

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA**

ONBRIZE® BREEZHALER®

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Indacaterol

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo

FORMULACIÓN:

Cada cápsula contiene:

Maleato de Indacaterol equivalente a de Indacaterol	150 µg *	300 µg **
Excipiente cbp	1 cápsula	1 cápsula

* La dosis administrada (la dosis que sale de la boquilla del inhalador) equivale a 120 µg de Indacaterol.

** La dosis administrada (la dosis que sale de la boquilla del inhalador) equivale a 240 µg de Indacaterol.

IV. INDICACIÓN TERAPÉUTICA

ONBRIZE® BREEZHALER® está indicado como 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).

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIAGrupo fármacoterapéutico: Agonista adrenérgico β_2 de acción prolongada.

Código ATC: R03AC18

MECANISMO DE ACCIÓN

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

Cuando se inhala, el Indacaterol actúa localmente en los pulmones como broncodilatador. El Indacaterol es un agonista casi total del receptor adrenérgico β_2 humano con una potencia de orden nanomolar. En bronquios humanos aislados, la actividad del Indacaterol se inicia rápidamente y es prolongada.

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

FARMACODINAMIA

Efectos farmacodinámicos primarios

ONBRIZE® BREEZHALER® mejoró consistente y significativamente la función pulmonar (medido mediante el volumen espiratorio forzado en un segundo, VEF₁) a lo largo de 24 horas en varios estudios de farmacodinamia y de eficacia clínica. **ONBRIZE® BREEZHALER®** comienza a actuar rápidamente, a los 5 minutos siguientes a la inhalación, lo que es comparable al efecto del salbutamol, agonista adrenérgico β_2 de acción rápida, y el efecto máximo se da entre 2 y 4 horas después de la administración. No se observaron indicios de taquifilaxia respecto al efecto broncodilatador tras la administración de dosis repetidas durante un máximo de 52 semanas. El efecto broncodilatador no depende del momento de la administración (en la mañana o por la noche).

ONBRIZE® BREEZHALER® redujo tanto la hiperinsuflación dinámica como la de reposo en pacientes con EPOC moderada y grave. Comparado con el placebo, la administración de 300 μg una vez al día durante 14 días aumentó en 317 mL la capacidad inspiratoria durante el ejercicio submáximo constante. También se constató un aumento estadísticamente significativo de la capacidad inspiratoria en reposo, la resistencia al esfuerzo y el VEF₁, así como una mejoría significativa de los índices de disnea.

Efectos farmacodinámicos secundarios

Como consecuencia de la activación de receptores adrenérgicos β_2 sistémicos, se observan los efectos adversos característicos de los agonistas adrenérgicos β_2 inhalados. Los efectos adversos más frecuentes son temblor y calambres del músculo esquelético, insomnio, taquicardia, disminución del potasio sérico y aumento de la glucosa plasmática.

Efectos sobre la electrofisiología cardiaca

Se evaluó el efecto de **ONBRIZE® BREEZHALER®** sobre el intervalo QT en un ensayo con doble enmascaramiento y comparativo con placebo y fármaco activo (Moxifloxacino), en el que se administraron 150 μg , 300 μg o 600 μg de Indacaterol una vez al día durante 2 semanas a 404 voluntarios sanos. Se aplicó la corrección de Fridericia a la frecuencia cardíaca para obtener el intervalo QT corregido (QT_{cF}). La máxima prolongación media de los intervalos QT_{cF} fue inferior a 5 ms y el límite superior del intervalo de confianza del 90 % estuvo por debajo de 10 ms en todas las comparaciones con placebo emparejadas en el tiempo. No había pruebas de una relación entre la concentración y ΔQT_c en el intervalo de dosis evaluado.

Monitorización electrocardiográfica en pacientes con EPOC

Se evaluó el efecto de **ONBRIZE® BREEZHALER®** sobre la frecuencia y el ritmo cardíaco utilizando un registro electrocardiográfico continuo de 24 horas (registro Holter) en un 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. El registro Holter se llevó a cabo una vez al comienzo del estudio y hasta tres veces durante el período de tratamiento de 26 semanas (en las semanas 2, 12 y 26).

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

No se observaron diferencias respecto al placebo o el Tiotropio en las tasas de fibrilación auricular ni en el tiempo dedicado a la 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, duplas o salvas de taquicardia.

Dado que los datos descriptivos sobre las tasas de extrasístoles ventriculares pueden ser difíciles de interpretar, se analizaron criterios proarrítmico específicos. En este análisis se comparó la presencia de extrasístoles ventriculares al inicio con la variación respecto a éste, estableciendo ciertos parámetros para dicha variación a fin de describir la respuesta proarrítmica. El número de pacientes con una respuesta proarrítmica documentada fue muy similar con ambas dosis de Indacaterol al compararlas con placebo y 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 fase III de 26 semanas de duración con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. En la semana 12, transcurrida una hora desde la administración de la dosis, las variaciones medias en comparación con el placebo fueron de entre 0.03 y 0.05 mmol/L para el potasio sérico y de entre 0.25 y 0.31 mmol/L para la glucosa plasmática media.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

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

Las concentraciones séricas de Indacaterol aumentaron con la administración repetida de una dosis al día. El estado de equilibrio se alcanzó al cabo de 12 a 15 días. La media de la razón de acumulación del Indacaterol, es decir, el ABC a lo largo del intervalo de administración de 24 horas del día 14 o el día 15 comparado con el del día 1, se encontró entre 2.9 a 3.8 para dosis de entre 75 µg y 600 µg inhaladas una vez al día.

Distribución

Tras la infusión intravenosa, el volumen de distribución (V_z) del Indacaterol fue de 2,361 L a 2,557 L, lo que indica una distribución muy amplia. La unión *in vitro* a proteínas séricas y plasmáticas humanas fue de entre el 94.1 y el 95.3 % y entre el 95.1 y el 96.2 %, respectivamente.

Biotransformación/Metabolismo

Tras la administración oral de Indacaterol radiomarcado en un estudio de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) en el ser humano, el Indacaterol inalterado era el principal componente en el suero, y representaba aproximadamente una tercera parte de toda el ABC de 24 horas relacionada con el fármaco. El metabolito más abundante en el suero era un derivado hidroxilado. Otros metabolitos importantes eran un O-glucurónido fenólico del Indacaterol y el Indacaterol hidroxilado. Se identificaron, asimismo, otros metabolitos: un diastereoisómero del derivado hidroxilado, un N-glucurónido del Indacaterol y productos resultantes de la C-desalquilación y la N-desalquilación.

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

Eliminación

En los estudios clínicos en los que se recogieron muestras de orina, la cantidad de Indacaterol que se excretaba inalterado por vía renal era generalmente inferior al 2 % de la dosis. La depuración renal del Indacaterol estaba comprendida, en promedio, entre 0.46 y 1.20 L/h. Comparada con la depuración sérica del Indacaterol, de 18.8 a 23.3 L/h, es evidente que la depuración renal desempeña un papel menor (aproximadamente entre el 2 y el 6 % de la depuración sistémica) en la eliminación del Indacaterol disponible sistémicamente.

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

El descenso de las concentraciones séricas de Indacaterol era multifásico, con una vida media terminal comprendida entre 45.5 y 126 horas. La vida media efectiva, calculada a partir de la acumulación de Indacaterol tras dosis repetidas, estaba comprendida entre 40 a 56 horas, lo que es coherente con los aproximadamente 12 a 15 días que se tarda en alcanzar el estado de equilibrio.

Poblaciones especiales

Un análisis poblacional del efecto de la edad, el sexo y el peso sobre la exposición sistémica en pacientes con EPOC tras la inhalación mostró que puede utilizarse **ONBRIZE® BREEZHALER®** de manera segura en pacientes de cualquier edad y peso, independientemente del sexo. No indicó ninguna diferencia entre subgrupos étnicos en esta población. La experiencia disponible en el tratamiento de pacientes de raza negra es limitada.

Se estudió la farmacocinética del Indacaterol en dos genotipos distintos de UGT1A1: el genotipo plenamente funcional [(TA)₆, (TA)₆] y el genotipo de baja actividad [(TA)₇, (TA)₇] (asociado al síndrome de Gilbert). El estudio mostró que el ABC y la C_{máx} de estado de equilibrio del Indacaterol eran 1,2 veces mayores en el genotipo [(TA)₇, (TA)₇], lo que indica que esta variación genotípica de la UGT1A1 afecta en grado insignificante a la exposición sistémica al Indacaterol.

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

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

VI. CONTRAINDICACIONES

ONBRIZE® BREEZHALER® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Indacaterol o a cualquiera de los componentes de la fórmula, el embarazo y la lactancia.

VII. PRECAUCIONES GENERALES

Asma

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

Cuando se usan para el tratamiento del asma, los agonistas adrenérgicos β₂ de acción prolongada pueden incrementar el riesgo de eventos adversos graves relacionados con el asma, incluyendo muerte relacionada con el asma.

Hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad inmediata posterior a la administración de **ONBRIZE® BREEZHALER®**. Si ocurren síntomas sugerentes de reacciones alérgicas (particularmente, dificultad para respirar o deglutir, hinchazón de la lengua, labios y cara, urticaria, rash cutáneo) deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con **ONBRIZE® BREEZHALER®** e instaurar un tratamiento alternativo.

Broncoespasmo paradójico

Como ocurre con otros tratamientos inhalatorios, la administración de **ONBRIZE® BREEZHALER®** puede causar un broncoespasmo paradójico potencialmente mortal. En caso de producirse, deberá interrumpirse de inmediato la administración de **ONBRIZE® BREEZHALER®** e instaurar un tratamiento alternativo.

Empeoramiento de la enfermedad

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

Efectos sistémicos

Aunque no suelen observarse efectos clínicamente significativos sobre el aparato cardiovascular después de administrar **ONBRIZE® BREEZHALER®** en las dosis recomendadas, como ocurre con otros agonistas adrenérgicos β_2 , el Indacaterol debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (coronariopatías, infarto agudo del miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión), con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, o excesivamente sensibles a los agonistas adrenérgicos β_2 .

Como con otros agonistas adrenérgicos β_2 inhalados, **ONBRIZE® BREEZHALER®** no debe ser usado más frecuentemente o a dosis mayores que las recomendadas.

ONBRIZE® BREEZHALER® no deberá usarse conjuntamente con otros agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada o con medicamentos que contengan estos compuestos.

Efectos cardiovasculares

Al igual que otros agonistas adrenérgicos β_2 , el Indacaterol puede tener efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, según lo observado por el aumento de la frecuencia del pulso, la presión arterial o los síntomas. Si aparecen estos efectos, puede que haya que suspender el tratamiento. Se ha observado, asimismo, que los agonistas adrenérgicos β_2 inducen alteraciones del ECG, como aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST, aunque se desconoce la trascendencia 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.

Hipokalemia

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

Hiper glucemia

La inhalación de dosis altas de agonistas adrenérgicos β_2 puede producir aumentos en la glucosa plasmática. Al inicio del tratamiento con **ONBRIZE® BREEZHALER®** se deberá monitorear más estrechamente la glucosa plasmática en pacientes diabéticos.

Durante los estudios clínicos los cambios de la glucosa en sangre clínicamente notables fueron generalmente más frecuentes en 1 - 2% en los pacientes tratados con **ONBRIZE® BREEZHALER®** a las dosis recomendadas que con placebo. **ONBRIZE® BREEZHALER®** no ha sido investigado en pacientes con diabetes mellitus no controlada adecuadamente.

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

EMBARAZO

Resumen de riesgos

No hay estudios controlados en mujeres embarazadas para informar sobre el riesgo asociado al producto. No se dispone de datos sobre el uso de Indacaterol en mujeres embarazadas. El Indacaterol no fue teratogénico en ratas o conejos después de la administración subcutánea.

No se conoce el posible riesgo para el ser humano. Por lo tanto, sólo debe utilizarse Indacaterol durante el embarazo si el beneficio previsto justifica el posible riesgo para el feto.

Consideraciones clínicas

Parto

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

LACTANCIA

No se sabe si el Indacaterol se excreta en la leche materna humana. No hay datos de los efectos del Indacaterol en el lactante o en la producción de leche. Se ha detectado el fármaco en la leche de ratas lactantes después de la administración subcutánea. [12] Dado que muchos fármacos se excretan en la leche materna humana, como ocurre con otros agonistas adrenérgicos β_2 inhalados, sólo debe plantearse el uso de **ONBRIZE® BREEZHALER®** en mujeres que estén amamantando si el beneficio previsto para ellas es mayor que cualquier posible riesgo para los lactantes.

POTENCIAL REPRODUCTIVO EN MUJERES Y HOMBRES

No existen recomendaciones especiales.

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

A las dosis recomendadas, el perfil de reacciones adversas de **ONBRIZE® BREEZHALER®** en pacientes con EPOC mostró que los efectos sistémicos de la estimulación adrenérgica β_2 eran clínicamente no significativos. La variación media de la frecuencia cardíaca fue inferior a un latido por minuto, y la taquicardia fue infrecuente y se reportó con una frecuencia similar a la registrada con placebo. No se detectaron prolongaciones significativas del intervalo QT_cF en comparación con placebo. La frecuencia de intervalos QT_cF apreciablemente prolongados [es decir, >450 ms (hombres) y >470 ms (mujeres)] y las notificaciones de hipokalemia fueron similares a las registradas con placebo. La media de las variaciones máximas de la glucemia fue similar con **ONBRIZE® BREEZHALER®** y placebo.

Descripción de la población

El programa de desarrollo clínico de fase III de **ONBRIZE® BREEZHALER®** constó de 16 estudios clave, en los que participaron más de 9,000 pacientes con diagnóstico clínico de EPOC entre moderado y grave. Los datos de seguridad farmacológica de 11 de estos estudios con duración de tratamiento de 12 semanas o más, correspondientes a 4,764 pacientes expuestos a dosis de Indacaterol de hasta 600 μg una vez al día, de los cuales 2,611 recibieron 150 μg una vez al día y 1,157 recibieron 300 μg una vez al día. Aproximadamente el 41 % de los pacientes padecían EPOC grave. La media de edad de los pacientes fue de 64 años, el 48 % tenían 65 años o más, y la mayoría (80 %) eran caucásicos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los estudios clínicos.

Las reacciones adversas que figuran en la tabla 1 son de la base de datos de seguridad de EPOC, se citan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA y las clases de órganos, aparatos o sistemas afectados se citan por orden decreciente de frecuencia para Indacaterol 150 µg una vez al día. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$), incluidas las notificaciones aisladas.

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

Reacciones adversas	Indacaterol 150 µg/24 h N=2,611 n (%)	Indacaterol 300 µg/24 h N=1,157 n (%)	Placebo N=2,012 n (%)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones				
Rinofaringitis	167 (6.4)	165 (14.3)	169 (8.4)	Muy Frecuente
Infección de las vías respiratorias altas	175 (6.7)	164 (14.2)	206 (10.2)	Muy Frecuente
Sinusitis	52 (2.0)	37 (3.2)	42 (2.1)	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico				
Hipersensibilidad ¹	11 (0.4)	4 (0.4)	7 (0.4)	Poco Frecuente
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Diabetes e hiperglucemia*	18 (0.7)	19 (1.6)	18 (0.9)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	93 (3.6)	43 (3.7)	61 (3.0)	Frecuente
Mareo	37 (1.4)	29 (2.5)	40 (2.0)	Frecuente
Parestesia	9 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.2)	Poco Frecuente
Trastornos cardiacos				
Enfermedad coronaria isquémica*	22 (0.8)	19 (1.6)	8 (0.4)	Frecuente
Palpitaciones	13 (0.5)	14 (1.2)	23 (1.1)	Frecuente
Fibrilación auricular	12 (0.5)	8 (0.7)	11 (0.5)	Poco Frecuente
Taquicardia	5 (0.2)	7 (0.6)	8 (0.4)	Poco Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos	129 (4.9)	95 (8.2)	104 (5.2)	Frecuente
Dolor orofaríngeo, incluyendo 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)	Poco Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito/rash	22 (0.8)	17 (1.5)	19 (0.9)	Frecuente
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo				
Espasmos musculares	46 (1.8)	40 (3.5)	21 (1.0)	Frecuente
Dolor musculo-esquelético	16 (0.6)	26 (2.3)	23 (1.1)	Frecuente
Mialgia	23 (0.9)	8 (0.7)	12 (0.6)	Poco Frecuente
Trastornos generales y del sitio de administración				
Dolor en el pecho	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 (RA) fueron seleccionadas de una base de datos de seguridad en EPOC; frecuencias basadas en el porcentaje de pacientes con RA respectivas en la población de seguridad en EPOC; categoría de frecuencia basada en la dosificación de 150 µg o 300 µg, cualquiera que haya tenido la tasa más alta. ¹Se han recibido informes de hipersensibilidad asociada con el uso de ONBRIZE® BREEZHALER® en la experiencia post-aprobación comercialización. Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Por lo tanto, la frecuencia se calcula a partir de experiencia en los estudios clínicos. Los términos marcados con * son términos de consulta estándar de MedDRA.

Con una dosis más alta no recomendada, es decir, 600 µg una vez al día, las reacciones adversas a ONBRIZE® BREEZHALER® eran, en conjunto, similares a las observadas con las dosis recomendadas. Otra reacción adversa fue el temblor. La nasofaringitis, los espasmos musculares, la cefalea y el edema periférico fueron más frecuentes que con las dosis recomendadas.

Descripción de algunas reacciones adversas

En estudios clínicos fase III, profesionales de la salud observaron que, durante las visitas al consultorio, en promedio del 17-20 % de los pacientes presentaba tos esporádica que solía aparecer en los 15 segundos posteriores a la inhalación y generalmente duraba 5 segundos. En general, esta tos que aparecía tras la inhalación se toleraba bien, y en los estudios en los que se administraron las dosis recomendadas no obligó a ningún paciente a dejar el tratamiento (la tos es un síntoma de la EPOC y hasta el 8.2% de los pacientes reportaron tos como un evento adverso.) No hay pruebas de que la tos que aparece tras la inhalación se asocie a broncoespasmo, exacerbaciones, empeoramiento de la enfermedad o pérdida de eficacia.

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Fármacos que prolongan el intervalo QTc

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

Simpaticomiméticos

La administración concomitante de otros simpaticomiméticos (solos o en asociación) puede potenciar los efectos adversos de ONBRIZE® BREEZHALER® (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

Hipokalemia

La administración concomitante de derivados metilxantínicos, corticoides o diuréticos no ahorradores de potasio puede intensificar el posible efecto depletador de potasio de los agonistas adrenérgicos β_2 .

Bloqueadores β -adrenérgicos

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

Interacciones farmacológicas asociadas al metabolismo y a transportadores

La inhibición de los principales responsables de la depuración del Indacaterol, CYP3A4 y P-gp, no afecta a la seguridad de las dosis terapéuticas de ONBRIZE® BREEZHALER®. Se llevaron a cabo estudios de interacción farmacológica utilizando inhibidores potentes y específicos de CYP3A4 y P-gp (es decir, Ketoconazol, Eritromicina, Verapamilo y Ritonavir). Con el uso del Verapamilo como inhibidor prototípico de P-gp, el ABC se multiplicó por 1.4-2 y la C_{\max} por 1.5. La coadministración de Eritromicina y ONBRIZE® BREEZHALER® multiplicó el ABC por 1.4-1.6 y la C_{\max} por 1.2. La inhibición conjunta de P-gp y CYP3A4 por el Ketoconazol, inhibidor doble muy potente, multiplicó el ABC por 2 y la C_{\max} por 1.4. El tratamiento concomitante con Ritonavir, otro inhibidor dual de la CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1.6 a 1.8 veces del ABC, mientras que la C_{\max} no se vio afectada. Considerados en conjunto, los datos indican que la depuración sistémica está influida por la modulación de la actividad de P-gp y de CYP3A4, y que la duplicación del ABC causada por el potente inhibidor doble Ketoconazol refleja el impacto de la máxima inhibición conjunta. Dados los antecedentes de seguridad del tratamiento con ONBRIZE® BREEZHALER® en ensayos clínicos de hasta un año de duración con dosis entre dos y cuatro veces superiores a las dosis terapéuticas recomendadas, la magnitud de los aumentos de la exposición como consecuencia de interacciones farmacológicas no plantea problemas de seguridad.

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.

XI. ALTERACIONES DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

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

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales sobre toxicidad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, potencial cancerígeno y toxicidad en la reproducción.

En los estudios de toxicidad en perros, los efectos de Indacaterol fueron principalmente en el sistema cardiovascular y consistían en taquicardia, arritmias y lesiones miocárdicas. Estos efectos son efectos farmacológicos conocidos y podrían explicarse por las propiedades agonistas adrenérgicas β_2 del Indacaterol. Otros efectos de interés observados en los estudios de toxicidad de dosis repetidas consistieron en una leve irritación de las vías respiratorias altas en ratas, manifestada por rinitis y alteraciones del epitelio de las fosas nasales y la laringe. Todos estos efectos se observaron únicamente con exposiciones consideradas lo bastante superiores a la exposición humana máxima como para indicar que guardan escasa relación con el uso clínico.

Los estudios sobre genotoxicidad no pusieron de manifiesto ningún poder mutágeno ni clastógeno. Se evaluó el poder cancerígeno del Indacaterol en un estudio de 2 años en ratas a las que se les administró por inhalación y un estudio de 26 semanas en ratones transgénicos a los que se les administró por vía oral. En ratas, el tratamiento administrado durante toda la vida aumentó la incidencia de leiomiomas ováricos benignos y de hiperplasia focal del músculo liso ovárico en hembras con dosis unas 68 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano, de 300 μg una vez al día (en mg/m^2). También se ha observado un aumento de la incidencia de leiomiomas en el aparato genital de ratas hembras con otros medicamentos agonistas adrenérgicos β_2 . Un estudio de 26 semanas en ratones hemigénicos CB6F1/Tg-rasH2 que recibieron Indacaterol oral (por sonda nasogástrica) no mostró ningún indicio de poder tumorigénico con dosis alrededor de 9800 veces superiores a la máxima recomendada en el ser humano, de 300 μg una vez al día (en mg/m^2).

Datos

Datos en animales

Las reacciones adversas durante el embarazo y el desarrollo embrionario/fetal en conejos después de la administración subcutánea, sólo se demostró en las dosis máximas de más de 500 veces que las alcanzadas después de la inhalación diaria de 150 microgramos en humanos (basado en el ABC_{0-24 h}).

Fertilidad

Los estudios de reproducción y otros datos obtenidos en animales no pusieron de manifiesto ningún problema real o potencial sobre la fertilidad ni en machos ni en hembras.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

La dosis recomendada de 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 pacientes con EPOC grave. La dosis máxima es de 300 µg una vez al día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal se puede administrar la dosis recomendada de **ONBRIZE® BREEZHALER®**.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). En los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se puede administrar la dosis recomendada de **ONBRIZE® BREEZHALER®**.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad)

ONBRIZE® BREEZHALER® no debe utilizarse en pacientes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años de edad)

No se requiere ajuste de dosis de **ONBRIZE BREEZHALER®** en pacientes de 65 años y mayores.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Bucal

CONSIDERACIÓN DE USO: Para inhalación mediante el dispositivo.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

Las cápsulas de **ONBRIZE® BREEZHALER®** sólo deben administrarse por vía oral inhalatoria y utilizando exclusivamente el inhalador. Las cápsulas de **ONBRIZE® BREEZHALER®** no deben ingerirse.

ONBRIZE® BREEZHALER® debe de administrarse a la misma hora diariamente. Si se omite una dosis, la siguiente dosis deberá administrarse a la misma hora del siguiente día.

Las cápsulas de **ONBRIZE® BREEZHALER®** deben conservarse siempre en el blíster y después de extraerlas **DEBERAN USARSE INMEDIATAMENTE**.

Los pacientes deben ser instruidos sobre cómo administrar correctamente el producto. Los pacientes que no experimentan mejoría en su respiración, se les debe preguntar si están deglutiendo las cápsulas en lugar de inhalar su contenido.

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

Es probable que una sobredosis de Indacaterol cause los efectos excesivos típicos de los agonistas adrenérgicos β₂, es decir, taquicardia, temblores, palpitaciones, cefalea, náuseas, vómitos, somnolencia, arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipokalemia e hiperglucemia.

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

XV. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

Caja con 30, 60 o 90 cápsulas con polvo (150 mcg ó 300 mcg) y dispositivo para inhalación e instructivo anexo.

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese la caja bien cerrada a no más de 30°C.

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

Léase instructivo anexo.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo, la lactancia ni en menores de 18 años.

ONBRIZE® BREEZHALER® 300 µg contiene Azul No. 1 que puede producir reacciones alérgicas

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Propiedad de:

NOVARTIS PHARMA AG.

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Suiza.

Representante Legal e Importador:

NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.

Calz. de Tlalpan No. 1779,

Col. San Diego Churubusco, C.P. 04120,

Coyoacán, Ciudad de México., México

XIX. NUMERO DE REGISTRO

Reg. No. 064M2010 SSA IV

CDS: 11.Feb.2020, 27.Jul.2020

TN: N/A, 2020-PSB/GLC-1125-s

®Marca registrada

NPI: Mar.2020, Ago.2020