población destinataria general****Adultos**

La posología recomendada de Onbrize Breezhaler es una inhalación diaria del contenido de una cápsula de 150 µg usando el inhalador de Onbrize Breezhaler. La dosis solo debe aumentarse por prescripción facultativa.

Se ha constatado que la inhalación una vez al día del contenido de una cápsula de 300 µg utilizando el inhalador de Onbrize Breezhaler ofrece beneficios clínicos adicionales en algunos pacientes; por ejemplo, en lo que concierne a la dificultad para respirar, especialmente en los pacientes afectados de 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 (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

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. Las instrucciones de uso de Onbrize Breezhaler se reconocen en el apartado INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES al final de este prospecto.

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 pacientes con 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.

Existe un aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con el consumo de agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABAs) como monoterapia en el tratamiento del asma.

El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en 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 tirototoxicosis, 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 adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA) o los productos combinados que contengan LABA, como Onbrize Breezhaler, se deben usar con precaución en pacientes con prolongación conocida o presunta del intervalo QT o que estén siendo tratados con medicamentos que afectan dicho intervalo.

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.

Hiperglucemia

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.

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 µg una vez al día N = 2611 n (%)	Indacaterol 300 µg una vez al día 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
- 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)	<u>Infrecuente</u>
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.

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 cardiosselectivos, 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 $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$. 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.

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.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Grupo farmacoterapéutico, ATC

Grupo farmacoterapéutico: agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada; código ATC: R03AC18.

Modo de acción

El indacaterol es un agonista adrenérgico β_2 de acción ultraprolongada que se administra una vez al día. Los efectos farmacológicos de los agonistas adrenérgicos β_2 , 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 β_2 es más de 24 veces mayor que sobre los β_1 y 20 veces mayor que sobre los receptores β_3 . 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 hipersensitivos.

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 adrenorreceptores 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 Δ QTc 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-glucurónidos fenólicos del indacaterol y del indacaterol

hidroxilado. Otros metabolitos encontrados fueron un diastereoisómero del derivado hidroxilado, un *N*-glucurónido 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*-glucurónido 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 $\geq 90\%$ 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 $\geq 30\%$ 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 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 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)

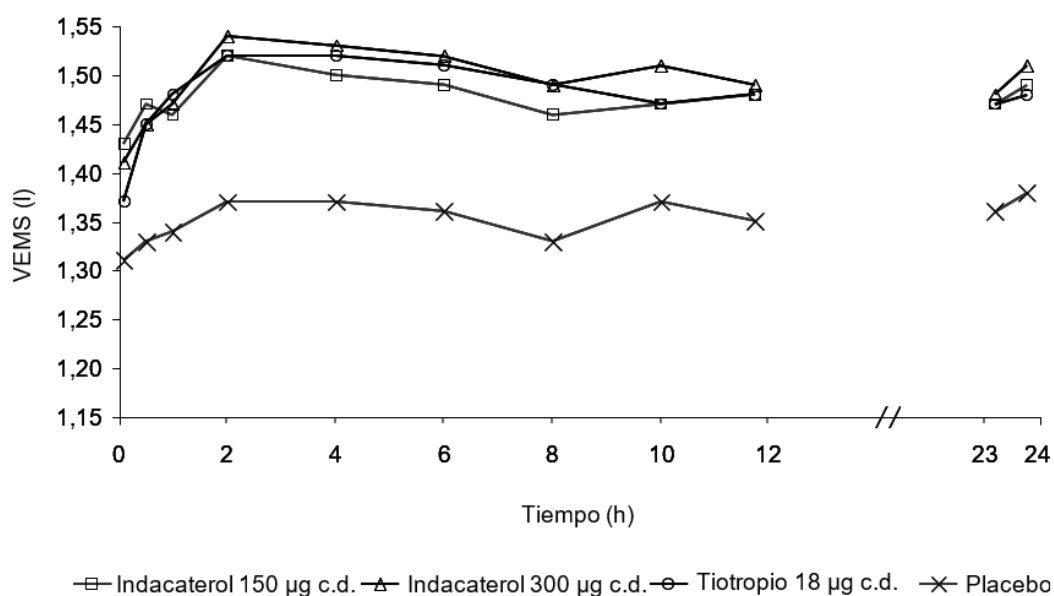
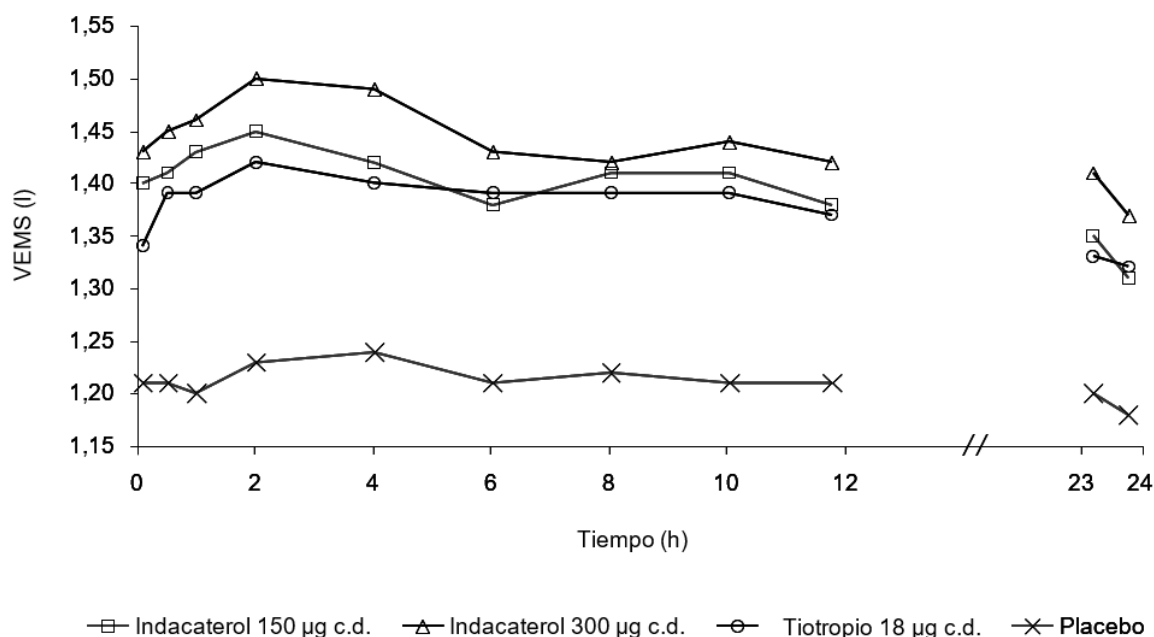


Figura 2 Media minimocuadrática de los valores seriados de VEMS obtenidos a lo largo de 12 h en el día 182 y VEMS del final del intervalo de administración en el día 183 (subgrupo de la población por intención de tratar sometido a espirometrías seriadas durante 12 horas)



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, $p < 0,001$).

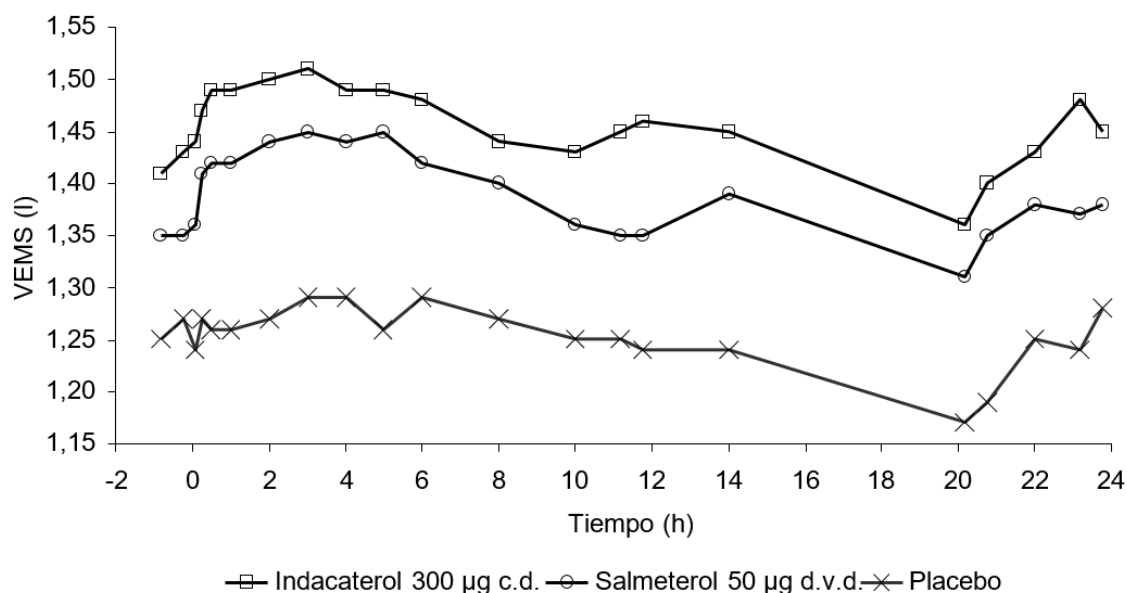
En un ensayo de 26 semanas comparativo con placebo y tratamiento activo (salmeterol con enmascaramiento) efectuado en 1002 pacientes y en el que se evaluó el tratamiento con Onbrize Breezhaler 150 µg una vez al día, la mejoría media del VEMS al cabo de cinco minutos con respecto al inicio fue de 0,11 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 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 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/m^2 , 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 β_2 . Un estudio de 26 semanas en ratones hemicigóticos CB6F1/Tg-rasH2 que recibieron indacaterol

oral (por sonda) no mostró ningún indicio de poder tumorigénico con dosis que, en mg/m^2 , son unas 9800 veces superiores a la dosis clínica máxima recomendada de 300 μg una vez al día.

INCOMPATIBILIDADES

No corresponde.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

No debe utilizarse Onbrize Breezhaler después de la fecha de caducidad («EXP») que figura en el envase.

Onbrize Breezhaler debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

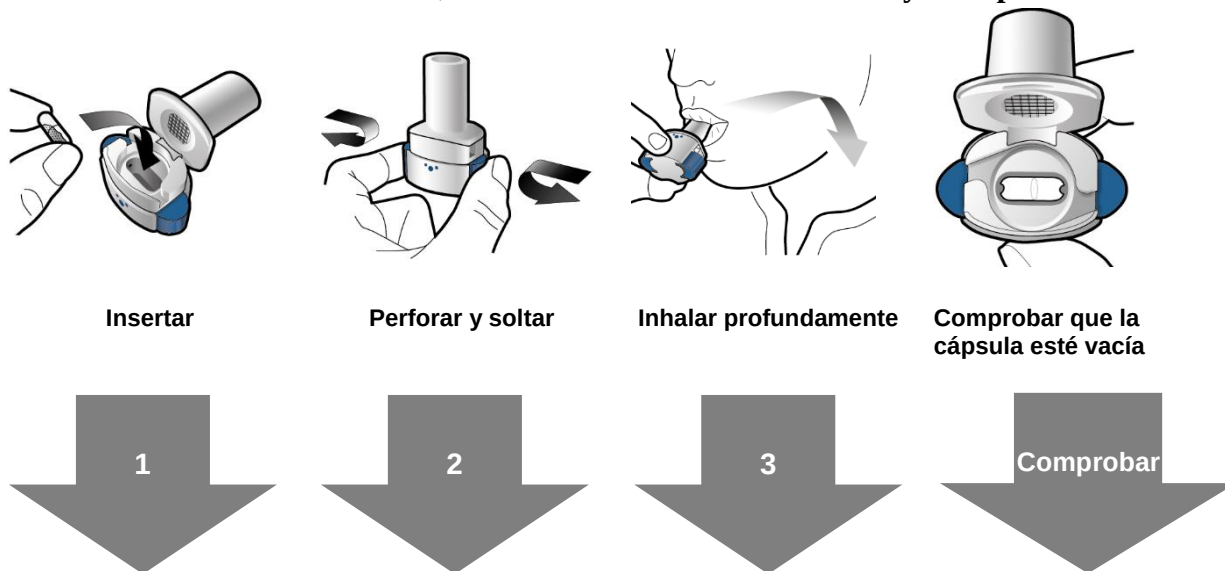
Para la administración o la utilización correcta del producto, sírvase consultar el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN.

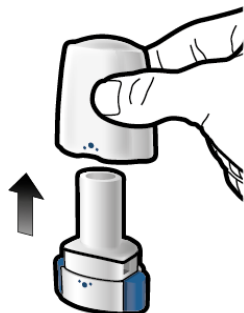
INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

En este apartado del prospecto se explica el uso y mantenimiento del inhalador Onbrize Breezhaler. Por favor, lea y siga al pie de la letra estas instrucciones.

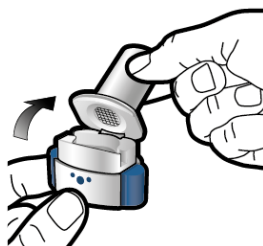
Si tiene dudas, **consulte a su médico o farmacéutico.**

Antes de usar Onbrize Breezhaler, lea todas **las instrucciones de uso y manipulación.**

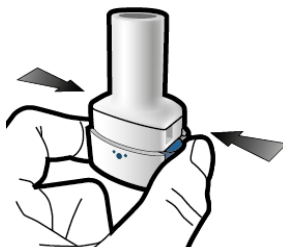




Paso 1a:
Retire la tapa



Paso 1b:
Abra el inhalador



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.



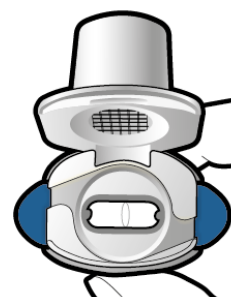
Paso 2b:
Suelte los pulsadores laterales



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.



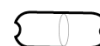
Compruebe que la cápsula esté vacía
Abra el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula.

Si queda polvo en la cápsula:

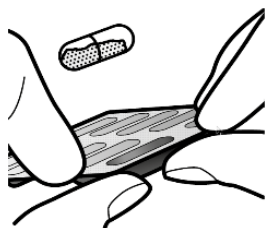
- Cierre el inhalador.
- Repita los pasos 3a a 3c.



Polvo restante



Vacía



Paso 1c:

Saque la cápsula

Saque una cápsula del blíster.

No ingiera la cápsula.



Paso 1d:

Inserte la cápsula

No ponga nunca una cápsula directamente en la boquilla.

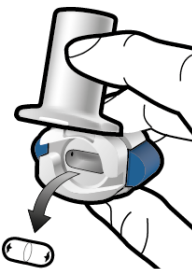
Inspire (tome aire) con rapidez tan profundamente como pueda.
Durante la inhalación oirá una especie de zumbido.
Quizá note el sabor del medicamento al inhalar.



Paso 3c:

Aguante la respiración

Aguante la respiración durante 5 segundos.



Saque la cápsula vacía

Deposite la cápsula vacía en la basura doméstica.

Cierre el inhalador y vuelva a ponerle la tapa.

• **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.

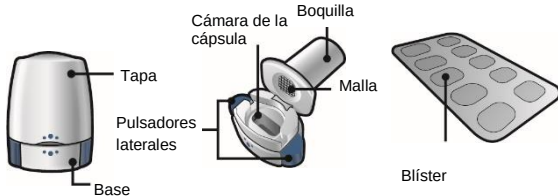


Paso 1e:
Cierre el inhalador

- No use el inhalador de 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 pulsadores 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.

La caja del inhalador Onbrize Breezhaler contiene lo siguiente:

- Un inhalador Onbrize Breezhaler
- Una o más tiras de blísteres, cada una con 6 o 10 cápsulas de Onbrize Breezhaler que deben usarse con el inhalador.



Inhalador Base del inhalador Tira de blísteres

Dudas frecuentes

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

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.

	Es posible que la cápsula se haya quedado obstruida 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. Si la cápsula está vacía, ha recibido la cantidad suficiente de 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.	Eliminación del inhalador después de su uso El inhalador debe desecharse una vez utilizadas todas las cápsulas. Pregunte a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos e inhaladores que ya no necesite.
--	--	--

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: Julio de 2020.

® = marca registrada.

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

parestesias, mialgia.

Interacciones: ♦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. ♦La coadministración de otros simpaticomiméticos puede potenciar los efectos adversos. ♦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 . ♦No debe coadministrarse con bloqueantes adrenérgicos β (incluidos los colirios) salvo que haya motivos muy justificados para el uso de estos. ♦La inhibición de los principales responsables de la depuración del indacaterol, la CYP3A4 y la gpP, no afecta la seguridad de las dosis terapéuticas.

Envases y precios: Según el país.

Clasificación legal: Según el país.

PRESENTACIONES COMERCIALIZADAS

ESTUCHE POR 30 CÁPSULAS EN BLISTER PA/ALU/PVC/ + INHALADOR EN ALUMINIO (BREEZHALER).	Reg. INVIMA	INVIMA 2023M-0011725-R2
MUESTRA MÉDICA: ESTUCHE POR 10 CÁPSULAS EN BLISTER DE PA/ALU/PVC + INHALADOR (BREEZHALER).	Reg. INVIMA	INVIMA 2023M-0011725-R2

Referencia: 2020-PSBGLC-1125-s

Fecha de Distribución: 27-jul-2020

NOTA

Los medicamentos deben conservarse fuera del alcance de los niños.

Antes de proceder a la prescripción, sírvase leer por completo la información respectiva.

Si desea reportar un evento adverso ingrese al siguiente link: <https://www.report.novartis.com/> o a través del correo electrónico: colombia.farmacovigilancia@novartis.com

Novartis de Colombia S.A.

Calle 93B No. 16-31
PBX 654 44 44
Bogotá, D.C.
® = Marca registrada