

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oslif Breezhaler 150 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura). Oslif Breezhaler 300 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene maleato dE indacaterol equivalente a 150 ó 300 microgramos de indacaterol. La dosis liberada por la boquilla del inhalador de Oslif Breezhaler es maleato de indacaterol equivalente a 120 ó 240 microgramos, respectivamente, de indacaterol. Excipientes: Cada cápsula contiene 24,8 ó 24,6 mg, respectivamente, de lactosa. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación (cápsula dura). Oslif Breezhaler 150 microgramos: cápsulas transparentes e incoloras que contienen un polvo blanco, con “IDL 150” impreso en negro por encima de una línea negra y el logotipo de la compañía (ℓb) impreso en negro por debajo de la misma. Oslif Breezhaler 300 microgramos: cápsulas transparentes e incoloras que contienen un polvo blanco, con “IDL 300” impreso en azul por encima de una línea azul y el logotipo de la compañía (ℓb) impreso en azul por debajo de la misma.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Oslif 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 Oslif 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 Oslif 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.

Oslif 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 Oslif 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 Oslif Breezhaler en la población pediátrica (menores de 18 años) no es relevante.

Forma de administración

Para vía inhalatoria exclusivamente. Las cápsulas de Oslif 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 Oslif Breezhaler (ver sección 6.6). Se debe utilizar el inhalador de Oslif Breezhaler que se proporciona con cada nueva prescripción.

Se debe instruir a los pacientes sobre cómo 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

Oslif 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 Oslif 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 Oslif Breezhaler e instaurar una terapia alternativa.

Broncoespasmo paradójico

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

Empeoramiento de la enfermedad

Oslif 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 Oslif Breezhaler, se debe evaluar de nuevo al paciente y al régimen de tratamiento de la EPOC. No es adecuado aumentar la dosis diaria de Oslif 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 Oslif 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 Oslif 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 Oslif 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 Oslif Breezhaler a las dosis recomendadas que con placebo. No se ha investigado el uso de Oslif Breezhaler en pacientes con diabetes mellitus no controlada.

Excipientes

Las cápsulas contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp 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 Oslif Breezhaler.

Oslif 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 Oslif 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. Oslif 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 Oslif 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 Oslif 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 Oslif 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 Oslif Breezhaler y con placebo.

Tabla de reacciones adversas

El programa de desarrollo clínico de fase III de Oslif 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 cardiacos	
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 Oslif 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 Oslif 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 asocie 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 cardíacos.

Efectos farmacodinámicos

La administración de 150 y 300 microgramos de Oslif 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.

Oslif 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 Oslif 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 Oslif 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 Oslif 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 Oslif 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 ^o 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 \geq 1 punto en ITD, cambio \geq 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 Oslif 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 Oslif 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 Oslif 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

Oslif 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 Oslif Breezhaler.

Cartonaje conteniendo 30 cápsulas y un inhalador de Oslif 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

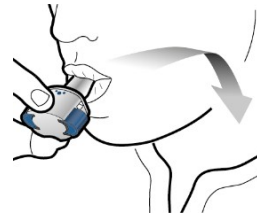
Lea las **Instrucciones de Uso** completas antes de usar Oslif Breezhaler.



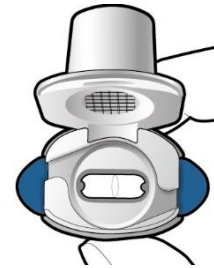
Introducir



Perforar y soltar



Inhalar profundamente



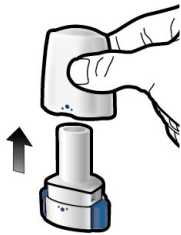
Comprobar que la cápsula esté vacía

1

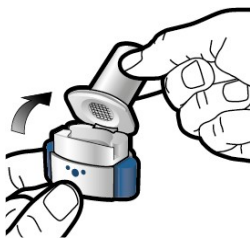
2

3

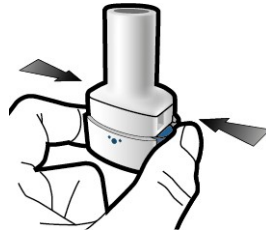
Comprobar



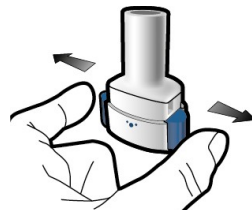
Paso 1a:
Retire el capuchón



Paso 1b:
Abra el inhalador



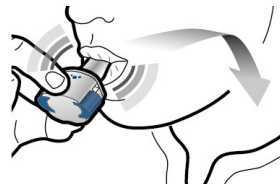
Paso 2a:
Perfore la cápsula una sola vez
Sujete el inhalador en posición vertical. Perfore la cápsula presionando firmemente ambos pulsadores al mismo tiempo. Deberá oír un ruido cuando se perfore la cápsula. Perfore la cápsula sólo una vez.



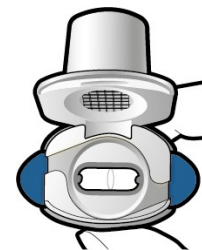
Paso 2b:
Suelte completamente los pulsadores



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



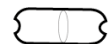
Comprobar que la cápsula esté vacía
Abra el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula.

Si queda polvo en la cápsula:

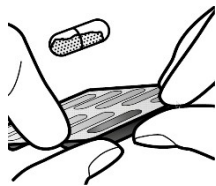
- Cierre el inhalador.
- Repita los pasos 3a a 3c.



Queda polvo



Vacía

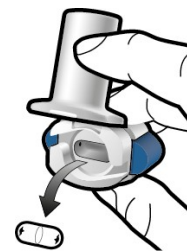


Paso 1c:
Extraiga la cápsula
Extraiga una cápsula del blíster.
No trague la cápsula.

Inspire de forma rápida y tan profundamente como pueda.
Durante la inhalación oirá 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.



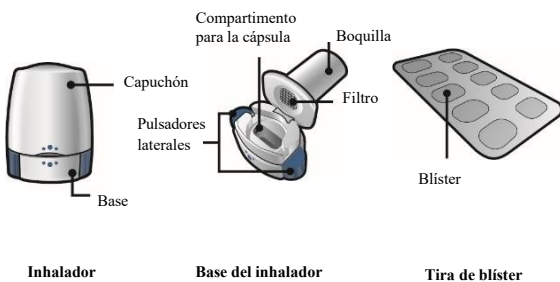
Paso 1e:
Cierre el inhalador

Información importante

- Las cápsulas de Oslif Breezhaler deben conservarse siempre en el blíster y se deben extraer sólo inmediatamente antes de su uso.
- No trague la cápsula.
- No use las cápsulas de Oslif Breezhaler con otro inhalador.
- No use el inhalador de Oslif 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 sople 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 Oslif Breezhaler contiene:

- un inhalador de Oslif Breezhaler
- una o más tiras de blíster, cada una contiene 6 o 10 cápsulas de Oslif 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/1/09/586/001-005, EU/1/09/586/006-010

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

Diciembre 2020. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

11. PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Oslif Breezhaler 150 microgramos (30 cápsulas + inhalador) PVP (IVA): 50,13 Euros; Oslif Breezhaler 300 microgramos (30 cápsulas + inhalador) PVP (IVA): 50,13 Euros. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida