

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

SEEBRI® BREEZHALER®

**II. DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Bromuro de Glicopirronio

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

Polvo

**FORMULACIÓN:**

Cada cápsula contiene:

Bromuro de Glicopirronio equivalente a 50 µg

de Glicopirronio

Excipiente cbp 1 cápsula

La dosis administrada (la dosis que sale de la boquilla del inhalador) equivale a 44 µg de Glicopirronio.

**IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

**SEEBRI® BREEZHALER®** está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento que se administra una vez al día para el alivio de los síntomas de los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

**V. CONTRAINDICACIONES**

**SEEBRI® BREEZHALER®** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Glicopirronio o a cualquiera de los componentes de la fórmula, como terapia de rescate y en menores de 18 años.

**VI. PRECAUCIONES GENERALES****No debe utilizarse a corto plazo**

**SEEBRI® BREEZHALER®** es un tratamiento de mantenimiento a largo plazo que se administra una vez al día y no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate.

**Hipersensibilidad**

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatamente después de la administración de **SEEBRI® BREEZHALER®**. Si se manifiestan signos indicativos de reacciones alérgicas, especialmente angioedema (lo cual incluye dificultad para respirar o tragar, hinchazón de lengua, labios y rostro), urticaria o erupción cutánea, se debe retirar de inmediato **SEEBRI® BREEZHALER®** e instituir un tratamiento alternativo.

**Broncoespasmo paradójico**

Al igual que sucede con otras terapias inhaladas, la administración de **SEEBRI® BREEZHALER®** puede provocar broncoespasmo paradójico que puede ser mortal. En caso de broncoespasmo paradójico, hay que retirar el medicamento de inmediato e instituir un tratamiento alternativo.

## Efectos anticolinérgicos

Como otros anticolinérgicos, **SEEBRI® BREEZHALER®** debe utilizarse con cautela en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o con retención urinaria.

Se debe asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de dicho glaucoma y hay que pedirles que dejen de utilizar **SEEBRI® BREEZHALER®** y que se pongan en contacto con el médico de inmediato cuando aparezcan tales signos y síntomas.

## Pacientes con insuficiencia renal grave

En los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, **SEEBRI® BREEZHALER®** debe utilizarse solamente si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

## VII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

### EMBARAZO

#### Resumen de riesgos

No hay estudios clínicos bien controlados en mujeres embarazadas para informar sobre el riesgo asociado al producto. No se dispone de datos del uso de Glicopirronio en mujeres embarazadas.

El Glicopirronio no fue teratogénico cuando se administró por inhalación a ratas o conejos (Ver sección PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD). El potencial de riesgo para humanos se desconoce. Dado que no se tiene suficiente experiencia de uso en mujeres embarazadas, **SEEBRI® BREEZHALER®** debe utilizarse durante el embarazo únicamente si los beneficios esperados para la paciente justifican el posible riesgo para el feto.

#### Consideraciones clínicas

##### *Parto*

##### *Información relacionada con el Glicopirronio*

En mujeres embarazadas sometidas a cesárea, 86 minutos después de que recibieran una sola inyección intramuscular de 0.006 mg de Bromuro de Glicopirronio/kg, las concentraciones plasmáticas de fármaco en la vena (0.28 ng/mL, desviación estándar 0.25 ng/mL) y en la arteria del cordón umbilical (0.18 ng/mL, desviación estándar 0.11 ng/mL) fueron bajas (clínicamente insignificantes).

##### *Datos*

##### *Datos en animales*

El Glicopirronio no resultó teratogénico cuando se administró por inhalación a ratas o conejos. Los estudios de reproducción en ratas y otros datos obtenidos en animales no han revelado problemas de desarrollo pre y postnatal. El Bromuro de Glicopirronio y sus metabolitos no atraviesan significativamente la placenta de ratas, conejos y perros hembras preñadas. La información publicada para el Bromuro de Glicopirronio no indica algún efecto reproductivo tóxico.

### LACTANCIA

#### Resumen de riesgos

No se sabe si el Bromuro de Glicopirronio pasa a la leche humana. No existen datos acerca de los efectos del Glicopirronio sobre el lactante o la producción de leche. Sin embargo, el Bromuro de Glicopirronio y sus metabolitos pasa a la leche de las ratas lactantes y ha alcanzado concentraciones de hasta 10 veces más grandes en la leche que en la sangre de las progenitoras después de la administración intravenosa. El uso de **SEEBRI® BREEZHALER®** por parte de las mujeres en lactancia deberá tomarse en consideración solamente si el beneficio esperado para la mujer justifica los posibles riesgos para el lactante (Ver sección PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

**POTENCIAL REPRODUCTIVO EN MUJERES Y HOMBRES**
**Mujeres y hombres en edad reproductiva**

No existen recomendaciones especiales.

**Fertilidad**

Estudios de reproducción y otros datos en animales no han revelado problemas de fertilidad en machos o hembras (ver sección PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

**VIII. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**
**Resumen del perfil toxicológico**

La seguridad y la tolerabilidad de **SEEBRI® BREEZHALER®** (en la dosis recomendada de 50 µg, administrada una vez al día) se evaluó en 1353 pacientes con EPOC. De dichos pacientes, 842 recibieron tratamiento durante al menos 26 semanas y 351 pacientes, por lo menos durante 52 semanas.

EL perfil de seguridad y tolerabilidad está caracterizado principalmente por síntomas relacionados con efectos anticolinérgicos. Entre las reacciones adversas relacionadas con la tolerabilidad local se han descrito irritación de la garganta, rinofaringitis, rinitis y sinusitis.

**Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos**

Las reacciones adversas notificadas durante los seis primeros meses de dos estudios clínicos pivotaes de fase III, de 6 y 12 meses de duración, respectivamente, se han ordenado por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (Tabla 1). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, se indica la correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

**Tabla 1 Reacciones adversas registradas en la base de datos conjuntos de seguridad sobre la EPOC**

Reacciones adversas	Bromuro de Glicopirronio (50 µg, una vez al día) n=1075 N (%)	Placebo n=535 N (%)	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
- Sequedad bucal	26 (2.4)	6 (1.1)	Frecuentes
- Gastroenteritis	15 (1.4)	5 (0.9)	Frecuentes
- Dispepsia	8 (0.7)	2 (0.4)	Infrecuente
- Caries dentales	4 (0.4)	0 (0)	Infrecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
- Insomnio	11 (1.0)	4 (0.8)	Frecuentes
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo</b>			
- Dolor en las extremidades	10 (0.9)	1 (0.2)	Infrecuente
- Dolor torácico musculoesquelético	8 (0.7)	3 (0.6)	Infrecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
- Prurito/Exantema	10 (0.9)	2 (0.4)	Infrecuente
<b>Trastornos generales y en el lugar de la administración</b>			
- Fatiga	9 (0.8)	3 (0.6)	Infrecuente
- Astenia	8 (0.7)	2 (0.4)	Infrecuente

Reacciones adversas	Bromuro de Glicopirronio (50 µg, una vez al día) n=1075 N (%)	Placebo n=535 N (%)	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>			
- Congestión sinusal	8 (0.7)	2 (0.4)	Infrecuente
- Tos productiva	7 (0.7)	1 (0.2)	Infrecuente
- Irritación de garganta	6 (0.6)	1 (0.2)	Infrecuente
- Epistaxis	3 (0.3)	1 (0.2)	Infrecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
- Rinitis	8 (0.7)	2 (0.4)	Infrecuente
- Cistitis	3 (0.3)	0 (0)	Infrecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
- Hiperglucemia	8 (0.7)	2 (0.4)	Infrecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
- Disuria	7 (0.7)	1 (0.2)	Infrecuente
- Retención urinaria	2 (0.2)	0 (0)	Infrecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>			
- Fibrilación auricular	6 (0.6)	0 (0)	Infrecuente
- Palpitaciones	2 (0.2)	0 (0)	Infrecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
- Hipoestesia	6 (0.6)	0 (0)	Infrecuente

En el estudio de 12 meses de duración, las siguientes reacciones adversas fueron más frecuentes en el grupo de **SEEBRI® BREEZHALER®** que en el del placebo: rinofaringitis (9.0 frente a 5.6%), vómitos (1.3 frente a 0.7%), dolor osteomuscular (1.1 frente a 0.7%), dolor cervical (1.3 frente a 0.7%), diabetes mellitus (0.8 frente a 0%).

#### Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados en la literatura (de frecuencia desconocida)

Durante la comercialización de **SEEBRI® BREEZHALER®** se han notificado las siguientes reacciones adversas. Debido a que estas reacciones adversas son reportadas de forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia, por lo que se han definido como de frecuencia desconocida. Las siguientes reacciones adversas se enlistan conforme a la clasificación órgano-sistema de MedDRA y dentro de cada categoría, las reacciones adversas están enlistadas en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 2 Reacciones Adversas de los reportes espontáneos (frecuencia desconocida)**

- Trastornos del sistema inmune
  - Angioedema, hipersensibilidad
- Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.
  - Broncoespasmo paradójico, disfonía
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
  - Prurito

#### Descripción de reacciones adversas específicas

La reacción adversa anticolinérgica más frecuente fue la sequedad bucal. La mayoría de los casos de sequedad bucal estaban posiblemente relacionados con el medicamento y eran de naturaleza leve; ninguno de ellos resultó grave. Los pocos exantemas registrados fueron generalmente de naturaleza leve.

## **Poblaciones especiales**

En los pacientes mayores de 75 años de edad, se observó una mayor frecuencia de infecciones en las vías urinarias y de cefalea en el grupo de **SEEBRI® BREEZHALER®** que en el del placebo (3.0 frente a 1.5% y 2.3 frente a 0%, respectivamente).

## **IX. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

No se ha estudiado la administración de **SEEBRI® BREEZHALER®** junto con medicamentos inhalados que contienen anticolinérgicos y, por consiguiente, como en el caso de otros anticolinérgicos, no se recomienda.

La administración simultánea de Glicopirronio (**SEEBRI® BREEZHALER®**) y de Indacaterol inhalado por vía oral (un agonista adrenérgico  $\beta_2$ ) no alteró la farmacocinética de ninguno de los dos fármacos en las condiciones del estado estacionario de ambos.

Aunque no se han realizado estudios formales de interacción farmacológica, se ha utilizado **SEEBRI® BREEZHALER®** de forma concomitante con otros medicamentos de uso común en el tratamiento de la EPOC, y no se presentó evidencia clínica de interacciones entre medicamentos. Estos incluyen broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas, corticosteroide oral e inhalado.

En un estudio clínico efectuado en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que supuestamente contribuye a la eliminación renal del Glicopirronio, aumentó la exposición total (ABC) al Glicopirronio en un 22% y redujo la depuración renal en un 23%. A juzgar por la magnitud de estas variaciones, no cabe esperar que se produzca una interacción farmacológica de interés clínico cuando se administre **SEEBRI® BREEZHALER®** junto con la cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos.

Los estudios *in vitro* revelan que no es probable que **SEEBRI® BREEZHALER®** inhiba o induzca el metabolismo de otros fármacos o procesos en los que participan los transportadores de fármacos. El metabolismo mediado por enzimas múltiples desempeña un papel secundario en la eliminación del Glicopirronio (Ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). Es poco probable que la inhibición o la inducción del metabolismo del Glicopirronio alteren de forma significativa la exposición sistémica al fármaco.

## **X. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

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

Los efectos observados en los estudios de toxicidad en los que se administraron dosis inhaladas de forma repetida se atribuyeron a la exacerbación del efecto farmacológico previsto del Bromuro de Glicopirronio o a una ligera irritación local. Dichos efectos fueron, por ejemplo, aumentos leves o moderados de la frecuencia cardíaca en los perros y varios cambios reversibles en las ratas y los perros, asociados a una menor secreción de las glándulas salivales, lagrimal, Harderianas y de la faringe. La opacidad del cristalino observada en los estudios crónicos de las ratas se ha descrito con otros antagonistas muscarínicos y se le considera específica de dicha especie animal y de escasa importancia a efectos del uso terapéutico en los pacientes. Entre las anomalías detectadas en las vías respiratorias de las ratas se apreciaron alteraciones degenerativas o regenerativas e inflamación de la cavidad nasal y la laringe, que son compatibles con la ligera irritación local. En la rata también se observaron alteraciones epiteliales mínimas del pulmón (en la unión bronquioloalveolar), que se consideran respuestas leves de adaptación. Todas estas anomalías se observaron con exposiciones bastante mayores que la exposición humana máxima, de modo que no cabe esperar que revistan interés para el uso clínico previsto.

Los estudios de genotoxicidad no han revelado indicios de poder mutágeno ni clastogénico por parte del bromuro de Glicopirronio. Los estudios de carcinogénesis realizados en ratones transgénicos por vía oral y en ratas por vía inhalada no han revelado indicios de carcinogénesis con exposiciones sistémicas (ABC) que eran considerablemente mayores (casi 53 veces mayores en los ratones y cerca de 75 veces mayores en las ratas) que la máxima dosis diaria de 50  $\mu\text{g}$  recomendada para uso humano.

## **XI. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

### **Población general**

La dosis recomendada de **SEEBRI® BREEZHALER®** es la inhalación diaria del contenido de una cápsula de 50 µg usando el inhalador de **SEEBRI® BREEZHALER®**.

### **Poblaciones especiales**

#### **Insuficiencia renal**

En los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, se puede administrar la dosis recomendada de **SEEBRI BREEZHALER®**. En los pacientes con insuficiencia renal grave o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, **SEEBRI® BREEZHALER®** se utilizará solamente si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos (Ver sección PRECAUCIONES GENERALES Y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

#### **Insuficiencia hepática**

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática. **SEEBRI® BREEZHALER®** se elimina principalmente por vía renal, de modo que no cabe esperar un aumento importante de la exposición en tales pacientes. No se requiere ningún ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

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

**SEEBRI® BREEZHALER®** no debe utilizarse en los pacientes menores de 18 años de edad.

#### **Pacientes geriátricos (mayores de 75 años de edad)**

En los pacientes mayores de 75 años, se puede administrar la dosis recomendada de **SEEBRI BREEZHALER®**.

**VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Bucal.

**CONSIDERACIÓN DE USO:** Para inhalación mediante el dispositivo.

### **MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Las cápsulas de **SEEBRI® BREEZHALER®** deben administrarse solo por vía bucal por inhalación, usando únicamente el inhalador de **SEEBRI BREEZHALER®**. No deben ingerirse (Ver sección MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL).

Se recomienda administrar **SEEBRI® BREEZHALER®** una vez al día (u.v.d), a la misma hora del día, todos los días. Si se olvida una dosis, debe administrarse la dosis siguiente cuanto antes. Se debe pedir a los pacientes que no tomen más de una dosis al día.

Las cápsulas de **SEEBRI® BREEZHALER®** deben conservarse siempre dentro de los blísteres para protegerlas de la humedad y sólo deben extraerse **INMEDIATAMENTE ANTES DE USARLAS**.

Al prescribir **SEEBRI BREEZHALER®**, se debe enseñar a los pacientes a utilizar correctamente el inhalador. A los pacientes que no experimentan mejoría en su respiración, se les debe preguntar si están deglutiendo las cápsulas en lugar de inhalar su contenido.

## **XII. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

Dosis altas de Glicopirronio pueden conllevar a signos y síntomas anticolinérgicos para los cuales puede que sea indicado el tratamiento sintomático.

La administración de **SEEBRI® BREEZHALER®** (en dosis de 100 y 200 µg) por vía inhalada oral una vez al día durante 28 días fue bien tolerada en los pacientes con EPOC.

No es probable que se produzca intoxicación aguda por ingestión fortuita de las cápsulas de **SEEBRI BREEZHALER®**, pues la biodisponibilidad oral es reducida (alrededor de un 5%).

Tras la administración intravenosa de 150 µg de Bromuro de Glicopirronio (equivalentes a 120 µg de Glicopirronio) a voluntarios sanos, la concentración plasmática máxima y la exposición sistémica total fueron unas 50 y 6 veces mayores, respectivamente, que las obtenidas en el estado estacionario con la dosis recomendada de **SEEBRI® BREEZHALER®** (50 µg, u.v.d.) y fueron bien toleradas.

### **XIII. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES**

Caja de cartón con 30 cápsulas con polvo y dispositivo para inhalación e instructivo anexo.

### **XIV. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Literatura exclusiva para médicos.

Léase instructivo anexo.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en menores de 18 años.

Su uso durante el embarazo y la lactancia debe consultarse con el médico.

Este producto contiene el colorante Amarillo No.6, que puede producir reacciones alérgicas.

Reporte las sospechas de reacciones adversas al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx)

### **XV. 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.

### **XVI. NÚMERO DE REGISTRO**

Reg. No. 103M2013 SSA IV

CDS: 11.Feb.2020

TN. N/A

®Marca Registrada

NPI: 06.Mar.2020