

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 es maleato de indacaterol equivalente a 120 microgramos de indacaterol.

Excipiente con efecto conocido

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 (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.

Poblaciones especiales

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.

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.

Población pediátrica

El uso de Onbrez Breezhaler en la población pediátrica (menores de 18 años) no es relevante.

Forma de administración

Para vía inhalatoria exclusivamente. Las cápsulas de Onbrez Breezhaler no deben tragarse.

Las cápsulas se deben extraer únicamente del blíster inmediatamente antes de usar.

Las cápsulas se deben administrar únicamente con la ayuda del inhalador de Onbrez Breezhaler (ver sección 6.6). Se debe utilizar el inhalador de Onbrez Breezhaler que se proporciona con cada nueva prescripción.

Se debe instruir a los pacientes sobre como administrar el medicamento correctamente. A los pacientes que no presenten mejoría en la respiración se les debe preguntar si están tragando el medicamento en lugar de inhalándolo.

Para consultar las instrucciones de uso del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Asma

Onbrez Breezhaler es un agonista beta₂-adrenérgico de larga duración el cual está indicado únicamente para EPOC y no debe utilizarse en asma debido a la ausencia de datos sobre resultados a largo plazo en esta indicación.

Los agonistas beta₂-adrenérgicos de larga duración pueden aumentar el riesgo de acontecimientos adversos graves, incluyendo muertes, relacionados con el asma, cuando se utilizan para el tratamiento del asma.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatas tras la administración de Onbrez Breezhaler. Si se producen signos que sugieran una reacción alérgica (en particular, dificultad para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, labios y cara, urticaria, erupción cutánea), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Onbrez Breezhaler e instaurar una terapia alternativa.

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, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST, si bien se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Por lo tanto, los agonistas beta₂-adrenérgicos de larga duración (LABA) o los productos que contienen LABA como Onbrez Breezhaler se deben utilizar con precaución en pacientes con conocimiento o sospecha de prolongación del intervalo QT o tratados con medicamentos que afectan al intervalo QT.

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.

Excipientes

Las cápsulas contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos simpaticomiméticos

La administración concomitante de otros medicamentos simpaticomiméticos (solos o como integrantes de un tratamiento de combinación) puede potenciar las reacciones adversas a 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 requiere precaución (ver sección 4.4).

Bloqueantes beta-adrenérgicos

Los bloqueantes beta-adrenérgicos y los agonistas beta₂-adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto del uno al otro cuando se administran de forma conjunta. 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 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de indacaterol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción 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 en la leche materna. Los datos farmacocinéticos/toxicológicos disponibles en animales muestran que indacaterol/metabolitos se excretan en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Onbrez Breezhaler tras considerar 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 (14,3%), infección de las vías respiratorias altas (14,2%), tos (8,2%), cefalea (3,7%) y espasmos musculares (3,5%). 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.

Tabla de 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 4.764 pacientes con dosis de indacaterol de hasta dos veces la dosis máxima recomendada y hasta un año de tratamiento. De estos pacientes, 2.611 recibieron 150 microgramos una vez al día y 1.157 recibieron 300 microgramos una vez al día. Aproximadamente, el 41% de los pacientes padecían EPOC grave. La media de edad de los pacientes era 64 años, con un 48% de los pacientes de 65 años o mayores, y la mayoría (80%) 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 : 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	
Infección de las vías respiratorias altas	Frecuente
Rinofaringitis	Frecuente
Sinusitis	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad ¹	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Diabetes mellitus e hiperglucemia	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuente
Mareo	Frecuente
Parestesia	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	
Isquemia coronaria	Poco frecuente
Fibrilación auricular	Poco frecuente
Palpitaciones	Poco frecuente
Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	Frecuente
Dolor orofaríngeo incluyendo irritación de garganta	Frecuente
Rinorrea	Frecuente
Broncoespasmo paradójico	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Prurito/erupción cutánea	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Espasmos musculares	Frecuente
Mialgia	Poco frecuente
Dolor musculoesquelético	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Dolor torácico	Frecuente
Edema periférico	Frecuente

¹ Se han recibido informes de hipersensibilidad tras la experiencia de comercialización postautorización, en asociación con el uso de Onbrez Breezhaler. Estos fueron notificados voluntariamente por una población de tamaño incierto, por lo tanto, no siempre es posible estimar la frecuencia de forma fidedigna o establecer una relación causal con el medicamento. Por lo tanto, la frecuencia se calculó a partir de la experiencia en los ensayos clínicos.

Con 600 microgramos una vez al día, el perfil de seguridad de Onbrez Breezhaler resultó similar al de las dosis recomendadas. Una reacción adversa adicional fue temblor (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. Esta tos que aparecía tras la inhalación no obligó a ningún paciente a discontinuar el ensayo con las dosis recomendadas (la tos es un síntoma de la EPOC y únicamente el 8,2% de los pacientes describieron la tos como reacción adversa). No existe evidencia de que la tos

que aparece tras la inhalación se asocia al broncoespasmo, exacerbaciones, empeoramiento de la enfermedad o pérdida de eficacia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

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, mareo, 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: Medicamentos contra alteraciones obstructivas de las vías respiratorias, agonista beta-2-adrenoreceptor selectivo, 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. 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 de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Onbrez Breezhaler en todos los grupos de la población pediátrica en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

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 β_2 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 F_1 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 β_2 -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

30 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el blíster para protegerlo de la humedad y extraer 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.

Blíster de PA/Alu/PVC – Alu, que contiene 10 cápsulas duras.

Cartonaje conteniendo 10 cápsulas y un inhalador de Onbrez Breezhaler.

Cartonaje conteniendo 30 cápsulas 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

Cada inhalador se debe desechar una vez que se hayan utilizado todas las cápsulas.

Instrucciones de uso y manipulación

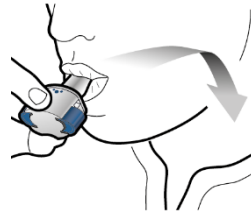
Lea las **Instrucciones de Uso** completas antes de usar Onbrez Breezhaler.



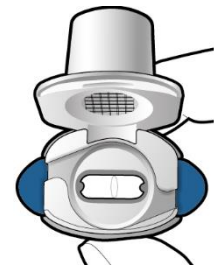
Introducir



Perforar y soltar



Inhalar profundamente



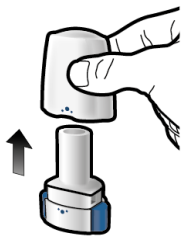
Comprobar que la cápsula esté vacía

1

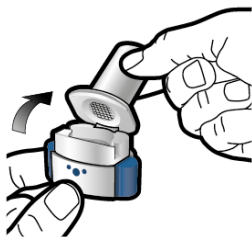
2

3

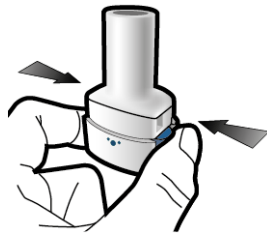
Comprobar



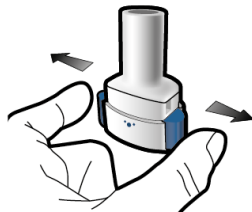
Paso 1a:
Retire el capuchón



Paso 1b:
Abra el inhalador



Paso 2a:
Perfore la cápsula una sola vez
Sujete el inhalador en posición vertical. Perfore la cápsula presionando firmemente ambos pulsadores al mismo tiempo. Deberá oír un ruido cuando se perfore la cápsula. Perfore la cápsula sólo una vez.



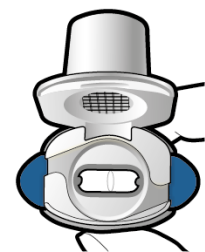
Paso 2b:
Sulte completamente los pulsadores



Paso 3a:
Espire completamente
No sople dentro del inhalador.



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



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

Si queda polvo en la cápsula:

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



Queda polvo

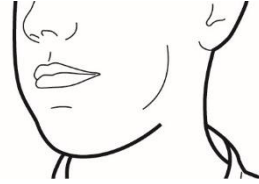


Vacía

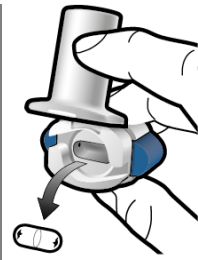


Paso 1c:
Extraiga la cápsula
Extraiga una cápsula del blíster.
No trague la cápsula.

Inspire de forma rápida y tan profundamente como pueda.
Durante la inhalación oírás un zumbido.
Puede notar el gusto del medicamento cuando inhale.



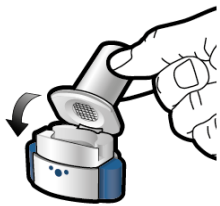
Paso 3c:
Contenga la respiración
Contenga la respiración durante 5 segundos.



Extraiga la cápsula vacía
Deseche la cápsula vacía en la basura de su casa.
Cierre el inhalador y coloque de nuevo el capuchón.



Paso 1d:
Introduzca la cápsula
No coloque nunca la cápsula directamente en la boquilla.



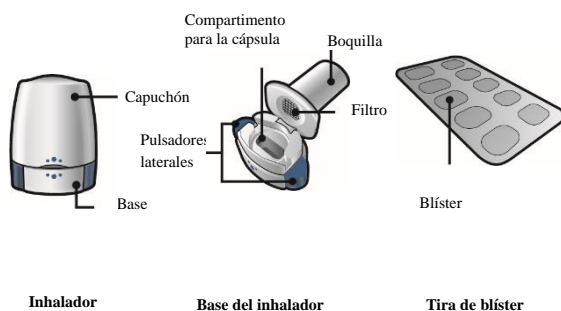
Paso 1e:
Cierre el inhalador

Información importante

- Las cápsulas de Onbrez Breezhaler deben conservarse siempre en el blíster y se deben extraer sólo inmediatamente antes de usarse.
- No trague la cápsula.
- No use las cápsulas de Onbrez Breezhaler con otro inhalador.
- No use el inhalador de Onbrez Breezhaler con otro medicamento en cápsulas.
- No coloque nunca la cápsula en su boca ni en la boquilla del inhalador.
- No presione más de una vez los pulsadores laterales.
- No soplo en el interior de la boquilla.
- No presione los pulsadores mientras esté inhalando a través de la boquilla.
- No manipule las cápsulas con las manos húmedas.
- No lave nunca su inhalador con agua.

Su envase de Onbrez Breezhaler contiene:

- un inhalador de Onbrez Breezhaler
- una o más tiras de blíster, cada una contiene 6 o 10 cápsulas de Onbrez Breezhaler para utilizar con el inhalador



Inhalador

Base del inhalador

Tira de blíster

Preguntas frecuentes

¿Por qué no hizo el inhalador un ruido al inhalar?

La cápsula puede estar atascada en el compartimento. Si esto ocurre, libere la cápsula con cuidado, dando golpecitos en la base del inhalador. Inhale el medicamento de nuevo repitiendo los pasos 3a a 3c.

¿Qué debo hacer si queda polvo en el interior de la cápsula?

No ha recibido cantidad suficiente de su medicamento. Cierre el inhalador y repita los pasos 3a a 3c.

He tosido después de inhalar, ¿es importante?

Puede ocurrir. Si la cápsula está vacía, es que ha recibido suficiente cantidad de su medicamento.

Noto pequeños fragmentos de la cápsula en mi lengua, ¿es importante?

Puede ocurrir. No es perjudicial. La probabilidad de que las cápsulas se fragmenten aumenta si la cápsula se perfora más de una vez.

Limpieza del inhalador

Frote la boquilla por dentro y por fuera con un paño limpio y seco, que no deje pelusa para eliminar cualquier residuo de polvo. Mantenga el inhalador seco. No lave nunca su inhalador con agua.

Eliminación del inhalador después de su uso

Se debe desechar cada inhalador después de que todas las cápsulas se hayan usado. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos e inhaladores que ya no necesita.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/593/001-005

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

Fecha de la primera autorización: 30/noviembre/2009
Fecha de la última renovación: 18/septiembre/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

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 es maleato de indacaterol equivalente a 240 microgramos de indacaterol.

Excipiente con efecto conocido

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 (incoloras) que contienen un polvo blanco, con “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.

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.

Poblaciones especiales

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.

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.

Población pediátrica

El uso de Onbrez Breezhaler en la población pediátrica (menores de 18 años) no es relevante.

Forma de administración

Para vía inhalatoria exclusivamente. Las cápsulas de Onbrez Breezhaler no deben tragarse.

Las cápsulas se deben extraer únicamente del blíster inmediatamente antes de usar.

Las cápsulas se deben administrar únicamente con la ayuda del inhalador de Onbrez Breezhaler (ver sección 6.6). Se debe utilizar el inhalador de Onbrez Breezhaler que se proporciona con cada nueva prescripción.

Se debe instruir a los pacientes sobre como administrar el medicamento correctamente. A los pacientes que no presenten mejoría en la respiración se les debe preguntar si están tragando el medicamento en lugar de inhalándolo.

Para consultar las instrucciones de uso del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Asma

Onbrez Breezhaler es un agonista beta₂-adrenérgico de larga duración el cual está indicado únicamente para EPOC y no debe utilizarse en asma debido a la ausencia de datos sobre resultados a largo plazo en esta indicación.

Los agonistas beta₂-adrenérgicos de larga duración pueden aumentar el riesgo de acontecimientos adversos graves, incluyendo muertes, relacionados con el asma, cuando se utilizan para el tratamiento del asma.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatas tras la administración de Onbrez Breezhaler. Si se producen signos que sugieran una reacción alérgica (en particular, dificultad para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, labios y cara, urticaria, erupción cutánea), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Onbrez Breezhaler e instaurar una terapia alternativa.

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, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST, si bien se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Por lo tanto, los agonistas beta₂-adrenérgicos de larga duración (LABA) o los productos que contienen LABA como Onbrez Breezhaler se deben utilizar con precaución en pacientes con conocimiento o sospecha de prolongación del intervalo QT o tratados con medicamentos que afectan al intervalo QT.

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.

Hiperglucemia

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.

Excipientes

Las cápsulas contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos simpaticomiméticos

La administración concomitante de otros medicamentos simpaticomiméticos (solos o como integrantes de un tratamiento de combinación) puede potenciar las reacciones adversas a 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 requiere precaución (ver sección 4.4).

Bloqueantes beta-adrenérgicos

Los bloqueantes beta-adrenérgicos y los agonistas beta₂-adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto del uno al otro cuando se administran de forma conjunta. 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 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de indacaterol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción 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 en la leche materna. Los datos farmacocinéticos/toxicológicos disponibles en animales muestran que indacaterol/metabolitos se excretan en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Onbrez Breezhaler tras considerar 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 (14,3%), infección de las vías respiratorias altas (14,2%), tos (8,2%), cefalea (3,7%) y espasmos musculares (3,5%). 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.

Tabla de 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 4.764 pacientes con dosis de indacaterol de hasta dos veces la dosis máxima recomendada y hasta un año de tratamiento. De estos pacientes, 2.611 recibieron 150 microgramos una vez al día y 1.157 recibieron 300 microgramos una vez al día. Aproximadamente, el 41% de los pacientes padecían EPOC grave. La media de edad de los pacientes era 64 años, con un 48% de los pacientes de 65 años o mayores, y la mayoría (80%) 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 : 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	Muy frecuente
Infección de las vías respiratorias altas	Muy frecuente
Sinusitis	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad ¹	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Diabetes mellitus e hiperglucemia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuente
Mareo	Frecuente
Parestesia	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	
Isquemia coronaria	Frecuente
Palpitaciones	Frecuente
Fibrilación auricular	Poco frecuente
Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	Frecuente
Dolor orofaríngeo incluyendo irritación de garganta	Frecuente
Rinorrea	Frecuente
Broncoespasmo paradójico	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Prurito/erupción cutánea	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Espasmos musculares	Frecuente
Dolor musculoesquelético	Frecuente
Mialgia	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Dolor torácico	Frecuente
Edema periférico	Frecuente

¹ Se han recibido informes de hipersensibilidad tras la experiencia de comercialización postautorización, en asociación con el uso de Onbrez Breezhaler. Estos fueron notificados voluntariamente por una población de tamaño incierto, por lo tanto, no siempre es posible estimar la frecuencia de forma fidedigna o establecer una relación causal con el medicamento. Por lo tanto, la frecuencia se calculó a partir de la experiencia en los ensayos clínicos.

Con 600 microgramos una vez al día, el perfil de seguridad de Onbrez Breezhaler resultó similar al de las dosis recomendadas. Una reacción adversa adicional fue temblor (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. Esta tos que aparecía tras la inhalación no obligó a ningún paciente a discontinuar el ensayo con las dosis recomendadas (la tos es un síntoma de la EPOC y únicamente el 8,2% de los pacientes describieron la tos como reacción adversa). No existe evidencia de que la tos

que aparece tras la inhalación se asocia al broncoespasmo, exacerbaciones, empeoramiento de la enfermedad o pérdida de eficacia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

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, mareo, 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: Medicamentos contra alteraciones obstructivas de las vías respiratorias, agonista beta-2-adrenoreceptor selectivo, 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. 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 de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Onbrez Breezhaler en todos los grupos de la población pediátrica en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

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 β_2 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 F_1 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 clastogénico. 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 β_2 -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

30 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el blister para protegerlo de la humedad y extraer 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.

Blister de PA/Alu/PVC – Alu, que contiene 10 cápsulas duras.

Cartonaje conteniendo 10 cápsulas y un inhalador de Onbrez Breezhaler.

Cartonaje conteniendo 30 cápsulas 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

Cada inhalador se debe desechar una vez que se hayan utilizado todas las cápsulas.

Instrucciones de uso y manipulación

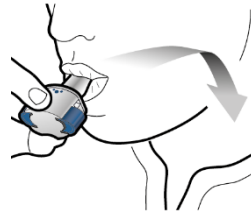
Lea las **Instrucciones de Uso** completas antes de usar Onbrez Breezhaler.



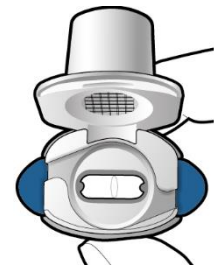
Introducir



Perforar y soltar



Inhalar profundamente



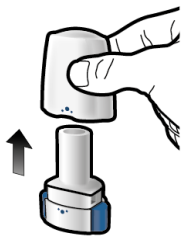
Comprobar que la cápsula esté vacía

1

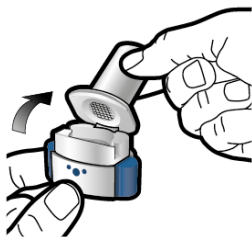
2

3

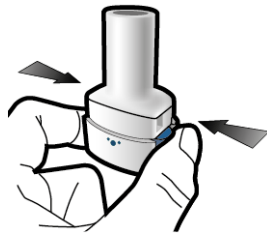
Comprobar



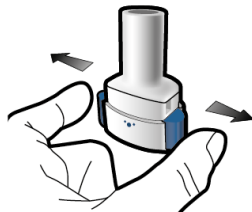
Paso 1a:
Retire el capuchón



Paso 1b:
Abra el inhalador



Paso 2a:
Perfore la cápsula una sola vez
Sujete el inhalador en posición vertical. Perfore la cápsula presionando firmemente ambos pulsadores al mismo tiempo. Deberá oír un ruido cuando se perfore la cápsula. Perfore la cápsula sólo una vez.



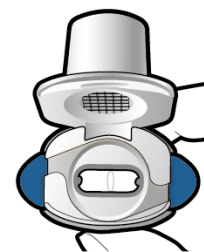
Paso 2b:
Sulte completamente los pulsadores



Paso 3a:
Espire completamente
No sople dentro del inhalador.



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



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

Si queda polvo en la cápsula:

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



Queda polvo

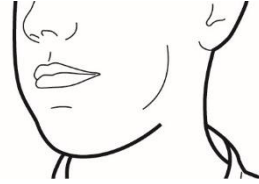


Vacía

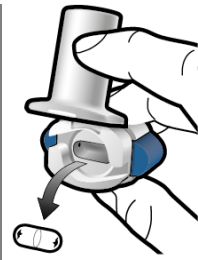


Paso 1c:
Extraiga la cápsula
Extraiga una cápsula del blíster.
No trague la cápsula.

Inspire de forma rápida y tan profundamente como pueda.
Durante la inhalación oírás un zumbido.
Puede notar el gusto del medicamento cuando inhale.



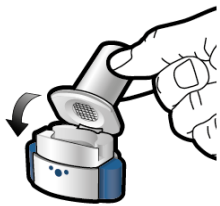
Paso 3c:
Contenga la respiración
Contenga la respiración durante 5 segundos.



Extraiga la cápsula vacía
Deseche la cápsula vacía en la basura de su casa.
Cierre el inhalador y coloque de nuevo el capuchón.



Paso 1d:
Introduzca la cápsula
No coloque nunca la cápsula directamente en la boquilla.



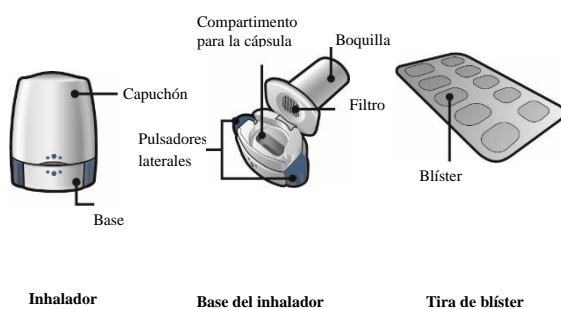
Paso 1e:
Cierre el inhalador

Información importante

- Las cápsulas de Onbrez Breezhaler deben conservarse siempre en el blíster y se deben extraer sólo inmediatamente antes de usarse.
- No trague la cápsula.
- No use las cápsulas de Onbrez Breezhaler con otro inhalador.
- No use el inhalador de Onbrez Breezhaler con otro medicamento en cápsulas.
- No coloque nunca la cápsula en su boca ni en la boquilla del inhalador.
- No presione más de una vez los pulsadores laterales.
- No soplo en el interior de la boquilla.
- No presione los pulsadores mientras esté inhalando a través de la boquilla.
- No manipule las cápsulas con las manos húmedas.
- No lave nunca su inhalador con agua.

Su envase de Onbrez Breezhaler contiene:

- un inhalador de Onbrez Breezhaler
- una o más tiras de blíster, cada una contiene 6 o 10 cápsulas de Onbrez Breezhaler para utilizar con el inhalador



Inhalador

Base del inhalador

Tira de blíster

Preguntas frecuentes

¿Por qué no hizo el inhalador un ruido al inhalar?

La cápsula puede estar atascada en el compartimento. Si esto ocurre, libere la cápsula con cuidado, dando golpecitos en la base del inhalador. Inhale el medicamento de nuevo repitiendo los pasos 3a a 3c.

¿Qué debo hacer si queda polvo en el interior de la cápsula?

No ha recibido cantidad suficiente de su medicamento. Cierre el inhalador y repita los pasos 3a a 3c.

He tosido después de inhalar, ¿es importante?

Puede ocurrir. Si la cápsula está vacía, es que ha recibido suficiente cantidad de su medicamento.

Noto pequeños fragmentos de la cápsula en mi lengua, ¿es importante?

Puede ocurrir. No es perjudicial. La probabilidad de que las cápsulas se fragmenten aumenta si la cápsula se perfora más de una vez.

Limpieza del inhalador

Frote la boquilla por dentro y por fuera con un paño limpio y seco, que no deje pelusa para eliminar cualquier residuo de polvo. Mantenga el inhalador seco. No lave nunca su inhalador con agua.

Eliminación del inhalador después de su uso

Se debe desechar cada inhalador después de que todas las cápsulas se hayan usado. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos e inhaladores que ya no necesita.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/593/006-010

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

Fecha de la primera autorización: 30/noviembre/2009
Fecha de la última renovación: 18/septiembre/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE 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

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

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) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación (cápsula dura)

10 cápsulas + 1 inhalador

30 cápsulas + 1 inhalador

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No trague las cápsulas.

Utilizar únicamente con el inhalador que se proporciona en el envase.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el blister 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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación (cápsula dura)

Envase múltiple: 60 (2 envases de 30 cápsulas y 1 inhalador).

Envase múltiple: 90 (3 envases de 30 cápsulas y 1 inhalador).

Envase múltiple: 300 (30 envases de 10 cápsulas y 1 inhalador).

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No trague las cápsulas.

Utilizar únicamente con el inhalador que se proporciona en el envase.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el blister 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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación (cápsula dura)

10 cápsulas y 1 inhalador. Componente de un envase múltiple. Prohibida su venta por separado.
30 cápsulas y 1 inhalador. Componente de un envase múltiple. Prohibida su venta por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No trague las cápsulas.
Utilizar únicamente con el inhalador que se proporciona en el envase.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía inhalatoria

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el blister 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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

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

- 1 Introdudir
 - 2 Perforar y soltar
 - 3 Inhalar profundamente
- Comprobar Comprobar que la cápsula esté vacía

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación (cápsula dura)

10 cápsulas + 1 inhalador

30 cápsulas + 1 inhalador

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No trague las cápsulas.

Utilizar únicamente con el inhalador que se proporciona en el envase.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el blister 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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación (cápsula dura)

Envase múltiple: 60 (2 envases de 30 cápsulas y 1 inhalador).

Envase múltiple: 90 (3 envases de 30 cápsulas y 1 inhalador).

Envase múltiple: 300 (30 envases de 10 cápsulas y 1 inhalador).

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No trague las cápsulas.

Utilizar únicamente con el inhalador que se proporciona en el envase.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el blister 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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación (cápsula dura)

10 cápsulas y 1 inhalador. Componente de un envase múltiple. Prohibida su venta por separado.
30 cápsulas y 1 inhalador. Componente de un envase múltiple. Prohibida su venta por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No trague las cápsulas.
Utilizar únicamente con el inhalador que se proporciona en el envase.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía inhalatoria

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el blister 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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

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

- 1 Introdudir
 - 2 Perforar y soltar
 - 3 Inhalar profundamente
- Comprobar Comprobar que la cápsula esté vacía

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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) indacaterol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- 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 solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Onbrez Breezhaler y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Onbrez Breezhaler
3. Cómo usar Onbrez Breezhaler
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Onbrez Breezhaler
6. Contenido del envase e 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 para facilitar la respiración de los pacientes adultos que tienen dificultades para respirar debido a una enfermedad pulmonar denominada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En la EPOC, los músculos que rodean a las vías respiratorias se contraen, lo cual dificulta la respiración. Este medicamento relaja dichos músculos en los pulmones, facilitando la entrada y salida de aire de los mismos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Onbrez Breezhaler

No use Onbrez Breezhaler

- si es alérgico a indacaterol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar 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.

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.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Onbrez Breezhaler

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Especialmente, informe a su médico si está usando:

- medicamentos para problemas respiratorios que son similares a Onbrez Breezhaler (es decir, medicamentos como salmeterol y formoterol). 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. prednisona),
 - diuréticos utilizados para la presión sanguínea elevada, como la hidroclorotiazida,
 - medicamentos para problemas respiratorios como es la teofilina.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

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.

Onbrez Breezhaler contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo usar Onbrez Breezhaler

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

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 cómo 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 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 el 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 una vez que se hayan utilizado todas las cápsulas.
- 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 debe

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. Puede notar que su corazón late más deprisa de lo normal, o puede tener dolor de cabeza, sentir somnolencia, náuseas o tener vómitos.

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.

Cuánto 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 cuánto tiempo debe continuar su tratamiento con Onbrez Breezhaler.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

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

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

- si tiene un dolor opresor en el pecho (frecuente).
- 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 (frecuente).
- si tiene latidos del corazón irregulares (poco frecuente).
- si tiene síntomas de una reacción alérgica como son erupción cutánea, picor, urticaria, dificultad para respirar o tragar, mareo (poco frecuente).
- si tiene dificultad para respirar con silbidos o tos (poco frecuente).

Otros efectos adversos pueden incluir:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- síntomas de tipo gripal. Usted puede tener todos o la mayoría de los siguientes efectos: dolor de garganta, goteo nasal, nariz tapada, estornudos, tos, dolor de cabeza.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- sensación de dolor o presión en las mejillas y frente (inflamación de los senos)
- goteo de nariz
- tos
- dolor de garganta
- dolor de cabeza
- mareo
- palpitaciones
- espasmo muscular
- manos, tobillos y pies hinchados (edema)
- picor/erupción cutánea
- dolor en el pecho
- dolor en los músculos, huesos o articulaciones

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- latido rápido del corazón
- hormigueo o entumecimiento
- dolor muscular

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.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Onbrez Breezhaler

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blister después de “EXP”. 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 este medicamento 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 envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e 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 incluyen lactosa y la cápsula de gelatina.
- Cada cápsula de 300 microgramos de Onbrez Breezhaler contiene 300 microgramos de indacaterol como maleato de indacaterol. Los demás componentes incluyen lactosa y la cápsula de gelatina.

Aspecto de Onbrez Breezhaler y contenido del envase

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

- Las cápsulas de 150 microgramos de Onbrez Breezhaler tienen un código de producto “**IDL 150**” impreso en **negro** por encima de una línea **negra** y el logotipo de la compañía (ℓ)
- Las cápsulas de 300 microgramos de Onbrez Breezhaler 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 y 1 inhalador.

Cartonaje conteniendo 30 cápsulas 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

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublín 4

Irlanda

Responsable de la fabricación

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nuremberg

Alemania

Novartis Farmacéutica SA

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

España

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

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

България

Novartis Bulgaria EOOD.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
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

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

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

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

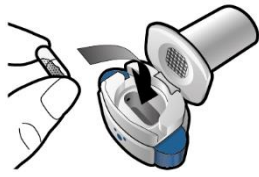
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUCCIONES DE USO DEL INHALADOR DE ONBREZ BREEZHALER

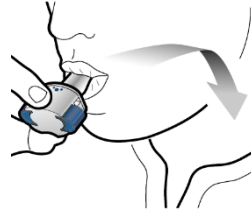
Lea las **Instrucciones de Uso** completas antes de usar Onbrez Breezhaler.



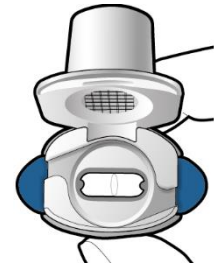
Introducir



Perforar y soltar

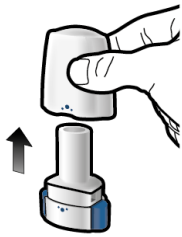


Inhalar profundamente

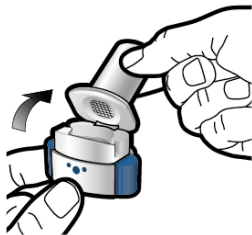


Comprobar que la cápsula esté vacía

1

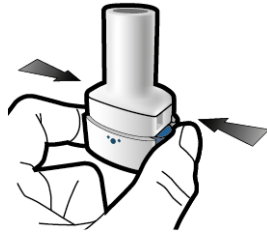


Paso 1a:
Retire el capuchón

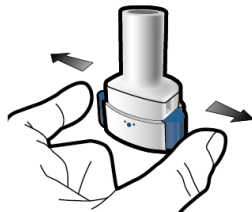


Paso 1b:
Abra el inhalador

2



Paso 2a:
Perfore la cápsula una sola vez
Sujete el inhalador en posición vertical. Perfore la cápsula presionando firmemente ambos pulsadores al mismo tiempo. Deberá oír un ruido cuando se perfore la cápsula. Perfore la cápsula sólo una vez.

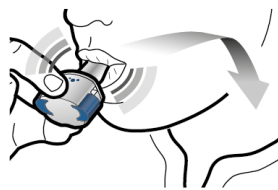


Paso 2b:
Sulte completamente los pulsadores

3

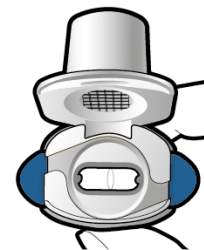


Paso 3a:
Espire completamente
No sople dentro del inhalador.



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

Comprobar



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

Si queda polvo en la cápsula:

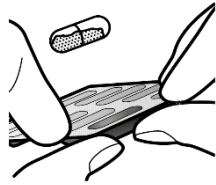
- Cierre el inhalador.
- Repita los pasos 3a a 3c.



Queda polvo

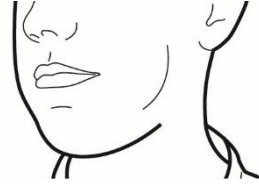


Vacía

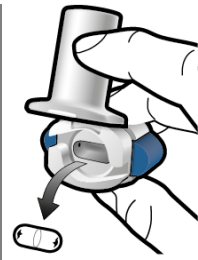


Paso 1c:
Extraiga la cápsula
Extraiga una cápsula del blíster.
No trague la cápsula.

Inspire de forma rápida y tan profundamente como pueda.
Durante la inhalación oírás un zumbido.
Puede notar el gusto del medicamento cuando inhale.



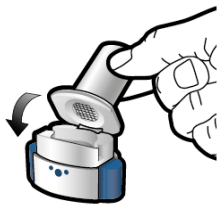
Paso 3c:
Contenga la respiración
Contenga la respiración durante 5 segundos.



Extraiga la cápsula vacía
Deseche la cápsula vacía en la basura de su casa.
Cierre el inhalador y coloque de nuevo el capuchón.



Paso 1d:
Introduzca la cápsula
No coloque nunca la cápsula directamente en la boquilla.



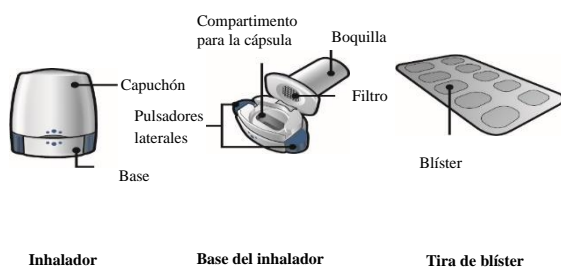
Paso 1e:
Cierre el inhalador

Información importante

- Las cápsulas de Onbrez Breezhaler deben conservarse siempre en el blíster y se deben extraer sólo inmediatamente antes de usarse.
- No trague la cápsula.
- No use las cápsulas de Onbrez Breezhaler con otro inhalador.
- No use el inhalador de Onbrez Breezhaler con otro medicamento en cápsulas.
- No coloque nunca la cápsula en su boca ni en la boquilla del inhalador.
- No presione más de una vez los pulsadores laterales.
- No soplo en el interior de la boquilla.
- No presione los pulsadores mientras esté inhalando a través de la boquilla.
- No manipule las cápsulas con las manos húmedas.
- No lave nunca su inhalador con agua.

Su envase de Onbrez Breezhaler contiene:

- un inhalador de Onbrez Breezhaler
- una o más tiras de blíster, cada una contiene 6 o 10 cápsulas de Onbrez Breezhaler para utilizar con el inhalador



Preguntas frecuentes

¿Por qué no hizo el inhalador un ruido al inhalar?

La cápsula puede estar atascada en el compartimento. Si esto ocurre, libere la cápsula con cuidado, dando golpecitos en la base del inhalador. Inhale el medicamento de nuevo repitiendo los pasos 3a a 3c.

¿Qué debo hacer si queda polvo en el interior de la cápsula?

No ha recibido cantidad suficiente de su medicamento. Cierre el inhalador y repita los pasos 3a a 3c.

He tosido después de inhalar, ¿es importante?

Puede ocurrir. Si la cápsula está vacía, es que ha recibido suficiente cantidad de su medicamento.

Noto pequeños fragmentos de la cápsula en mi lengua, ¿es importante?

Puede ocurrir. No es perjudicial. La probabilidad de que las cápsulas se fragmenten aumenta si la cápsula se perfora más de una vez.

Limpieza del inhalador

Frote la boquilla por dentro y por fuera con un paño limpio y seco, que no deje pelusa para eliminar cualquier residuo de polvo. Mantenga el inhalador seco. No lave nunca su inhalador con agua.

Eliminación del inhalador después de su uso

Se debe desechar cada inhalador después de que todas las cápsulas se hayan usado. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos e inhaladores que ya no necesita.