

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onbrez Breezhaler 150 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene maleato de indacaterol equivalente a 150 microgramos de indacaterol.

La dosis liberada por la boquilla del inhalador de Onbrez Breezhaler es maleato de indacaterol equivalente a 120 microgramos de indacaterol.

Excipientes:

Cada cápsula contiene 24,8 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación (cápsula dura)

Cápsulas transparentes e incoloras que contienen un polvo blanco, con “IDL 150” impreso en negro por encima de una línea negra y el logotipo de la compañía (♯) impreso en negro por debajo de la misma.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Onbrez Breezhaler está indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada consiste en la inhalación del contenido de una cápsula de 150 microgramos una vez al día, utilizando el inhalador de Onbrez Breezhaler. La dosis sólo debe aumentarse por prescripción facultativa.

Se ha demostrado que la inhalación del contenido de una cápsula de 300 microgramos una vez al día, utilizando el inhalador de Onbrez Breezhaler ofrece beneficios clínicos adicionales por lo que respecta a la dificultad para respirar, especialmente en pacientes con EPOC grave. La dosis máxima es de 300 microgramos una vez al día.

Onbrez Breezhaler debe administrarse a la misma hora cada día.

Si se olvida una dosis, la próxima dosis debe administrarse el día siguiente a la hora habitual.

Población de edad avanzada

La concentración plasmática máxima y la exposición sistémica global aumentan con la edad pero no se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No existe un uso relevante de Onbrez Breezhaler en la población pediátrica (menores de 18 años).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre el uso de Onbrez Breezhaler en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Forma de administración

Para vía inhalatoria exclusivamente.

Las cápsulas de Onbrez Breezhaler deben administrarse únicamente con la ayuda del inhalador de Onbrez Breezhaler (ver sección 6.6).

Las cápsulas de Onbrez Breezhaler no deben tragarse.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Asma

Onbrez Breezhaler no debe utilizarse en asma debido a la ausencia de datos sobre resultados a largo plazo de Onbrez Breezhaler en esta indicación.

Broncoespasmo paradójico

Como ocurre con otros tratamientos inhalatorios, la administración de Onbrez Breezhaler puede causar un broncoespasmo paradójico que puede ser amenazante para la vida. En caso de producirse, debe interrumpirse inmediatamente la administración de Onbrez Breezhaler y sustituirse por un tratamiento alternativo.

Empeoramiento de la enfermedad

Onbrez Breezhaler no está indicado para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate. Si la EPOC empeora durante el tratamiento con Onbrez Breezhaler, se debe evaluar de nuevo al paciente y al régimen de tratamiento de la EPOC. No es adecuado aumentar la dosis diaria de Onbrez Breezhaler por encima de la dosis máxima de 300 microgramos.

Efectos sistémicos

Aunque no suelen observarse efectos clínicamente relevantes sobre el sistema cardiovascular después de administrar Onbrez Breezhaler en las dosis recomendadas, tal y como ocurre con otros agonistas beta₂-adrenérgicos, indacaterol debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión), con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, y en pacientes que responden de forma inusual a los agonistas beta₂-adrenérgicos.

Efectos cardiovasculares

Al igual que otros agonistas beta₂-adrenérgicos, indacaterol puede producir efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, determinado por el incremento de la frecuencia del pulso, la presión sanguínea y/o los síntomas. Si aparecen estos efectos, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. Se ha observado, asimismo, que los agonistas beta-adrenérgicos producen alteraciones en el electrocardiograma (ECG), como el aplanamiento de la onda T y depresión del segmento ST, si bien se desconoce la significación clínica de estos hallazgos.

No se han observado efectos clínicamente relevantes sobre la prolongación del intervalo QT_c en ensayos clínicos con Onbrez Breezhaler a las dosis terapéuticas recomendadas (ver sección 5.1).

Hipocaliemia

Los agonistas beta₂-adrenérgicos pueden inducir en algunos pacientes una hipocaliemia significativa, capaz de provocar efectos adversos cardiovasculares. El descenso del potasio sérico es generalmente transitorio y no requiere administrar suplementos. En pacientes con EPOC grave, la hipocaliemia puede acentuarse por la hipoxia y por el tratamiento concomitante (ver sección 4.5), lo que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas.

Hiper glucemia

La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta₂-adrenérgicos puede inducir un aumento de la glucosa plasmática. Tras el inicio del tratamiento con Onbrez Breezhaler, deben vigilarse estrechamente los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos.

Durante los ensayos clínicos, se observó, por lo general, una mayor frecuencia (1-2%) de alteraciones clínicamente considerables de la glucemia en los pacientes tratados con Onbrez Breezhaler a las dosis recomendadas que con placebo. No se ha investigado el uso de Onbrez Breezhaler en pacientes con diabetes mellitus no controlada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Agentes simpaticomiméticos

La administración concomitante de otros agentes simpaticomiméticos (solos o como integrantes de un tratamiento de combinación) puede potenciar los efectos adversos de Onbrez Breezhaler.

Onbrez Breezhaler no debe utilizarse junto con otros agonistas beta₂-adrenérgicos de larga duración ni con medicamentos que los contengan.

Tratamiento hipocaliémico

La administración concomitante de tratamiento hipocaliémico con derivados de la metilxantina, corticoides o diuréticos no ahorradores de potasio pueden intensificar el posible efecto hipocaliémico de los agonistas beta₂-adrenérgicos, por lo tanto se debe utilizar con precaución (ver sección 4.4).

Bloqueantes beta-adrenérgicos

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta₂-adrenérgicos. Por ello, indacaterol no debe administrarse junto con bloqueantes beta-adrenérgicos (incluidos colirios) a menos que su uso esté claramente justificado. Cuando sean necesarios, es preferible utilizar bloqueantes beta-adrenérgicos cardioselectivos, aunque éstos también deben administrarse con precaución.

Interacciones asociadas al metabolismo y a transportadores

La inhibición de los agentes principales del metabolismo de indacaterol, CYP3A4 y la glicoproteína P (P-gp) aumenta hasta dos veces la exposición sistémica del fármaco. La magnitud de la exposición aumenta debido a las interacciones, si bien no afecta a la seguridad de acuerdo con la experiencia adquirida con el tratamiento con Onbrez Breezhaler en los ensayos clínicos de hasta un año de duración y utilizando dosis de hasta el doble de la dosis máxima terapéutica recomendada.

No se han observado interacciones entre Indacaterol y medicamentos administrados conjuntamente. Los estudios *in vitro* indican que el indacaterol presenta una capacidad insignificante de provocar interacciones metabólicas con medicamentos en los niveles de exposición sistémica que se alcanzan en la práctica clínica.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de indacaterol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva a una exposición clínicamente relevante (ver sección 5.3). Al igual que otros agonistas beta₂-adrenérgicos, indacaterol puede inhibir el parto debido al efecto relajante sobre el músculo liso uterino. Onbrez Breezhaler solo debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales.

Lactancia

Se desconoce si indacaterol/metabolitos se excretan por la leche materna. Los datos farmacocinéticos/toxicológicos disponibles en animales muestran excreción del indacaterol/metabolitos en la leche (ver sección 5.3). Por ello, no puede descartarse el riesgo para el lactante. Debe tomarse una decisión respecto a la discontinuación de la lactancia o a la discontinuación/abstinencia del tratamiento con Onbrez Breezhaler, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Se ha observado en ratas un descenso en la tasa de embarazos. Sin embargo, se considera improbable que la inhalación de indacaterol a las dosis máximas recomendadas afecte la reproducción o fertilidad en seres humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Onbrez Breezhaler sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes con las dosis recomendadas consistieron en rinofaringitis (9,1%), tos (6,8%), infección de las vías respiratorias altas (6,2%) y cefalea (4,8%). La gran mayoría fueron de carácter leve o moderado y su frecuencia disminuyó al continuar el tratamiento.

A las dosis recomendadas, el perfil de seguridad de Onbrez Breezhaler en pacientes con EPOC pone de manifiesto unos efectos sistémicos carentes de significación clínica debidos a la estimulación beta₂-adrenérgica. La variación media de la frecuencia cardiaca fue inferior a un latido por minuto y la taquicardia fue infrecuente y similar a la registrada en el grupo 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 hipocaliemia fueron similares a las registradas con placebo. La variación media de las alteraciones máximas de glucemia resultaron similares con Onbrez Breezhaler y con placebo.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

El programa de desarrollo clínico de fase III de Onbrez Breezhaler incluyó pacientes con un diagnóstico clínico de EPOC entre moderada y grave. En él, se han tratado 2.154 pacientes con dosis de indacaterol de hasta dos veces la dosis máxima recomendada y hasta un año de tratamiento. De estos pacientes, 627 recibieron 150 microgramos una vez al día y 853 recibieron 300 microgramos una vez al día. Aproximadamente, el 40% de los pacientes padecían EPOC grave. La media de edad de los pacientes era 63 años, con un 47% de los pacientes de 65 años o mayores, y la mayoría (89%) de raza caucásica.

Las reacciones adversas de la Tabla 1 se citan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA de la base de datos de seguridad de EPOC. Dentro de cada clase de órganos, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia de acuerdo con la convención siguiente (CIOMS III): Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas

Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Rinofaringitis	Frecuente
Infección de las vías respiratorias altas	Frecuente
Sinusitis	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Diabetes mellitus e hiperglucemia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuente
Parestesia	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	
Isquemia coronaria	Frecuente
Fibrilación auricular	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	Frecuente
Dolor faringolaríngeo	Frecuente
Rinorrea	Frecuente
Congestión del tracto respiratorio	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Espasmos musculares	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Edema periférico	Frecuente
Dolor torácico no cardíaco	Poco frecuente

Con una dosis doble de la máxima dosis recomendada, el perfil de seguridad de Onbrez Breezhaler resultó similar al de las dosis recomendadas. Otras reacciones adversas fueron temblor (frecuente) y anemia (poco frecuente).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En los ensayos clínicos fase III, los profesionales sanitarios observaron que durante las visitas, una media del 17-20% de los pacientes presentaba una tos esporádica que solía aparecer en los 15 segundos posteriores a la inhalación y duraba generalmente 5 segundos (aproximadamente 10 segundos en fumadores). Se observó con mayor frecuencia en mujeres que en hombres y en fumadores que en ex-fumadores. En general, esta tos que aparecía tras la inhalación se toleraba bien y no obligó a ningún paciente a discontinuar el ensayo con las dosis recomendadas (la tos es un síntoma de la EPOC y únicamente el 6,8% de los pacientes describieron la tos como reacción adversa). No existe evidencia de que la tos que aparece tras la inhalación se asocie al broncoespasmo, exacerbaciones, empeoramiento de la enfermedad o pérdida de eficacia.

4.9 Sobredosis

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

Es probable que una sobredosis de indacaterol cause exageradamente los efectos típicos de los estimulantes beta₂-adrenérgicos, es decir, taquicardia, temblor, palpitaciones, cefalea, náuseas, vómitos, mareos, arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipocaliemia e hiperglucemia.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agonista beta₂-adrenérgico de larga duración, código ATC: R03AC18

Mecanismo de acción

Los efectos farmacológicos de los agonistas de los adrenorreceptores beta₂, son atribuibles, al menos en parte, a la estimulación de la adenil ciclasa intracelular, la enzima que cataliza la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) en 3',5'-monofosfato de adenosina (AMP) cíclico (monofosfato cíclico). El aumento de los niveles de AMP cíclico, causa relajación del músculo liso bronquial. Estudios *in vitro* han demostrado que indacaterol, un agonista beta₂-adrenérgico de larga duración, tiene una actividad agonista en los receptores beta₂ que es más de 24 veces superior a la observada en los receptores beta₁ y 20 veces mayor que la registrada en los receptores beta₃.

Cuando se inhala, el indacaterol actúa localmente en los pulmones como broncodilatador. El indacaterol es un agonista parcial del receptor beta₂-adrenérgico humano con una potencia del orden nanomolar. En bronquios humanos aislados, la actividad del indacaterol se inicia rápidamente y es prolongada.

Aunque los receptores beta₂ son los receptores adrenérgicos predominantes en el músculo liso bronquial y los receptores beta₁ son los predominantes en el corazón humano, en este órgano existen también receptores beta₂-adrenérgicos que representan entre el 10 y el 50% del total de receptores adrenérgicos. No se conoce con exactitud la función específica de los receptores beta₂-adrenérgicos en el corazón, pero su presencia plantea la posibilidad de que incluso los agonistas beta₂-adrenérgicos altamente selectivos tengan efectos cardiacos.

Efectos farmacodinámicos

La administración de 150 y 300 microgramos de Onbrez Breezhaler una vez al día, mejoró la función pulmonar de forma clínicamente significativa (medida como el volumen expiratorio forzado durante el primer segundo, FEV₁) a lo largo de 24 horas en varios ensayos clínicos de eficacia y farmacodinamia. Se produjo un inicio rápido de la acción en los 5 minutos siguientes a la inhalación, con un incremento del FEV₁ con respecto al valor basal de 110-160 ml, comparable al efecto de 200 microgramos de salbutamol, agonista beta₂ de acción rápida, y significativamente más rápido que 50/500 microgramos de salmeterol/fluticasona. Los valores máximos promedio del FEV₁ respecto al valor basal fueron de 250-330 ml en el estado estacionario.

El efecto broncodilatador no dependía de la hora de administración, mañana o tarde.

Onbrez Breezhaler demostró que reducía la hiperinsuflación pulmonar, dando como resultado un aumento de la capacidad inspiratoria durante el ejercicio y en reposo, comparado con placebo.

Efectos sobre la electrofisiología cardiaca

En un ensayo doble ciego controlado con placebo y fármaco activo (moxifloxacino), de dos semanas de duración en 404 voluntarios sanos, que recibieron dosis múltiples de 150 microgramos, 300 microgramos y 600 microgramos, la prolongación media máxima observada (intervalo de confianza del 90%) del intervalo QT_cF (en milisegundos) fue de 2,66 (0,55, 4,77) 2,98 (1,02, 4,93) y 3,34 (0,86, 5,82), respectivamente. Ello demuestra que, a las dosis terapéuticas recomendadas o dos veces la dosis máxima recomendada, el medicamento no tiene potencial arritmogénico relacionado con la prolongación del intervalo QT. No hubo evidencia de una relación entre la concentración y el QT_c delta en el intervalo de dosis estudiado.

En un ensayo de fase III, doble ciego, controlado con placebo, de 26 semanas de duración y con 605 pacientes con EPOC, se demostró que no hubo diferencias clínicamente relevantes en el desarrollo de acontecimientos arritmogénicos durante el seguimiento de 24 horas al inicio del ensayo y hasta tres veces durante el periodo de tratamiento de 26 semanas, entre los pacientes que recibieron las dosis recomendadas de Onbrez Breezhaler y aquellos pacientes que recibieron placebo o tiotropio.

Eficacia clínica y seguridad

El programa de desarrollo clínico incluyó varios ensayos controlados y randomizados en pacientes con diagnóstico clínico de EPOC, uno de 12 semanas, dos de seis meses (uno de los cuales con fase de extensión de un año para evaluar la seguridad y tolerabilidad) y uno de un año. Los ensayos incluyeron determinaciones de la función pulmonar y resultados de salud tales como disnea, exacerbaciones y aspectos de calidad de vida relacionados con la salud.

Función pulmonar

La administración una vez al día de 150 microgramos y 300 microgramos de Onbrez Breezhaler, demostró mejorías clínicamente significativas de la función pulmonar. La variable principal a las 12 semanas (FEV₁ valle a las 24 horas) mostró un incremento de 130-180 ml respecto a placebo (p<0,001) con la dosis de 150 microgramos y un incremento de 60 ml respecto a 50 microgramos de salmeterol dos veces al día (p<0,001). Con la dosis de 300 microgramos se produjo un incremento de 170-180 ml respecto a placebo (p<0,001) y de 100 ml respecto a 12 microgramos de formoterol administrados dos veces al día (p<0,001). Ambas dosis produjeron un incremento de 40-50 ml, en un ensayo abierto, comparado con una dosis de 18 microgramos una vez al día de tiotropio (150 microgramos, p=0,004; 300 microgramos, p=0,01). El efecto broncodilatador a las 24 horas de Onbrez Breezhaler se mantuvo desde la primera dosis hasta un año de tratamiento sin signos de pérdida de eficacia (taquifilaxia).

Beneficios sintomáticos

Ambas dosis demostraron una mejoría estadísticamente significativa en el alivio de los síntomas (Tabla 2) frente a placebo con respecto a la disnea y estado de salud (evaluados mediante el Índice Transicional de Disnea [ITD] y el Cuestionario Respiratorio de St. George [SGRQ], respectivamente). La magnitud de la respuesta fue generalmente superior a la observada con comparadores activos (Tabla 2). Además, los pacientes tratados con Onbrez Breezhaler necesitaron significativamente menos medicación de rescate, disfrutaron de más días sin requerir medicación de rescate comparado con placebo y presentaron un porcentaje significativamente mayor de días sin síntomas diurnos.

El análisis de eficacia conjunto de 6 meses de tratamiento demostró que la tasa de exacerbaciones de EPOC fue inferior, de forma estadísticamente significativa, respecto a la de placebo. La comparación del tratamiento con respecto a placebo mostró una relación de tasas de 0,68 (95% CI [0,47, 0,98]; valor-p 0,036) y 0,74 (95% CI [0,56, 0,96]; valor-p 0,026) para 150 microgramos y 300 microgramos, respectivamente.

Se dispone de experiencia limitada sobre el tratamiento en individuos de descendencia Africana.

Tabla 2 Mejoría de los síntomas a los 6 meses de tratamiento

Tratamiento Dosis (microgramos)	Indacaterol 150 una vez al día	Indacaterol 300 una vez al día	Tiotropio 18 una vez al día	Salmeterol 50 dos veces al día	Formoterol 12 dos veces al día	Placebo
Porcentaje de pacientes que consiguieron DMCI en ITD[†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Porcentaje de pacientes que consiguieron DMCI en SGRQ[†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Reducción del n° de pulsaciones/día de medicación de rescate respecto al periodo basal	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Porcentaje de días sin medicación de rescate	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/e	42 ^a 42 ^b

Diseño del ensayo con ^a: indacaterol 150 microgramos, salmeterol y placebo; ^b: indacaterol 150 y 300 microgramos, tiotropio y placebo; ^c: indacaterol 300 microgramos, formoterol y placebo

[†] DMCI = diferencia mínima clínicamente importante (cambio ≥ 1 punto en ITD, cambio ≥ 4 puntos en SGRQ)

n/e= no evaluado a los seis meses

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha suspendido la obligación de presentar los resultados de ensayos con Onbrez Breezhaler en todos los grupos de población pediátrica, en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (ver sección 4.2 para información sobre el uso en pediatría).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Indacaterol es una molécula quiral con configuración-R.

Los datos farmacocinéticos se obtuvieron de un número de ensayos clínicos realizados con voluntarios sanos y pacientes con EPOC.

Absorción

La mediana del tiempo para alcanzar las concentraciones séricas máximas de indacaterol fue de 15 minutos aproximadamente tras la inhalación de dosis únicas o repetidas. La exposición sistémica a indacaterol aumentó al aumentar la dosis (de 150 microgramos a 600 microgramos) de una manera proporcional a la misma. La biodisponibilidad absoluta de indacaterol después de una dosis inhalada fue de una media del 43% al 45%. La exposición sistémica es consecuencia de una absorción mixta, pulmonar y gastrointestinal; el 75% aproximadamente de la exposición sistémica fue por absorción pulmonar y el 25% aproximadamente por absorción gastrointestinal.

Las concentraciones séricas de indacaterol aumentaron con la administración de dosis únicas diarias repetidas. El estado estacionario se alcanzó entre los 12 y 14 días. La tasa de acumulación media de indacaterol, es decir, el AUC durante el periodo de dosificación de 24 horas en el Día 14 comparado con el Día 1, se encontró comprendido entre 2,9 y 3,5 para dosis únicas diarias inhaladas entre 150 microgramos y 600 microgramos.

Distribución

Tras la infusión intravenosa el volumen de distribución de indacaterol durante la fase de eliminación terminal fue de 2557 litros, lo cual indica una distribución muy amplia. La unión *in vitro* a proteínas séricas y plasmáticas humanas fue de 94,1-95,3% y de 95,1-96,2%, respectivamente.

Biotransformación

Tras la administración oral de indacaterol radiomarcado en un ensayo ADME (absorción, distribución, metabolismo, excreción) en humanos, el indacaterol inalterado fue el principal componente en el suero, y representaba aproximadamente un tercio del total del AUC de 24 horas relacionada con el fármaco. El metabolito más abundante en el suero fue un derivado hidroxilado. Otros metabolitos importantes fueron O-glucuronidos fenólicos de indacaterol e indacaterol hidroxilado. Se identificaron, asimismo, otros metabolitos, un diastereómero del derivado hidroxilado, un N-glucuronido de indacaterol, y productos C- y N-desalquilados.

Los estudios *in vitro* indicaron que la UGT1A1 es el único isoformo de la UGT que metabolizó el indacaterol al O-glucuronido 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. Otros estudios *in vitro* indicaron que el indacaterol es un sustrato de baja afinidad de la bomba de flujo P-gp.

Eliminación

En los ensayos clínicos en los que se recogieron muestras de orina, la cantidad de indacaterol que se excretaba inalterado en la orina fue generalmente inferior al 2% de la dosis. El aclaramiento renal de indacaterol estuvo comprendido, en promedio, entre 0,46 y 1,20 litros/hora. Comparado con el aclaramiento sérico de indacaterol de 23,3 litros/hora, es evidente que el aclaramiento renal desempeña un papel menor (aproximadamente entre el 2 y el 5% del aclaramiento sistémico) en la eliminación del indacaterol disponible sistémicamente.

En un ensayo ADME en humanos en el que indacaterol se administró vía oral, predominó la vía de excreción fecal sobre la urinaria. El indacaterol se excretó principalmente en las heces humanas como fármaco original inalterado (54% de la dosis) y, en menor grado, como metabolitos de indacaterol hidroxilado (23% de la dosis). El balance de masas fue completo con $\geq 90\%$ de la dosis recuperada en la excreta.

Las concentraciones séricas de indacaterol descendieron de manera multifásica con una semivida terminal media comprendida entre 45,5 y 126 horas. La semivida efectiva, calculada a partir de la acumulación de indacaterol tras dosis repetidas osciló entre 40 y 52 horas lo cual es consistente con el tiempo observado para alcanzar el estado estacionario de aproximadamente 12-14 días.

Poblaciones especiales

Un análisis farmacocinético de la población mostró que no existe un efecto clínicamente relevante de la edad (adultos hasta 88 años), sexo, peso (32-168 kg) o raza sobre la farmacocinética de indacaterol. No indicó ninguna diferencia entre subgrupos étnicos en esta población.

Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada no mostraron cambios relevantes en la C_{max} o AUC de indacaterol, ni la unión a proteínas difirió entre dichos pacientes y sus controles sanos. No se realizaron ensayos en sujetos con insuficiencia hepática grave.

Debido a la muy escasa contribución de la vía renal a la eliminación total del organismo, no se realizó un ensayo en sujetos con insuficiencia renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos sobre el sistema cardiovascular atribuibles a las propiedades agonistas beta₂ de indacaterol incluyeron taquicardia, arritmias y lesiones miocárdicas en perros. En roedores se observó una leve irritación de las fosas nasales y laringe. Todos estos hallazgos se observaron con exposiciones suficientemente superiores a las esperadas en humanos.

Aunque el indacaterol no afectó a la capacidad reproductora general en un estudio de fertilidad en ratas, se observó un descenso en el número de descendientes de la progenie F₁ en un estudio peri y post-desarrollo a una exposición 14 veces más elevada que en humanos tratados con Onbrez Breezhaler. Indacaterol no fue embriotóxico o teratogénico en ratas o conejos.

Los estudios de genotoxicidad no revelaron ningún poder mutagénico o clastógeno. Se evaluó la carcinogenicidad en un estudio de dos años en ratas y en un estudio transgénico de seis meses en ratones. El aumento de la incidencia de leiomiomas de ovarios benignos e hiperplasia focal del músculo liso de ovarios en ratas fue consistente con hallazgos similares observados con otros agonistas beta₂-adrenérgicos. No se observó evidencia de carcinogenicidad en ratones. En estos estudios, las exposiciones sistémicas (AUC) en ratas y ratones a niveles de efecto adverso no observable fueron como mínimo 7 y 49 veces superiores, respectivamente, a las observadas en humanos tratados con Onbrez Breezhaler una vez al día a la dosis de 300 microgramos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Lactosa monohidrato

Cubierta de la cápsula

Gelatina

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Las cápsulas de Onbrez Breezhaler deben conservarse siempre en el blister para protegerlas de la humedad y extraerlas solo inmediatamente antes de usar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Onbrez Breezhaler es un dispositivo para inhalación de dosis única. El cuerpo del inhalador y el capuchón están fabricados con acrilonitrilo butadieno estireno, los pulsadores están fabricados con metil metacrilato acrilonitrilo butadieno estireno. Las agujas y muelles son de acero inoxidable.

Envases blister de PA/Alu/PVC – Alu, que contienen 10 cápsulas duras, con un inhalador fabricado con materiales plásticos y que se incluye en cada envase.

Cartonaje conteniendo 10 cápsulas (1x10 cápsulas en tira de blister) y un inhalador de Onbrez Breezhaler.

Cartonaje conteniendo 30 cápsulas (3x10 cápsulas en tiras de blister) y un inhalador de Onbrez Breezhaler.

Envase múltiple que contiene 2 envases (cada uno conteniendo 30 cápsulas y 1 inhalador).

Envase múltiple que contiene 3 envases (cada uno conteniendo 30 cápsulas y 1 inhalador).



Envase múltiple que contiene 30 envases (cada uno conteniendo 10 cápsulas y 1 inhalador).

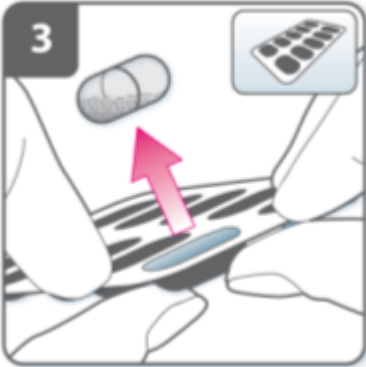
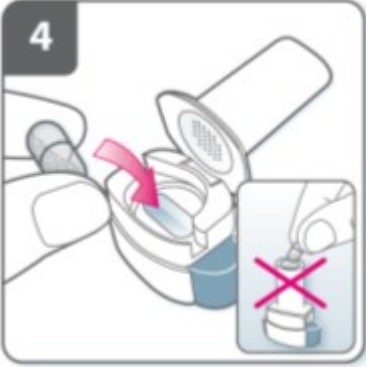

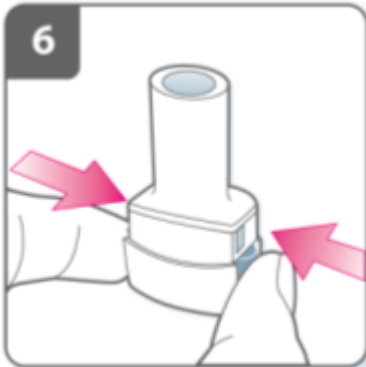
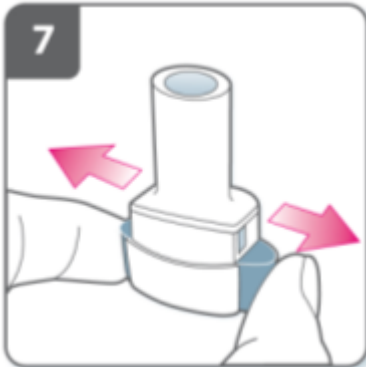
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.


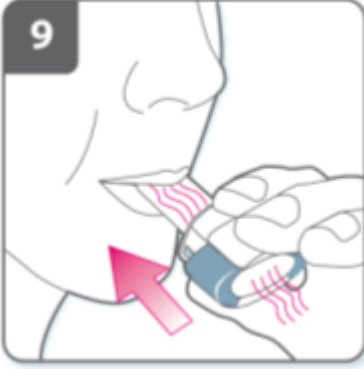
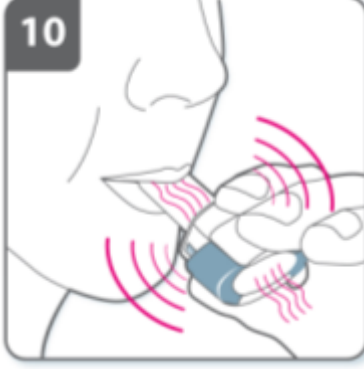
6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones


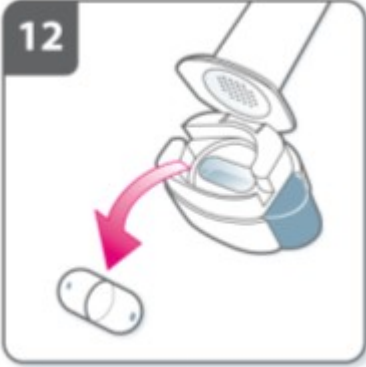

Debe utilizarse el inhalador de Onbrez Breezhaler que se proporciona con cada nueva prescripción. Deseche el inhalador después de 30 días de uso.

Instrucciones de uso y manipulación

	Retire el capuchón.
	Abra el inhalador: Sujete firmemente la base del inhalador e incline la boquilla. De esta manera se abrirá el inhalador.

	<p>Prepare la cápsula: Justo antes de usar, con las manos secas, extraiga una cápsula del blister.</p>
	<p>Introduzca la cápsula: Introduzca la cápsula en el compartimiento para la cápsula.</p> <p>No coloque nunca una cápsula directamente en la boquilla.</p>
	<p>Cierre el inhalador: Cierre el inhalador hasta que oiga un “clic”.</p>
	<p>Perfore la cápsula:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sujete el inhalador en posición vertical con la boquilla hacia arriba. • Perfore la cápsula presionando firmemente ambos pulsadores al mismo tiempo. Realice esta operación solo una vez. • Deberá oír un “click” en el momento en que se perfore la cápsula.
	<p>Suelte completamente los pulsadores.</p>

	<p>Espire: Antes de introducir la boquilla en su boca, espire completamente.</p> <p>No sople dentro de la boquilla.</p>
	<p>Inhale el medicamento Para inhalar el medicamento profundamente en sus vías respiratorias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sujete el inhalador como se muestra en la figura. Los pulsadores deben quedar situados a la derecha e izquierda. No presione los pulsadores. • Introduzca la boquilla en su boca y cierre los labios firmemente en torno a ella. • Inspire de forma rápida y constante y tan profundamente como pueda.
	<p>Nota: Cuando inspire a través del inhalador, la cápsula girará en la cámara y usted deberá oír un zumbido. Notará un gusto dulce cuando el medicamento penetre en sus pulmones.</p> <p>Información adicional Ocasionalmente, fragmentos muy pequeños de la cápsula pueden atravesar el filtro e introducirse en su boca. Si esto ocurre, puede notar estos fragmentos en su lengua. No es perjudicial si estos fragmentos se tragan o inhalan. La posibilidad de que la cápsula se fragmente aumenta si la cápsula se perfora accidentalmente más de una vez (paso 6).</p> <p>Si no oye un zumbido: La cápsula puede estar atascada en el compartimiento. Si esto ocurre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abra el inhalador y libere la cápsula con cuidado dando golpecitos en la base del mismo. No presione los pulsadores. • Inhale el medicamento de nuevo repitiendo los pasos 8 y 9.

	<p>Contenga la respiración: Después de que haya inhalado el medicamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contenga la respiración durante un mínimo de 5-10 segundos o todo lo posible mientras no le resulte incomodo, al tiempo que extrae el inhalador de la boca. • Seguidamente espire. • Abra el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula. <p>Si queda polvo en la cápsula:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cierre el inhalador. • Repita los pasos 8, 9, 10 y 11. <p>La mayoría de las personas son capaces de vaciar la cápsula en una o dos inhalaciones.</p> <p>Información adicional Algunas personas ocasionalmente pueden toser al poco de inhalar el medicamento. En caso de que le ocurra, no se preocupe. Si la cápsula está vacía, es que ha recibido suficiente cantidad de su medicamento.</p>
	<p>Después de que haya acabado de tomar su medicamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abra de nuevo la boquilla, y elimine la cápsula vacía extrayéndola del compartimiento de la cápsula. Coloque la cápsula vacía en la basura de su casa. • Cierre el inhalador y coloque de nuevo el capuchón. <p>No conserve las cápsulas en el inhalador de Onbrez Breezhaler.</p>
	<p>Marque en el registro de dosis diaria: En el interior del envase hay un registro de dosis diaria. Coloque una marca en el recuadro de hoy si le ayuda a recordar cuando le toca la siguiente dosis.</p>

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/593/001-005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

30.11.2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onbrez Breezhaler 300 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene maleato de indacaterol equivalente a 300 microgramos de indacaterol.

La dosis liberada por la boquilla del inhalador de Onbrez Breezhaler es maleato de indacaterol equivalente a 240 microgramos de indacaterol.

Excipientes:

Cada cápsula contiene 24,6 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación (cápsula dura)

Cápsulas transparentes e incoloras que contienen un polvo blanco, con “IDL 300” impreso en azul por encima de una línea azul y el logotipo de la compañía (♯) impreso en azul por debajo de la misma.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Onbrez Breezhaler está indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada consiste en la inhalación del contenido de una cápsula de 150 microgramos una vez al día, utilizando el inhalador de Onbrez Breezhaler. La dosis sólo debe aumentarse por prescripción facultativa.

Se ha demostrado que la inhalación del contenido de una cápsula de 300 microgramos una vez al día, utilizando el inhalador de Onbrez Breezhaler ofrece beneficios clínicos adicionales por lo que respecta a la dificultad para respirar, especialmente en pacientes con EPOC grave. La dosis máxima es de 300 microgramos una vez al día.

Onbrez Breezhaler debe administrarse a la misma hora cada día.

Si se olvida una dosis, la próxima dosis debe administrarse el día siguiente a la hora habitual.

Población de edad avanzada

La concentración plasmática máxima y la exposición sistémica global aumentan con la edad pero no se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No existe un uso relevante de Onbrez Breezhaler en la población pediátrica (menores de 18 años).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre el uso de Onbrez Breezhaler en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Forma de administración

Para vía inhalatoria exclusivamente.

Las cápsulas de Onbrez Breezhaler deben administrarse únicamente con la ayuda del inhalador de Onbrez Breezhaler (ver sección 6.6).

Las cápsulas de Onbrez Breezhaler no deben tragarse.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Asma

Onbrez Breezhaler no debe utilizarse en asma debido a la ausencia de datos sobre resultados a largo plazo de Onbrez Breezhaler en esta indicación.

Broncoespasmo paradójico

Como ocurre con otros tratamientos inhalatorios, la administración de Onbrez Breezhaler puede causar un broncoespasmo paradójico que puede ser amenazante para la vida. En caso de producirse, debe interrumpirse inmediatamente la administración de Onbrez Breezhaler y sustituirse por un tratamiento alternativo.

Empeoramiento de la enfermedad

Onbrez Breezhaler no está indicado para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate. Si la EPOC empeora durante el tratamiento con Onbrez Breezhaler, se debe evaluar de nuevo al paciente y al régimen de tratamiento de la EPOC. No es adecuado aumentar la dosis diaria de Onbrez Breezhaler por encima de la dosis máxima de 300 microgramos.

Efectos sistémicos

Aunque no suelen observarse efectos clínicamente relevantes sobre el sistema cardiovascular después de administrar Onbrez Breezhaler en las dosis recomendadas, tal y como ocurre con otros agonistas beta₂-adrenérgicos, indacaterol debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión), con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, y en pacientes que responden de forma inusual a los agonistas beta₂-adrenérgicos.

Efectos cardiovasculares

Al igual que otros agonistas beta₂-adrenérgicos, indacaterol puede producir efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, determinado por el incremento de la frecuencia del pulso, la presión sanguínea y/o los síntomas. Si aparecen estos efectos, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. Se ha observado, asimismo, que los agonistas beta-adrenérgicos producen alteraciones en el electrocardiograma (ECG), como el aplanamiento de la onda T y depresión del segmento ST, si bien se desconoce la significación clínica de estos hallazgos.

No se han observado efectos clínicamente relevantes sobre la prologación del intervalo QT_c en ensayos clínicos con Onbrez Breezhaler a las dosis terapéuticas recomendadas (ver sección 5.1).

Hipocaliemia

Los agonistas beta₂-adrenérgicos pueden inducir en algunos pacientes una hipocaliemia significativa, capaz de provocar efectos adversos cardiovasculares. El descenso del potasio sérico es generalmente transitorio y no requiere administrar suplementos. En pacientes con EPOC grave, la hipocaliemia puede acentuarse por la hipoxia y por el tratamiento concomitante (ver sección 4.5), lo que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas.

Hiper glucemia

La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta₂-adrenérgicos puede inducir un aumento de la glucosa plasmática. Tras el inicio del tratamiento con Onbrez Breezhaler, deben vigilarse estrechamente los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos.

Durante los ensayos clínicos, se observó, por lo general, una mayor frecuencia (1-2%) de alteraciones clínicamente considerables de la glucemia en los pacientes tratados con Onbrez Breezhaler a las dosis recomendadas que con placebo. No se ha investigado el uso de Onbrez Breezhaler en pacientes con diabetes mellitus no controlada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Agentes simpaticomiméticos

La administración concomitante de otros agentes simpaticomiméticos (solos o como integrantes de un tratamiento de combinación) puede potenciar los efectos adversos de Onbrez Breezhaler.

Onbrez Breezhaler no debe utilizarse junto con otros agonistas beta₂-adrenérgicos de larga duración ni con medicamentos que los contengan.

Tratamiento hipocaliémico

La administración concomitante de tratamiento hipocaliémico con derivados de la metilxantina, corticoides o diuréticos no ahorradores de potasio pueden intensificar el posible efecto hipocaliémico de los agonistas beta₂-adrenérgicos, por lo tanto se debe utilizar con precaución (ver sección 4.4).

Bloqueantes beta-adrenérgicos

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta₂-adrenérgicos. Por ello, indacaterol no debe administrarse junto con bloqueantes beta-adrenérgicos (incluidos colirios) a menos que su uso esté claramente justificado. Cuando sean necesarios, es preferible utilizar bloqueantes beta-adrenérgicos cardioselectivos, aunque éstos también deben administrarse con precaución.

Interacciones asociadas al metabolismo y a transportadores

La inhibición de los agentes principales del metabolismo de indacaterol, CYP3A4 y la glicoproteína P (P-gp) aumenta hasta dos veces la exposición sistémica del fármaco. La magnitud de la exposición aumenta debido a las interacciones, si bien no afecta a la seguridad de acuerdo con la experiencia adquirida con el tratamiento con Onbrez Breezhaler en los ensayos clínicos de hasta un año de duración y utilizando dosis de hasta el doble de la dosis máxima terapéutica recomendada.

No se han observado interacciones entre Indacaterol y medicamentos administrados conjuntamente. Los estudios *in vitro* indican que el indacaterol presenta una capacidad insignificante de provocar interacciones metabólicas con medicamentos en los niveles de exposición sistémica que se alcanzan en la práctica clínica.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de indacaterol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva a una exposición clínicamente relevante (ver sección 5.3). Al igual que otros agonistas beta₂-adrenérgicos, indacaterol puede inhibir el parto debido al efecto relajante sobre el músculo liso uterino. Onbrez Breezhaler solo debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales.

Lactancia

Se desconoce si indacaterol/metabolitos se excretan por la leche materna. Los datos farmacocinéticos/toxicológicos disponibles en animales muestran excreción del indacaterol/metabolitos en la leche (ver sección 5.3). Por ello, no puede descartarse el riesgo para el lactante. Debe tomarse una decisión respecto a la discontinuación de la lactancia o a la discontinuación/abstinencia del tratamiento con Onbrez Breezhaler, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Se ha observado en ratas un descenso en la tasa de embarazos. Sin embargo, se considera improbable que la inhalación de indacaterol a las dosis máximas recomendadas afecte la reproducción o fertilidad en seres humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Onbrez Breezhaler sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes con las dosis recomendadas consistieron en rinofaringitis (9,1%), tos (6,8%), infección de las vías respiratorias altas (6,2%) y cefalea (4,8%). La gran mayoría fueron de carácter leve o moderado y su frecuencia disminuyó al continuar el tratamiento.

A las dosis recomendadas, el perfil de seguridad de Onbrez Breezhaler en pacientes con EPOC pone de manifiesto unos efectos sistémicos carentes de significación clínica debidos a la estimulación beta₂-adrenérgica. La variación media de la frecuencia cardiaca fue inferior a un latido por minuto y la taquicardia fue infrecuente y similar a la registrada en el grupo 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 hipocaliemia fueron similares a las registradas con placebo. La variación media de las alteraciones máximas de glucemia resultaron similares con Onbrez Breezhaler y con placebo.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

El programa de desarrollo clínico de fase III de Onbrez Breezhaler incluyó pacientes con un diagnóstico clínico de EPOC entre moderada y grave. En él, se han tratado 2.154 pacientes con dosis de indacaterol de hasta dos veces la dosis máxima recomendada y hasta un año de tratamiento. De estos pacientes, 627 recibieron 150 microgramos una vez al día y 853 recibieron 300 microgramos una vez al día. Aproximadamente, el 40% de los pacientes padecían EPOC grave. La media de edad de los pacientes era 63 años, con un 47% de los pacientes de 65 años o mayores, y la mayoría (89%) de raza caucásica.

Las reacciones adversas de la Tabla 1 se citan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA de la base de datos de seguridad de EPOC. Dentro de cada clase de órganos, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia de acuerdo con la convención siguiente (CIOMS III): Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas

Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Rinofaringitis	Frecuente
Infección de las vías respiratorias altas	Frecuente
Sinusitis	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Diabetes mellitus e hiperglucemia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuente
Parestesia	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	
Isquemia coronaria	Frecuente
Fibrilación auricular	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	Frecuente
Dolor faringolaríngeo	Frecuente
Rinorrea	Frecuente
Congestión del tracto respiratorio	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Espasmos musculares	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Edema periférico	Frecuente
Dolor torácico no cardíaco	Poco frecuente

Con una dosis doble de la máxima dosis recomendada, el perfil de seguridad de Onbrez Breezhaler resultó similar al de las dosis recomendadas. Otras reacciones adversas fueron temblor (frecuente) y anemia (poco frecuente).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En los ensayos clínicos fase III, los profesionales sanitarios observaron que durante las visitas, una media del 17-20% de los pacientes presentaba una tos esporádica que solía aparecer en los 15 segundos posteriores a la inhalación y duraba generalmente 5 segundos (aproximadamente 10 segundos en fumadores). Se observó con mayor frecuencia en mujeres que en hombres y en fumadores que en ex-fumadores. En general, esta tos que aparecía tras la inhalación se toleraba bien y no obligó a ningún paciente a discontinuar el ensayo con las dosis recomendadas (la tos es un síntoma de la EPOC y únicamente el 6,8% de los pacientes describieron la tos como reacción adversa). No existe evidencia de que la tos que aparece tras la inhalación se asocie al broncoespasmo, exacerbaciones, empeoramiento de la enfermedad o pérdida de eficacia.

4.9 Sobredosis

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

Es probable que una sobredosis de indacaterol cause exageradamente los efectos típicos de los estimulantes beta₂-adrenérgicos, es decir, taquicardia, temblor, palpitaciones, cefalea, náuseas, vómitos, mareos, arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipocaliemia e hiperglucemia.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agonista beta₂-adrenérgico de larga duración, código ATC: R03AC18

Mecanismo de acción

Los efectos farmacológicos de los agonistas de los adrenorreceptores beta₂, son atribuibles, al menos en parte, a la estimulación de la adenil ciclasa intracelular, la enzima que cataliza la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) en 3',5'-monofosfato de adenosina (AMP) cíclico (monofosfato cíclico). El aumento de los niveles de AMP cíclico, causa relajación del músculo liso bronquial. Estudios *in vitro* han demostrado que indacaterol, un agonista beta₂-adrenérgico de larga duración, tiene una actividad agonista en los receptores beta₂ que es más de 24 veces superior a la observada en los receptores beta₁ y 20 veces mayor que la registrada en los receptores beta₃.

Cuando se inhala, el indacaterol actúa localmente en los pulmones como broncodilatador. El indacaterol es un agonista parcial del receptor beta₂-adrenérgico humano con una potencia del orden nanomolar. En bronquios humanos aislados, la actividad del indacaterol se inicia rápidamente y es prolongada.

Aunque los receptores beta₂ son los receptores adrenérgicos predominantes en el músculo liso bronquial y los receptores beta₁ son los predominantes en el corazón humano, en este órgano existen también receptores beta₂-adrenérgicos que representan entre el 10 y el 50% del total de receptores adrenérgicos. No se conoce con exactitud la función específica de los receptores beta₂-adrenérgicos en el corazón, pero su presencia plantea la posibilidad de que incluso los agonistas beta₂-adrenérgicos altamente selectivos tengan efectos cardiacos.

Efectos farmacodinámicos

La administración de 150 y 300 microgramos de Onbrez Breezhaler una vez al día, mejoró la función pulmonar de forma clínicamente significativa (medida como el volumen expiratorio forzado durante el primer segundo, FEV₁) a lo largo de 24 horas en varios ensayos clínicos de eficacia y farmacodinamia. Se produjo un inicio rápido de la acción en los 5 minutos siguientes a la inhalación, con un incremento del FEV₁ con respecto al valor basal de 110-160 ml, comparable al efecto de 200 microgramos de salbutamol, agonista beta₂ de acción rápida, y significativamente más rápido que 50/500 microgramos de salmeterol/fluticasona. Los valores máximos promedio del FEV₁ respecto al valor basal fueron de 250-330 ml en el estado estacionario.

El efecto broncodilatador no dependía de la hora de administración, mañana o tarde.

Onbrez Breezhaler demostró que reducía la hiperinsuflación pulmonar, dando como resultado un aumento de la capacidad inspiratoria durante el ejercicio y en reposo, comparado con placebo.

Efectos sobre la electrofisiología cardiaca

En un ensayo doble ciego controlado con placebo y fármaco activo (moxifloxacino), de dos semanas de duración en 404 voluntarios sanos, que recibieron dosis múltiples de 150 microgramos, 300 microgramos y 600 microgramos, la prolongación media máxima observada (intervalo de confianza del 90%) del intervalo QT_cF (en milisegundos) fue de 2,66 (0,55, 4,77) 2,98 (1,02, 4,93) y 3,34 (0,86, 5,82), respectivamente. Ello demuestra que, a las dosis terapéuticas recomendadas o dos veces la dosis máxima recomendada, el medicamento no tiene potencial arritmogénico relacionado con la prolongación del intervalo QT. No hubo evidencia de una relación entre la concentración y el QT_c delta en el intervalo de dosis estudiado.

En un ensayo de fase III, doble ciego, controlado con placebo, de 26 semanas de duración y con 605 pacientes con EPOC, se demostró que no hubo diferencias clínicamente relevantes en el desarrollo de acontecimientos arritmogénicos durante el seguimiento de 24 horas al inicio del ensayo y hasta tres veces durante el periodo de tratamiento de 26 semanas, entre los pacientes que recibieron las dosis recomendadas de Onbrez Breezhaler y aquellos pacientes que recibieron placebo o tiotropio.

Eficacia clínica y seguridad

El programa de desarrollo clínico incluyó varios ensayos controlados y randomizados en pacientes con diagnóstico clínico de EPOC, uno de 12 semanas, dos de seis meses (uno de los cuales con fase de extensión de un año para evaluar la seguridad y tolerabilidad) y uno de un año. Los ensayos incluyeron determinaciones de la función pulmonar y resultados de salud tales como disnea, exacerbaciones y aspectos de calidad de vida relacionados con la salud.

Función pulmonar

La administración una vez al día de 150 microgramos y 300 microgramos de Onbrez Breezhaler, demostró mejorías clínicamente significativas de la función pulmonar. La variable principal a las 12 semanas (FEV₁ valle a las 24 horas) mostró un incremento de 130-180 ml respecto a placebo ($p < 0,001$) con la dosis de 150 microgramos y un incremento de 60 ml respecto a 50 microgramos de salmeterol dos veces al día ($p < 0,001$). Con la dosis de 300 microgramos se produjo un incremento de 170-180 ml respecto a placebo ($p < 0,001$) y de 100 ml respecto a 12 microgramos de formoterol administrados dos veces al día ($p < 0,001$). Ambas dosis produjeron un incremento de 40-50 ml, en un ensayo abierto, comparado con una dosis de 18 microgramos una vez al día de tiotropio (150 microgramos, $p = 0,004$; 300 microgramos, $p = 0,01$). El efecto broncodilatador a las 24 horas de Onbrez Breezhaler se mantuvo desde la primera dosis hasta un año de tratamiento sin signos de pérdida de eficacia (taquifilaxia).

Beneficios sintomáticos

Ambas dosis demostraron una mejoría estadísticamente significativa en el alivio de los síntomas (Tabla 2) frente a placebo con respecto a la disnea y estado de salud (evaluados mediante el Índice Transicional de Disnea [ITD] y el Cuestionario Respiratorio de St. George [SGRQ], respectivamente). La magnitud de la respuesta fue generalmente superior a la observada con comparadores activos (Tabla 2). Además, los pacientes tratados con Onbrez Breezhaler necesitaron significativamente menos medicación de rescate, disfrutaron de más días sin requerir medicación de rescate comparado con placebo y presentaron un porcentaje significativamente mayor de días sin síntomas diurnos.

El análisis de eficacia conjunto de 6 meses de tratamiento demostró que la tasa de exacerbaciones de EPOC fue inferior, de forma estadísticamente significativa, respecto a la de placebo. La comparación del tratamiento con respecto a placebo mostró una relación de tasas de 0,68 (95% CI [0,47, 0,98]; valor- p 0,036) y 0,74 (95% CI [0,56, 0,96]; valor- p 0,026) para 150 microgramos y 300 microgramos, respectivamente.

Se dispone de experiencia limitada sobre el tratamiento en individuos de descendencia Africana.

Tabla 2 Mejoría de los síntomas a los 6 meses de tratamiento

Tratamiento Dosis (microgramos)	Indacaterol 150 una vez al día	Indacaterol 300 una vez al día	Tiotropio 18 una vez al día	Salmeterol 50 dos veces al día	Formoterol 12 dos veces al día	Placebo
Porcentaje de pacientes que consiguieron DMCI en ITD[†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Porcentaje de pacientes que consiguieron DMCI en SGRQ[†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Reducción del n° de pulsaciones/día de medicación de rescate respecto al periodo basal	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Porcentaje de días sin medicación de rescate	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/e	42 ^a 42 ^b

Diseño del ensayo con ^a: indacaterol 150 microgramos, salmeterol y placebo; ^b: indacaterol 150 y 300 microgramos, tiotropio y placebo; ^c: indacaterol 300 microgramos, formoterol y placebo

[†] DMCI = diferencia mínima clínicamente importante (cambio ≥ 1 punto en ITD, cambio ≥ 4 puntos en SGRQ)

n/e= no evaluado a los seis meses

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha suspendido la obligación de presentar los resultados de ensayos con Onbrez Breezhaler en todos los grupos de población pediátrica, en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (ver sección 4.2 para información sobre el uso en pediatría).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Indacaterol es una molécula quiral con configuración-R.

Los datos farmacocinéticos se obtuvieron de un número de ensayos clínicos realizados con voluntarios sanos y pacientes con EPOC.

Absorción

La mediana del tiempo para alcanzar las concentraciones séricas máximas de indacaterol fue de 15 minutos aproximadamente tras la inhalación de dosis únicas o repetidas. La exposición sistémica a indacaterol aumentó al aumentar la dosis (de 150 microgramos a 600 microgramos) de una manera proporcional a la misma. La biodisponibilidad absoluta de indacaterol después de una dosis inhalada fue de una media del 43% al 45%. La exposición sistémica es consecuencia de una absorción mixta, pulmonar y gastrointestinal; el 75% aproximadamente de la exposición sistémica fue por absorción pulmonar y el 25% aproximadamente por absorción gastrointestinal.

Las concentraciones séricas de indacaterol aumentaron con la administración de dosis únicas diarias repetidas. El estado estacionario se alcanzó entre los 12 y 14 días. La tasa de acumulación media de indacaterol, es decir, el AUC durante el periodo de dosificación de 24 horas en el Día 14 comparado con el Día 1, se encontró comprendido entre 2,9 y 3,5 para dosis únicas diarias inhaladas entre 150 microgramos y 600 microgramos.

Distribución

Tras la infusión intravenosa el volumen de distribución de indacaterol durante la fase de eliminación terminal fue de 2557 litros, lo cual indica una distribución muy amplia. La unión *in vitro* a proteínas séricas y plasmáticas humanas fue de 94,1-95,3% y de 95,1-96,2%, respectivamente.

Biotransformación

Tras la administración oral de indacaterol radiomarcado en un ensayo ADME (absorción, distribución, metabolismo, excreción) en humanos, el indacaterol inalterado fue el principal componente en el suero, y representaba aproximadamente un tercio del total del AUC de 24 horas relacionada con el fármaco. El metabolito más abundante en el suero fue un derivado hidroxilado. Otros metabolitos importantes fueron O-glucurónidos fenólicos de indacaterol e indacaterol hidroxilado. Se identificaron, asimismo, otros metabolitos, un diastereómero del derivado hidroxilado, un N-glucurónido de indacaterol, y productos C- y N-desalquilados.

Los estudios *in vitro* indicaron que la UGT1A1 es el único isoformo de la UGT que metabolizó el indacaterol al 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. Otros estudios *in vitro* indicaron que el indacaterol es un sustrato de baja afinidad de la bomba de flujo P-gp.

Eliminación

En los ensayos clínicos en los que se recogieron muestras de orina, la cantidad de indacaterol que se excretaba inalterado en la orina fue generalmente inferior al 2% de la dosis. El aclaramiento renal de indacaterol estuvo comprendido, en promedio, entre 0,46 y 1,20 litros/hora. Comparado con el aclaramiento sérico de indacaterol de 23,3 litros/hora, es evidente que el aclaramiento renal desempeña un papel menor (aproximadamente entre el 2 y el 5% del aclaramiento sistémico) en la eliminación del indacaterol disponible sistémicamente.

En un ensayo ADME en humanos en el que indacaterol se administró vía oral, predominó la vía de excreción fecal sobre la urinaria. El indacaterol se excretó principalmente en las heces humanas como fármaco original inalterado (54% de la dosis) y, en menor grado, como metabolitos de indacaterol hidroxilado (23% de la dosis). El balance de masas fue completo con $\geq 90\%$ de la dosis recuperada en la excreta.

Las concentraciones séricas de indacaterol descendieron de manera multifásica con una semivida terminal media comprendida entre 45,5 y 126 horas. La semivida efectiva, calculada a partir de la acumulación de indacaterol tras dosis repetidas osciló entre 40 y 52 horas lo cual es consistente con el tiempo observado para alcanzar el estado estacionario de aproximadamente 12-14 días.

Poblaciones especiales

Un análisis farmacocinético de la población mostró que no existe un efecto clínicamente relevante de la edad (adultos hasta 88 años), sexo, peso (32-168 kg) o raza sobre la farmacocinética de indacaterol. No indicó ninguna diferencia entre subgrupos étnicos en esta población.

Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada no mostraron cambios relevantes en la C_{max} o AUC de indacaterol, ni la unión a proteínas difirió entre dichos pacientes y sus controles sanos. No se realizaron ensayos en sujetos con insuficiencia hepática grave.

Debido a la muy escasa contribución de la vía renal a la eliminación total del organismo, no se realizó un ensayo en sujetos con insuficiencia renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos sobre el sistema cardiovascular atribuibles a las propiedades agonistas beta₂ de indacaterol incluyeron taquicardia, arritmias y lesiones miocárdicas en perros. En roedores se observó una leve irritación de las fosas nasales y laringe. Todos estos hallazgos se observaron con exposiciones suficientemente superiores a las esperadas en humanos.

Aunque el indacaterol no afectó a la capacidad reproductora general en un estudio de fertilidad en ratas, se observó un descenso en el número de descendientes de la progenie F₁ en un estudio peri y post-desarrollo a una exposición 14 veces más elevada que en humanos tratados con Onbrez Breezhaler. Indacaterol no fue embriotóxico o teratogénico en ratas o conejos.

Los estudios de genotoxicidad no revelaron ningún poder mutagénico o clastógeno. Se evaluó la carcinogenicidad en un estudio de dos años en ratas y en un estudio transgénico de seis meses en ratones. El aumento de la incidencia de leiomiomas de ovarios benignos e hiperplasia focal del músculo liso de ovarios en ratas fue consistente con hallazgos similares observados con otros agonistas beta₂-adrenérgicos. No se observó evidencia de carcinogenicidad en ratones. En estos estudios, las exposiciones sistémicas (AUC) en ratas y ratones a niveles de efecto adverso no observable fueron como mínimo 7 y 49 veces superiores, respectivamente, a las observadas en humanos tratados con Onbrez Breezhaler una vez al día a la dosis de 300 microgramos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Lactosa monohidrato

Cubierta de la cápsula

Gelatina

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Las cápsulas de Onbrez Breezhaler deben conservarse siempre en el blister para protegerlas de la humedad y extraerlas solo inmediatamente antes de usar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Onbrez Breezhaler es un dispositivo para inhalación de dosis única. El cuerpo del inhalador y el capuchón están fabricados con acrilonitrilo butadieno estireno, los pulsadores están fabricados con metil metacrilato acrilonitrilo butadieno estireno. Las agujas y muelles son de acero inoxidable.

Envases blister de PA/Alu/PVC – Alu, que contienen 10 cápsulas duras, con un inhalador fabricado con materiales plásticos y que se incluye en cada envase.

Cartonaje conteniendo 10 cápsulas (1x10 cápsulas en tira de blister) y un inhalador de Onbrez Breezhaler.

Cartonaje conteniendo 30 cápsulas (3x10 cápsulas en tiras de blister) y un inhalador de Onbrez Breezhaler.

Envase múltiple que contiene 2 envases (cada uno conteniendo 30 cápsulas y 1 inhalador).

Envase múltiple que contiene 3 envases (cada uno conteniendo 30 cápsulas y 1 inhalador).



Envase múltiple que contiene 30 envases (cada uno conteniendo 10 cápsulas y 1 inhalador).

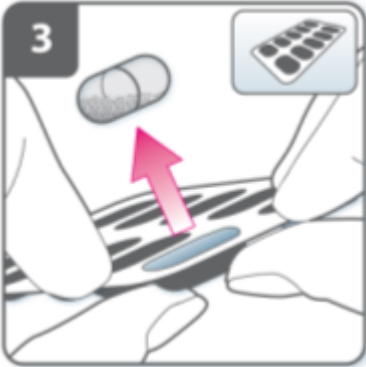
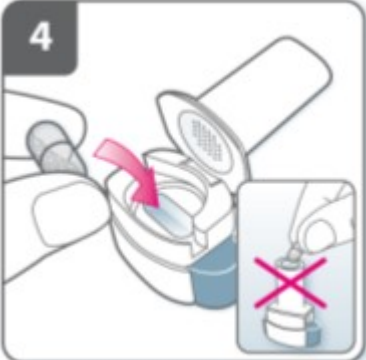

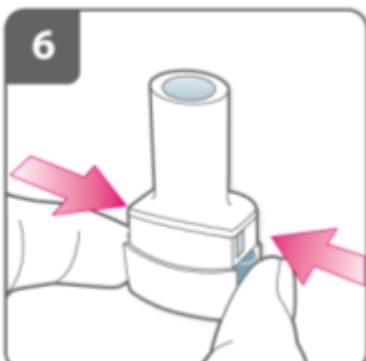

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.


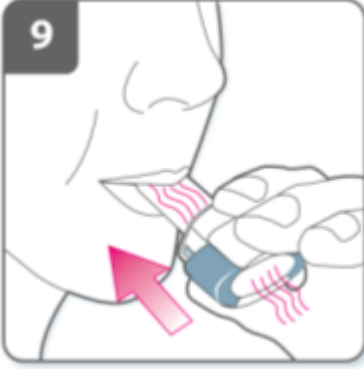
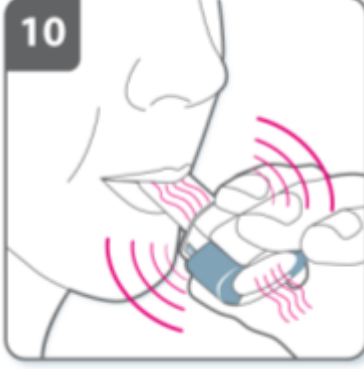
6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones


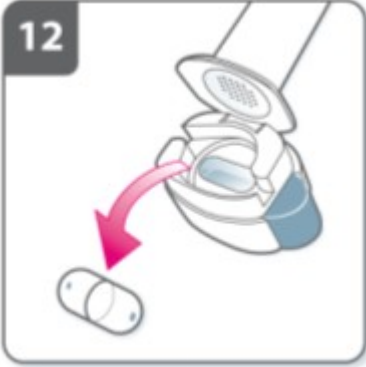

Debe utilizarse el inhalador de Onbrez Breezhaler que se proporciona con cada nueva prescripción. Deseche el inhalador después de 30 días de uso.

Instrucciones de uso y manipulación

	Retire el capuchón.
	Abra el inhalador: Sujete firmemente la base del inhalador e incline la boquilla. De esta manera se abrirá el inhalador.

	<p>Prepare la cápsula: Justo antes de usar, con las manos secas, extraiga una cápsula del blister.</p>
	<p>Introduzca la cápsula: Introduzca la cápsula en el compartimiento para la cápsula.</p> <p>No coloque nunca una cápsula directamente en la boquilla.</p>
	<p>Cierre el inhalador: Cierre el inhalador hasta que oiga un “clic”.</p>
	<p>Perfore la cápsula:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sujete el inhalador en posición vertical con la boquilla hacia arriba. • Perfore la cápsula presionando firmemente ambos pulsadores al mismo tiempo. Realice esta operación solo una vez. • Deberá oír un “click” en el momento en que se perfore la cápsula.
	<p>Suelte completamente los pulsadores.</p>

	<p>Espire: Antes de introducir la boquilla en su boca, espire completamente.</p> <p>No sople dentro de la boquilla.</p>
	<p>Inhale el medicamento Para inhalar el medicamento profundamente en sus vías respiratorias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sujete el inhalador como se muestra en la figura. Los pulsadores deben quedar situados a la derecha e izquierda. No presione los pulsadores. • Introduzca la boquilla en su boca y cierre los labios firmemente en torno a ella. • Inspire de forma rápida y constante y tan profundamente como pueda.
	<p>Nota: Cuando inspire a través del inhalador, la cápsula girará en la cámara y usted deberá oír un zumbido. Notará un gusto dulce cuando el medicamento penetre en sus pulmones.</p> <p>Información adicional Ocasionalmente, fragmentos muy pequeños de la cápsula pueden atravesar el filtro e introducirse en su boca. Si esto ocurre, puede notar estos fragmentos en su lengua. No es perjudicial si estos fragmentos se tragan o inhalan. La posibilidad de que la cápsula se fragmente aumenta si la cápsula se perfora accidentalmente más de una vez (paso 6).</p> <p>Si no oye un zumbido: La cápsula puede estar atascada en el compartimiento. Si esto ocurre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abra el inhalador y libere la cápsula con cuidado dando golpecitos en la base del mismo. No presione los pulsadores. • Inhale el medicamento de nuevo repitiendo los pasos 8 y 9.

	<p>Contenga la respiración: Después de que haya inhalado el medicamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contenga la respiración durante un mínimo de 5-10 segundos o todo lo posible mientras no le resulte incomodo, al tiempo que extrae el inhalador de la boca. • Seguidamente espire. • Abra el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula. <p>Si queda polvo en la cápsula:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cierre el inhalador. • Repita los pasos 8, 9, 10 y 11. <p>La mayoría de las personas son capaces de vaciar la cápsula en una o dos inhalaciones.</p> <p>Información adicional Algunas personas ocasionalmente pueden toser al poco de inhalar el medicamento. En caso de que le ocurra, no se preocupe. Si la cápsula está vacía, es que ha recibido suficiente cantidad de su medicamento.</p>
	<p>Después de que haya acabado de tomar su medicamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abra de nuevo la boquilla, y elimine la cápsula vacía extrayéndola del compartimiento de la cápsula. Coloque la cápsula vacía en la basura de su casa. • Cierre el inhalador y coloque de nuevo el capuchón. <p>No conserve las cápsulas en el inhalador de Onbrez Breezhaler.</p>
	<p>Marque en el registro de dosis diaria: En el interior del envase hay un registro de dosis diaria. Coloque una marca en el recuadro de hoy si le ayuda a recordar cuando le toca la siguiente dosis.</p>

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/593/006-010

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

30.11.2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar, que en el momento del lanzamiento, a los médicos que se espera prescriban/usen Onbrez Breezhaler y a los farmacéuticos se les proporcione una tarjeta informativa que contenga los siguientes elementos:

- Está indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes adultos con EPOC.
- Onbrez Breezhaler no debe utilizarse en asma debido a la ausencia de datos sobre resultados a largo plazo de Onbrez Breezhaler en esta indicación.
- La dosis recomendada consiste en la inhalación del contenido de una cápsula de 150 microgramos una vez al día, utilizando el inhalador de Onbrez Breezhaler. La dosis sólo debe aumentarse por prescripción facultativa.

Todos los materiales harán referencia a la ficha técnica o resumen de las características del producto para la información completa.

• **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, incluido en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 4 (23 Septiembre 2009) del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) presentado en el Módulo 1.8.2. de la Solicitud de Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos.
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- A petición de la EMEA.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR DEL ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onbrez Breezhaler 150 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)
Indacaterol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS(S)

Cada cápsula contiene maleato de indacaterol equivalente a 150 microgramos de indacaterol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato (para mayor información, consultar el prospecto) y gelatina.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 cápsulas + 1 inhalador
30 cápsulas + 1 inhalador

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía inhalatoria
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Utilizar únicamente con el inhalador que se proporciona en el envase.
No trague las cápsulas.
Levante aquí para abrir.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y no extraer hasta justo antes de usar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/593/001	10 cápsulas + 1 inhalador
EU/1/09/593/002	30 cápsulas + 1 inhalador

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Onbrez Breezhaler 150

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYENDO BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onbrez Breezhaler 150 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)
Indacaterol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS(S)

Cada cápsula contiene maleato de indacaterol equivalente a 150 microgramos de indacaterol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato (para mayor información, consultar el prospecto) y gelatina.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 cápsulas + 2 inhaladores
90 cápsulas + 3 inhaladores
300 cápsulas + 30 inhaladores

Envase múltiple que contiene 2 envases (cada uno conteniendo 30 cápsulas y 1 inhalador).
Envase múltiple que contiene 3 envases (cada uno conteniendo 30 cápsulas y 1 inhalador).
Envase múltiple que contiene 30 envases (cada uno conteniendo 10 cápsulas y 1 inhalador).

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía inhalatoria
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Utilizar únicamente con el inhalador que se proporciona en el envase.
No trague las cápsulas.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y no extraer hasta justo antes de usar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/593/003	60 cápsulas + 2 inhaladores
EU/1/09/593/004	90 cápsulas + 3 inhaladores
EU/1/09/593/005	300 cápsulas + 30 inhaladores

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Onbrez Breezhaler 150

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onbrez Breezhaler 150 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)
Indacaterol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS(S)

Cada cápsula contiene maleato de indacaterol equivalente a 150 microgramos de indacaterol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato (para mayor información, consultar el prospecto) y gelatina.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 cápsulas
30 cápsulas

Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases (cada uno conteniendo 30 cápsulas y 1 inhalador).

Componente de un envase múltiple que contiene 3 envases (cada uno conteniendo 30 cápsulas y 1 inhalador).

Componente de un envase múltiple que contiene 30 envases (cada uno conteniendo 10 cápsulas y 1 inhalador).

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía inhalatoria
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Utilizar únicamente con el inhalador que se proporciona en el envase.
No trague las cápsulas.
Levante aquí para abrir.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y no extraer hasta justo antes de usar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/593/003	60 cápsulas + 2 inhaladores
EU/1/09/593/004	90 cápsulas + 3 inhaladores
EU/1/09/593/005	300 cápsulas + 30 inhaladores

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Onbrez Breezhaler 150

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**TAPA INTERIOR DEL CARTONAJE EXTERIOR DEL ENVASE UNITARIO Y DEL
CARTONAJE INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE**

1. OTROS

Para las imágenes e información sobre el uso de Onbrez Breezhaler, consultar el prospecto.

Fecha de inicio

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onbrez Breezhaler 150 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)
Indacaterol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Únicamente para vía inhalatoria. No tragar.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR DEL ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onbrez Breezhaler 300 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)
Indacaterol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS(S)

Cada cápsula contiene maleato de indacaterol equivalente a 300 microgramos de indacaterol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato (para mayor información, consultar el prospecto) y gelatina.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 cápsulas + 1 inhalador
30 cápsulas + 1 inhalador

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía inhalatoria
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Utilizar únicamente con el inhalador que se proporciona en el envase.
No trague las cápsulas.
Levante aquí para abrir.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y no extraer hasta justo antes de usar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/593/006	10 cápsulas + 1 inhalador
EU/1/09/593/007	30 cápsulas + 1 inhalador

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Onbrez Breezhaler 300

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYENDO BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onbrez Breezhaler 300 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)
Indacaterol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS(S)

Cada cápsula contiene maleato de indacaterol equivalente a 300 microgramos de indacaterol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato (para mayor información, consultar el prospecto) y gelatina.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 cápsulas + 2 inhaladores
90 cápsulas + 3 inhaladores
300 cápsulas + 30 inhaladores

Envase múltiple que contiene 2 envases (cada uno conteniendo 30 cápsulas y 1 inhalador).
Envase múltiple que contiene 3 envases (cada uno conteniendo 30 cápsulas y 1 inhalador).
Envase múltiple que contiene 30 envases (cada uno conteniendo 10 cápsulas y 1 inhalador).

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía inhalatoria
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Utilizar únicamente con el inhalador que se proporciona en el envase.
No trague las cápsulas.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y no extraer hasta justo antes de usar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/593/008	60 cápsulas + 2 inhaladores
EU/1/09/593/009	90 cápsulas + 3 inhaladores
EU/1/09/593/010	300 cápsulas + 30 inhaladores

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Onbrez Breezhaler 300

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onbrez Breezhaler 300 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)
Indacaterol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVOS(S)

Cada cápsula contiene maleato de indacaterol equivalente a 300 microgramos de indacaterol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato (para mayor información, consultar el prospecto) y gelatina.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 cápsulas
30 cápsulas

Componente de un envase múltiple que contiene 2 envases (cada uno conteniendo 30 cápsulas y 1 inhalador).

Componente de un envase múltiple que contiene 3 envases (cada uno conteniendo 30 cápsulas y 1 inhalador).

Componente de un envase múltiple que contiene 30 envases (cada uno conteniendo 10 cápsulas y 1 inhalador).

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía inhalatoria
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Utilizar únicamente con el inhalador que se proporciona en el envase.
No trague las cápsulas.
Levante aquí para abrir.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y no extraer hasta justo antes de usar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/593/008	60 cápsulas + 2 inhaladores
EU/1/09/593/009	90 cápsulas + 3 inhaladores
EU/1/09/593/010	300 cápsulas + 30 inhaladores

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Onbrez Breezhaler 300

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**TAPA INTERIOR DEL CARTONAJE EXTERIOR DEL ENVASE UNITARIO Y DEL
CARTONAJE INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE**

1. OTROS

Para las imágenes e información sobre el uso de Onbrez Breezhaler, consultar el prospecto.

Fecha de inicio

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onbrez Breezhaler 300 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)
Indacaterol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Únicamente para vía inhalatoria. No tragar.

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Onbrez Breezhaler 150 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

Onbrez Breezhaler 300 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

Maleato de indacaterol

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Onbrez Breezhaler y para qué se utiliza
2. Antes de usar Onbrez Breezhaler
3. Cómo usar Onbrez Breezhaler
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Onbrez Breezhaler
6. Información adicional

1. QUÉ ES ONBREZ BREEZHALER Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Onbrez Breezhaler

Onbrez Breezhaler contiene el principio activo indacaterol el cual pertenece a un grupo de medicamentos denominados broncodilatadores. Cuando lo inhala, relaja los músculos de las paredes de los pequeños conductos de aire de los pulmones. Esto ayuda a abrir las vías respiratorias, haciendo más fácil la entrada y salida del aire.

Para qué se utiliza Onbrez Breezhaler

Onbrez Breezhaler se utiliza en adultos que tienen dificultades respiratorias debido a una enfermedad pulmonar denominada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Le ayuda a respirar más fácilmente y a minimizar los efectos de la EPOC.

2. ANTES DE USAR ONBREZ BREEZHALER

Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico. Pueden ser diferentes de la información general que contiene este prospecto.

No use Onbrez Breezhaler

- Si es alérgico (hipersensible) a indacaterol, lactosa o gelatina.
- Si éste es su caso, **informe a su médico sin usar Onbrez Breezhaler**. Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Tenga especial cuidado con Onbrez Breezhaler

- si tiene asma (en este caso no debe utilizar Onbrez Breezhaler).
- si tiene problemas de corazón.
- si tiene epilepsia.
- si tiene problemas de la glándula del tiroides (tirotoxicosis).
- si tiene diabetes.

Si alguno de los anteriores es su caso (o no está seguro), **informe a su médico antes de usar Onbrez Breezhaler.**

Onbrez Breezhaler **no debe** administrarse a **niños o adolescentes menores de 18 años de edad.**

Durante el tratamiento con Onbrez Breezhaler,

- **Interrumpa el uso del medicamento e informe a su médico inmediatamente** si nota opresión en el pecho, tos, respiración jadeante o dificultad para respirar inmediatamente después de usar el medicamento. Estos pueden ser signos de un estado denominado broncoespasmo.
- **Informe a su médico inmediatamente** si sus síntomas de la EPOC (dificultad para respirar, respiración jadeante, tos) no mejoran o empeoran.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Especialmente, informe a su médico si está usando:

- medicamentos para problemas respiratorios que son similares a Onbrez Breezhaler. Puede ser más probable que tenga efectos adversos.
- medicamentos denominados betabloqueantes que se utilizan para la presión sanguínea elevada u otros problemas del corazón (como es propranolol), o para un problema de los ojos denominado glaucoma (como es timolol).
- medicamentos que disminuyen la cantidad de potasio en la sangre. Estos incluyen:
 - corticoides (p.ej. prednisolona),
 - diuréticos utilizados para la presión sanguínea elevada, como la hidroclorotiacida,
 - medicamentos para problemas respiratorios como es la teofilina.

Uso de Onbrez Breezhaler con los alimentos y bebidas

Puede inhalar Onbrez Breezhaler en cualquier momento antes o después de alimentos o bebidas.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o cree que pueda estarlo, o si está en periodo de lactancia, consulte a su médico antes de utilizar Onbrez Breezhaler. No debe utilizar Onbrez Breezhaler a no ser que su médico se lo indique.

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

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Onbrez Breezhaler afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3. CÓMO USAR ONBREZ BREEZHALER

Siga exactamente las instrucciones de administración de Onbrez Breezhaler indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Cantidad de Onbrez Breezhaler que debe usar

- La dosis habitual es inhalar el contenido de una cápsula cada día. Su médico le indicará si debe usar la cápsula de 150 microgramos o la cápsula de 300 microgramos dependiendo de su estado y de como responde al tratamiento. No use más de la cantidad indicada por su médico.
- Use su inhalador en el mismo momento cada día, los efectos duran durante 24 horas. Esto asegura que siempre haya suficiente medicamento en su organismo para ayudarle a respirar más fácilmente a lo largo del día y de la noche. Asimismo, le ayudará a recordar su uso.

Cómo usar Onbrez Breezhaler

- En este envase, encontrará un inhalador y cápsulas (en tiras de blister) que contienen el medicamento en polvo para inhalación. El inhalador de Onbrez Breezhaler le permitirá inhalar el medicamento contenido en una cápsula.
- Utilice las cápsulas únicamente con el inhalador que se proporciona en este envase (inhalador de Onbrez Breezhaler). Las cápsulas deben mantenerse en la tira de blister hasta que necesite utilizarlas.
- Cuando inicie un nuevo envase, use el nuevo inhalador de Onbrez Breezhaler que se proporciona en el envase.
- Deseche el inhalador después de 30 días de uso.
- No trague las cápsulas.
- **Para más información acerca de cómo usar el inhalador, lea las instrucciones al final de este prospecto.**

Si usa más Onbrez Breezhaler del que debiera

Si ha inhalado demasiado Onbrez Breezhaler o si alguien usa sus cápsulas, informe a su médico inmediatamente o vaya al centro de urgencias más cercano. Muestre el envase de Onbrez Breezhaler. Puede ser necesaria atención médica.

Si olvidó usar Onbrez Breezhaler

Si olvidó inhalar una dosis, inhale una justo a la hora habitual el día siguiente. No inhale una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Cuanto tiempo debe continuar su tratamiento con Onbrez Breezhaler

- Continúe usando su tratamiento con Onbrez Breezhaler durante el tiempo que su médico le indique.
- La EPOC es una enfermedad de larga duración y usted debe utilizar Onbrez Breezhaler **cada día** y no solo cuando tenga problemas respiratorios u otros síntomas de EPOC.

Consulte a su médico o farmacéutico, si tiene dudas acerca de cuanto tiempo debe continuar su tratamiento con Onbrez Breezhaler.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Onbrez Breezhaler puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Estos efectos adversos pueden ocurrir con determinadas frecuencias, las cuales se describen a continuación:

- muy frecuentes: afectan a más de 1 de cada 10 pacientes
- frecuentes: afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
- poco frecuentes: afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes
- raros: afectan entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes
- muy raros: afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes
- frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Algunos efectos adversos pueden ser graves. Informe a su médico inmediatamente

- si tiene un dolor opresor en el pecho, o latido del corazón irregular.
- Si tiene niveles elevados de azúcar en sangre (diabetes). Se sentirá cansado, muy sediento y hambriento (sin aumentar el peso) y orinará más de lo normal.

Otros efectos adversos pueden incluir:

Efectos adversos frecuentes

- sensación de dolor o presión en las mejillas y frente (inflamación de los senos)
- goteo de nariz
- tos
- dolor de garganta
- dolor de cabeza
- síntomas de tipo gripal. Usted puede tener todos o la mayoría de los siguientes efectos: dolor de garganta, goteo de nariz, nariz taponada, estornudos, tos y dolor de cabeza.
- espasmo muscular
- dificultad para respirar como con bronquitis
- manos, tobillos y pies hinchados (edema)

Efectos adversos poco frecuentes

- hormigueo o entumecimiento
- dolor en el pecho

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Algunas personas ocasionalmente pueden toser al poco de inhalar el medicamento. La tos es un síntoma común en EPOC. Si usted experimenta tos poco después de inhalar el medicamento, no se preocupe. Compruebe su inhalador para ver si la cápsula está vacía y que usted haya recibido la dosis completa. Si la cápsula está vacía, no hay necesidad de preocupación. Si la cápsula no está vacía inhale de nuevo como se indica.

5. CONSEVARIACIÓN DE ONBREZ BREEZHALER

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blister. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad y no extraer hasta justo antes de usar.

No utilice Onbrez Breezhaler si observa que el envase está dañado o muestra indicios de deterioro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Onbrez Breezhaler

- Cada cápsula de 150 microgramos de Onbrez Breezhaler contiene 150 microgramos de indacaterol como maleato de indacaterol. Los demás componentes son lactosa y gelatina.
- Cada cápsula de 300 microgramos de Onbrez Breezhaler contiene 300 microgramos de indacaterol como maleato de indacaterol. Los demás componentes son lactosa y gelatina.

Aspecto de Onbrez Breezhaler y contenido del envase

En este envase, podrá encontrar un inhalador, junto con cápsulas en tiras de blister. Las cápsulas son transparentes e incoloras y contienen un polvo blanco.

- Las cápsulas de 150 microgramos de Onbrez Breezhaler son transparentes e incoloras. Tienen un código de producto “**IDL 150**” impreso en **negro** por encima de una línea **negra** y el logotipo de la compañía (ℓ) impreso en **negro** por debajo de la misma.
- Las cápsulas de 300 microgramos de Onbrez Breezhaler son transparentes e incoloras. Tienen un código de producto “**IDL 300**” impreso en **azul** por encima de una línea **azul** y el logotipo de la compañía (ℓ) impreso en **azul** por debajo de la misma.

Están disponibles los siguientes tamaños de envase:

Cartonaje conteniendo 10 cápsulas (1x10 cápsulas en tira de blister) y 1 inhalador.

Cartonaje conteniendo 30 cápsulas (3x10 cápsulas en tiras de blister) y 1 inhalador.

Envase múltiple que contiene 2 envases (cada uno conteniendo 30 cápsulas y 1 inhalador).

Envase múltiple que contiene 3 envases (cada uno conteniendo 30 cápsulas y 1 inhalador).

Envase múltiple que contiene 30 envases (cada uno conteniendo 10 cápsulas y 1 inhalador).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Este prospecto ha sido aprobado en

INSTRUCCIONES DE USO DEL INHALADOR DE ONBREZ BREEZHALER

Lea detenidamente las siguientes instrucciones para aprender a usar y cuidar de su inhalador de Onbrez Breezhaler.

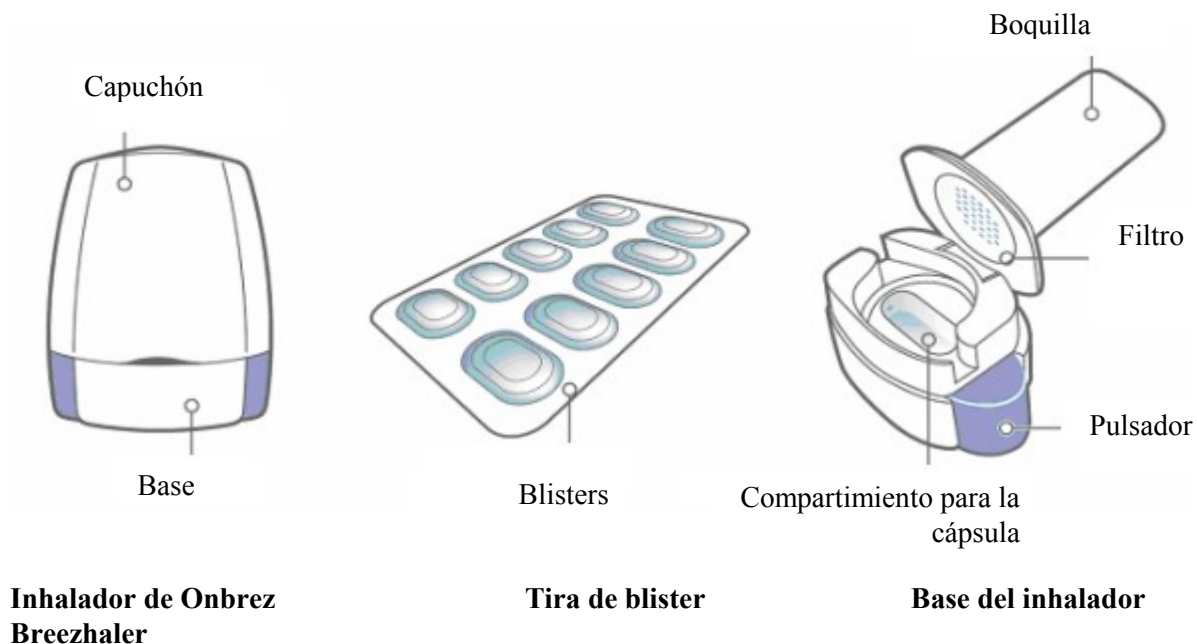
- **Utilice únicamente el inhalador de Onbrez Breezhaler contenido en este envase.** No utilice las cápsulas de Onbrez Breezhaler con ningún otro inhalador, y no utilice el inhalador de Onbrez Breezhaler para tomar cualquier otro medicamento en cápsulas.
- Cuando inicie un nuevo envase, utilice únicamente el nuevo inhalador de Onbrez Breezhaler que se proporciona en el envase.
- Deseche el inhalador después de 30 días de uso.
- Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos y de los inhaladores que no necesita.
- **No trague las cápsulas.** El polvo de las cápsulas es para que lo inhale.

Su envase de Onbrez Breezhaler:

Cada envase de Onbrez Breezhaler contiene:

- Un inhalador de Onbrez Breezhaler
- Una o más tiras de blister conteniendo cápsulas de Onbrez Breezhaler para utilizar con el inhalador.

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



Como utilizar el inhalador

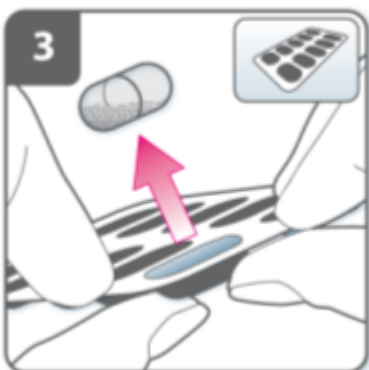


Retire el capuchón.



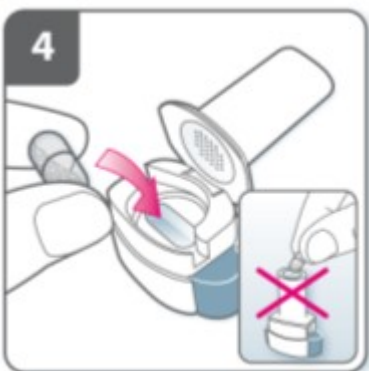
Abra el inhalador:

Sujete firmemente la base del inhalador e incline la boquilla. De esta manera se abrirá el inhalador.



Prepare la cápsula:

Justo antes de usar, con las manos secas, extraiga una cápsula del blister.



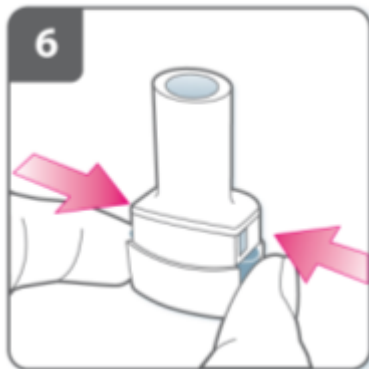
Introduzca la cápsula:

Introduzca la cápsula en el compartimiento para la cápsula.

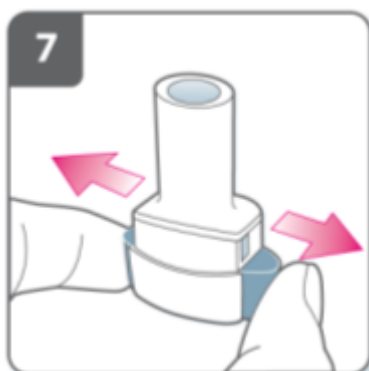
No coloque nunca una cápsula directamente en la boquilla.

**Cierre el inhalador:**

Cierre el inhalador hasta que oiga un “clic”.

**Perfore la cápsula:**

- Sujete el inhalador en posición vertical con la boquilla hacia arriba.
- Perfore la cápsula presionando firmemente ambos pulsadores al mismo tiempo. **Realice esta operación solo una vez.**
- Deberá oír un “click” en el momento en que se perfore la cápsula.

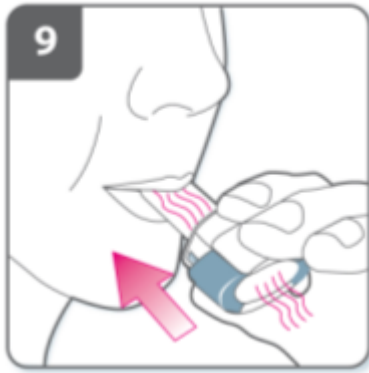


Suelte completamente los pulsadores.

**Espire:**

Antes de introducir la boquilla en su boca, espire completamente.

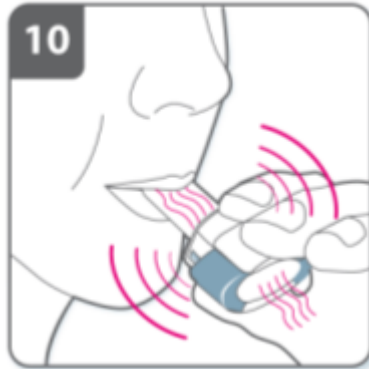
No sople dentro de la boquilla.



Inhale el medicamento

Para inhalar el medicamento profundamente en sus vías respiratorias:

- Sujete el inhalador como se muestra en la figura. Los pulsadores deben quedar situados a la derecha e izquierda. No presione los pulsadores.
- Introduzca la boquilla en su boca y cierre los labios firmemente en torno a ella.
- Inspire de forma rápida y constante y tan profundamente como pueda.



Nota:

Cuando inspire a través del inhalador, la cápsula girará en la cámara y usted deberá oír un zumbido. Notará un gusto dulce cuando el medicamento penetre en sus pulmones.

Información adicional

Ocasionalmente, fragmentos muy pequeños de la cápsula pueden atravesar el filtro e introducirse en su boca. Si esto ocurre, puede notar estos fragmentos en su lengua. No es perjudicial si estos fragmentos se tragan o inhalan. La posibilidad de que la cápsula se fragmente aumenta si la cápsula se perfora accidentalmente más de una vez (paso 6).

Si no oye un zumbido:

La cápsula puede estar atascada en el compartimiento. Si esto ocurre:

- Abra el inhalador y libere la cápsula con cuidado dando golpecitos en la base del mismo. No presione los pulsadores.
- Inhale el medicamento de nuevo repitiendo los pasos 8 y 9.



Contenga la respiración:

Después de que haya inhalado el medicamento:

- Contenga la respiración durante un mínimo de 5-10 segundos o todo lo posible mientras no le resulte incomodo, al tiempo que extrae el inhalador de la boca.
- Seguidamente espire.
- Abra el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula.

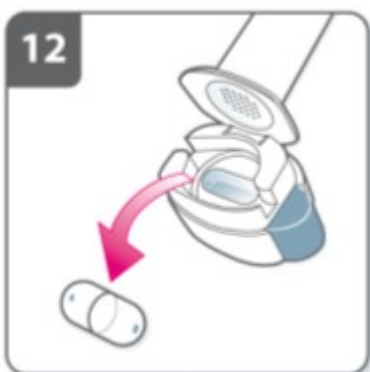
Si queda polvo en la cápsula:

- Cierre el inhalador.
- Repita los pasos 8, 9, 10 y 11.

La mayoría de las personas son capaces de vaciar la cápsula en una o dos inhalaciones.

Información adicional

Algunas personas ocasionalmente pueden toser al poco de inhalar el medicamento. En caso de que le ocurra, no se preocupe. Si la cápsula está vacía, es que ha recibido suficiente cantidad de su medicamento.



Después de que haya acabado de tomar su medicamento:

- Abra de nuevo la boquilla, y elimine la cápsula vacía extrayéndola del compartimiento de la cápsula. Coloque la cápsula vacía en la basura de su casa.
- Cierre el inhalador y coloque de nuevo el capuchón.

No conserve las cápsulas en el inhalador de Onbrez Breezhaler.



Marque en el registro de dosis diaria:

En el interior del envase hay un registro de dosis diaria. Coloque una marca en el recuadro de hoy si le ayuda a recordar cuando le toca la siguiente dosis.

RECUERDE:

- **No trague las cápsulas de Onbrez Breezhaler.**
- **Utilice únicamente el inhalador de Onbrez Breezhaler contenido en este envase.**
- Las cápsulas de Onbrez Breezhaler deben conservarse siempre en el blister, y extraerlas solo inmediatamente antes de usar.
- No coloque nunca una cápsula de Onbrez Breezhaler directamente en la boquilla del inhalador de Onbrez Breezhaler.
- No presione los pulsadores más de una vez.
- No soplo nunca en la boquilla del inhalador de Onbrez Breezhaler.
- Suelte siempre los pulsadores antes de inhalar.
- No lave nunca el inhalador de Onbrez Breezhaler con agua. Manténgalo seco. Ver “Cómo limpiar el inhalador”.
- No desmonte nunca el inhalador de Onbrez Breezhaler.
- Utilice siempre el nuevo inhalador de Onbrez Breezhaler que viene incluido en cada envase nuevo del medicamento Onbrez Breezhaler. Deseche el inhalador después de 30 días de uso.
- No conserve las cápsulas en el inhalador de Onbrez Breezhaler.
- Mantenga siempre el inhalador y las cápsulas de Onbrez Breezhaler en un lugar seco.

Cómo limpiar el inhalador

Limpie el inhalador una vez a la semana.

- Frote la boquilla por dentro y por fuera con un paño limpio y seco que no deje pelusa para eliminar los restos de polvo.
- No lave nunca el inhalador con agua. Manténgalo seco.
- No desmonte el inhalador.