



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-49324403-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-49324403-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ULTIBRO BREEZHALER / INDACATEROL – GLICOPIRRONIO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO PARA INHALAR EN CÁPSULA DURA / INDACATEROL 110 mcg (COMO MALEATO DE INDACATEROL 143 mcg) - GLICOPIRRONIO 50 mcg (COMO BROMURO DE GLICOPIRRONIO 63 mcg); aprobada por Certificado N° 57409.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ULTIBRO BREEZHALER / INDACATEROL – GLICOPIRRONIO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO PARA INHALAR EN CÁPSULA DURA / INDACATEROL 110 mcg (COMO MALEATO DE INDACATEROL 143 mcg) - GLICOPIRRONIO 50 mcg (COMO BROMURO DE GLICOPIRRONIO 63 mcg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-55865660-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-55865689-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57409, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-49324403-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO

Novartis

ULTIBRO® BREEZHALER® INDACATEROL / GLICOPIRRONIO

Polvo para inhalar en cápsula dura

Venta bajo receta

Industria Suiza
Industria Española

FÓRMULA

Cada cápsula dura contiene:

Indacaterol (como Maleato de Indacaterol 143 µg).....110
µg

Glicopirronio (como Bromuro de Glicopirronio 63 µg).....50
µg

Excipientes:

Composición del polvo: Lactosa monohidrato 24,757 mg; Estearato de magnesio 0,037 mg.

Composición de la cubierta de la cápsula: Hipromelosa 45,6895 mg; Carragenina 0,4152 mg; Cloruro de potasio 0,1844 mg; Amarillo FD&C N°5/Tartrazina (E102, CI 19140) 0,0156 mg; Agua purificada 2,6950 mg; Tinta de impresión negra y azul* c.s.

(*) Composición de la tinta de impresión negra: Gomas lacas, alcohol etílico anhidro, alcohol isopropílico, propilenglicol, alcohol n-butílico, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, agua purificada, óxido de hierro negro (E172, CI 77499).

Composición de la tinta de impresión azul: gomas lacas, alcohol etílico anhidro, indigotina/FD&C Azul N° 2 (E132, CI 73015), alcohol isopropílico, propilenglicol, alcohol n-butílico, dióxido de titanio.

La dosis administrada (es decir, la dosis que sale por la boquilla del inhalador) equivale a 85 µg de indacaterol y 43 µg de glicopirronio.

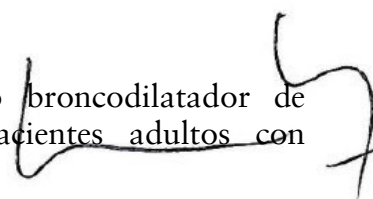
Este medicamento contiene tartrazina como colorante.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente agonista β_2 adrenérgico en combinación con anticolinérgicos. Código ATC: R03AL04.

INDICACIONES

Ultibro® Breezhaler® está indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento, para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).



Novartis Argentina S.A.
IF-2020-49581550-APN-DGA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Página 121 de 247 Apoderado

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Ultibro® Breezhaler®

Cuando indacaterol y glicopirronio se administran asociados en Ultibro® Breezhaler® su eficacia resulta aditiva, pues actúan de forma distinta en receptores y vías diferentes para lograr la relajación del músculo liso. Debido a la densidad diferencial de receptores β_2 adrenérgicos y receptores M_3 entre las vías respiratorias centrales y las vías respiratorias más periféricas, los agonistas β_2 deberían relajar estas últimas de forma más eficaz, mientras que un compuesto anticolinérgico podría ser más eficaz en las vías respiratorias de mayor tamaño. Así pues, la asociación de un agonista β_2 adrenérgico y un antagonista muscarínico puede resultar beneficiosa a la hora de obtener una broncodilatación óptima en todas las regiones del pulmón humano.

Indacaterol

Indacaterol es un agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada, que se administra una vez al día. Los efectos farmacológicos de los agonistas β_2 adrenérgicos, como indacaterol, se atribuyen, al menos parcialmente, a la estimulación de la adenilato-ciclasa intracelular, la enzima que cataliza la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) en 3',5'-fosfato de adenosina (monofosfato cíclico o AMPc). Las concentraciones elevadas de AMPc relajan el músculo liso de los bronquios. Los estudios *in vitro* indican que indacaterol ejerce una mayor actividad agonista en los receptores β_2 que en los receptores β_1 y β_3 (más de 24 veces y 20 veces mayor, respectivamente). Dicha selectividad es similar a la de formoterol.

Cuando es inhalado, indacaterol actúa localmente como broncodilatador en el pulmón. Indacaterol es un agonista parcial de los receptores β_2 adrenérgicos humanos, con potencia nanomolar. En bronquios humanos aislados, surte efecto rápidamente y tiene una acción prolongada.

Aunque los receptores β_2 adrenérgicos son los receptores adrenérgicos que predominan en el músculo liso bronquial y los receptores β_1 adrenérgicos son los receptores preponderantes en el corazón humano, también existen receptores adrenérgicos β_2 en este último órgano, que abarcan del 10 al 50% de los receptores adrenérgicos totales. Se desconoce la función precisa de los receptores β_2 adrenérgicos en el corazón, pero su presencia plantea la posibilidad de que incluso los agonistas β_2 adrenérgicos extremadamente selectivos puedan ejercer efectos cardíacos.

Glicopirronio

Glicopirronio es un antagonista (anticolinérgico) de los receptores muscarínicos de acción prolongada, que se administra por inhalación una vez al día como tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la EPOC. Los nervios parasimpáticos constituyen la vía neural broncoconstrictora principal de las vías respiratorias, y el tono colinérgico es el componente reversible clave de la

obstrucción del flujo de aire en la EPOC. Glicopirronio bloquea la acción broncoconstrictora de la acetilcolina en las fibras musculares lisas de las vías respiratorias y eso hace que estas últimas se dilaten.

De los cinco subtipos de receptores muscarínicos conocidos (M_1 a M_5), solamente los subtipos M_1 , M_2 y M_3 desempeñan una función fisiológica definida en el pulmón humano. Bromuro de glicopirronio es un antagonista que presenta alta afinidad por esos tres subtipos de receptores. En los estudios de fijación competitiva a receptores, su selectividad por los receptores humanos M_3 y M_1 fue 4 a 5 veces mayor que la que tiene por los receptores humanos M_2 . Ejerce una acción de inicio rápido, a juzgar por los parámetros cinéticos observados de asociación o disociación de los receptores y el comienzo del efecto tras la inhalación en los estudios clínicos.

Su acción prolongada puede atribuirse en parte a la concentración persistente de fármaco en los pulmones, que es un reflejo de la dilatada semivida de eliminación terminal que tiene glicopirronio una vez que se inhala con el dispositivo correspondiente, a diferencia de la semivida que se observa tras la administración intravenosa (ver “FARMACOCINÉTICA” – “ELIMINACIÓN”). Los datos farmacocinéticos obtenidos en pulmones de ratas que inhalaban bromuro de glicopirronio proporcionan pruebas adicionales de ello.

Farmacodinamia

Efectos farmacodinámicos primarios

La asociación de indacaterol y glicopirronio en Ultibro® Breezhaler® comienza a surtir efecto en los 5 minutos posteriores a su administración (ver “ESTUDIOS CLÍNICOS” - Tabla 2). El efecto permanece constante durante el intervalo de administración de 24 horas (ver “ESTUDIOS CLÍNICOS” - Figuras 1 y 2).

El efecto broncodilatador medio derivado de las determinaciones seriadas del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV_1) por espacio de 24 horas fue de 0,32 litros al cabo de 26 semanas de tratamiento en comparación con placebo. Se observó un efecto significativamente mayor con Ultibro® Breezhaler® que con indacaterol, glicopirronio o tiotropio en monoterapia (la diferencia fue de 0,11 litros para cada comparación en el subgrupo de pacientes sometidos a espirometrías seriadas).

Con el paso del tiempo no hubo signos de taquifilaxia frente al efecto de Ultibro® Breezhaler® en comparación con placebo o los respectivos fármacos componentes.

Efectos farmacodinámicos secundarios

Los efectos secundarios generalizados de los agonistas β_2 adrenérgicos y los antagonistas de los receptores muscarínicos que se administran por inhalación son el resultado de la activación de los receptores β_2 adrenérgicos sistémicos y del bloqueo de los receptores muscarínicos tras la absorción sistémica de los fármacos. Los efectos secundarios de Ultibro® Breezhaler® se estudiaron tanto en sujetos sanos como en pacientes con EPOC.

Efectos sobre la frecuencia cardíaca

Se compararon los efectos de una dosis total de 440/200 µg de Ultibro® Breezhaler® (repartida en cuatro tomas que se administraron con una hora de diferencia entre sí) sobre la frecuencia cardíaca en voluntarios sanos, con los efectos producidos por placebo, 600 µg de indacaterol, 200 µg de glicopirronio y 200 µg de salmeterol.

Ultibro® Breezhaler® produjo un aumento máximo de la frecuencia cardíaca de +5,69 latidos por minuto y una disminución máxima de -2,51 latidos por minuto en comparación con placebo a tiempos equiparables. En general, no se observaron indicios de que Ultibro® Breezhaler® tenga un efecto farmacodinámico sistemático sobre la frecuencia cardíaca a lo largo del tiempo.

Pese a que no se registraron diferencias importantes entre Ultibro® Breezhaler® y las respectivas monoterapias con indacaterol o glicopirronio, la frecuencia cardíaca parecía ser algo mayor tras la inhalación de 200 µg de salmeterol (la mayor diferencia fue de 11 latidos por minuto).

Cuando se investigó la frecuencia cardíaca en pacientes con EPOC que recibieron dosis supraterapéuticas de 150/100, 300/100 y 600/100 µg de Ultibro® Breezhaler®, no se observaron efectos significativos sobre la frecuencia cardíaca media (promedio de valores registrados durante 24 horas), ni sobre la frecuencia cardíaca al cabo de 30 minutos, 4 horas y 24 horas.

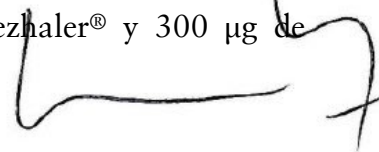
Intervalo QT

Un estudio minucioso del QT en voluntarios sanos con dosis inhaladas de hasta 600 µg de indacaterol no reveló ningún efecto clínicamente importante sobre el intervalo QT. Tampoco se observó una prolongación de dicho intervalo en otro estudio minucioso del QT tras la inhalación de una dosis de 400 µg de glicopirronio.

Los efectos de Ultibro® Breezhaler® sobre el intervalo QTc se investigaron en voluntarios sanos tras la inhalación de 440/200 µg del medicamento (la dosis se repartió en cuatro tomas que se administraron con una hora de diferencia entre sí). La mayor diferencia con respecto al placebo a tiempos equiparables fue de 4,624 ms (IC del 90%: 0,40; 8,85 ms), la mayor disminución a tiempos equiparables fue de -2,71 ms (IC del 90%: -6,97; 1,54 ms), lo cual indica que Ultibro® Breezhaler® no ejerce ningún efecto importante sobre el intervalo QT como cabía esperar de las propiedades de sus fármacos componentes.

En pacientes con EPOC, dosis de hasta 600/100 µg de Ultibro® Breezhaler® tampoco ejercieron una influencia notoria sobre el intervalo QTc en las determinaciones repetidas del ECG que se realizaron entre 15 minutos y 24 horas después de la administración. Una proporción levemente mayor de pacientes tuvieron prolongaciones del QTc superiores a 450 ms en el grupo de 600/100 µg de Ultibro® Breezhaler®. El número de variaciones notables del QTcF con respecto al inicio (>30 ms) fue similar en todos los grupos de tratamiento activo (600/100 µg, 300/100 µg y 150/100 µg de Ultibro® Breezhaler® y 300 µg de indacaterol), pero menor con placebo.

Potasio sérico y glucemia



En voluntarios sanos que recibieron 440/200 µg de Ultibro® Breezhaler® el efecto sobre el potasio sérico fue muy pequeño (diferencia máxima con respecto al placebo: -0,14 mmol/l). El efecto máximo sobre la glucemia fue de 0,67 mmol/l. Cuando Ultibro® Breezhaler® (440/200 µg) se comparó con salmeterol (200 µg), el efecto sobre el potasio sérico (diferencia máxima de 0,21 mmol/l) y la glucemia fue menor (diferencia máxima: 0,21 y 1,19 mmol/l, respectivamente).

Farmacocinética

Absorción

Tras la inhalación de Ultibro® Breezhaler®, la mediana de tiempo transcurrido hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de indacaterol y glicopirronio fue de unos 15 y 5 minutos, respectivamente.

Los datos de eficacia *in vitro* permiten suponer que Ultibro® Breezhaler® (110/50 µg) liberará una dosis de indacaterol en el pulmón similar a la de la monoterapia con 150 µg de indacaterol. La exposición a indacaterol en el estado estacionario tras la inhalación de 110/50 µg de Ultibro® Breezhaler® fue similar o levemente inferior a la exposición sistémica que se obtenía con la inhalación de 150 µg de indacaterol solo.

La biodisponibilidad absoluta de indacaterol tras la inhalación de 110/50 µg de Ultibro® Breezhaler® variaba entre el 47 y el 66%, mientras que la de glicopirronio fue cerca del 40%.

La exposición a glicopirronio en el estado estacionario tras la inhalación de 110/50 µg de Ultibro® Breezhaler® fue similar a la exposición sistémica que se obtenía con la inhalación de 50 µg de glicopirronio solo.

Indacaterol

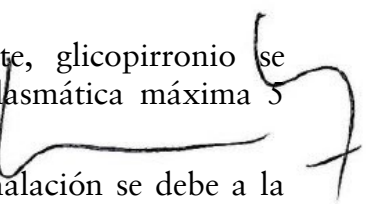
La mediana de tiempo transcurrido hasta alcanzar las concentraciones séricas máximas de indacaterol era de 15 minutos aproximadamente tras la administración de dosis inhaladas únicas o repetidas.

Las concentraciones séricas de indacaterol aumentaban con la administración diaria repetida de fármaco. El estado estacionario se lograba en un plazo de 12 a 15 días. El cociente de acumulación media de indacaterol (es decir, el AUC registrado durante el intervalo de administración de 24 horas los días 14 o 15 con respecto al día 1) era de entre 2,9 y 3,8 con dosis inhaladas diarias de entre 75 y 600 µg.

Glicopirronio

Tras la inhalación oral con el inhalador correspondiente, glicopirronio se absorbía de forma rápida y alcanzaba su concentración plasmática máxima 5 minutos después de la administración.

Cerca del 90% de la exposición sistémica posterior a la inhalación se debe a la absorción pulmonar y el 10% restante se atribuye a la absorción gastrointestinal.



Novartis Argentina S.A.
IF-2020-49581550-APN-DGA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Página 125 de 247

Se ha calculado que la biodisponibilidad absoluta de glicopirronio administrado por vía oral es de un 5%.

Cuando glicopirronio se administraba por inhalación una vez al día durante varios días a pacientes con EPOC, alcanzaba su estado farmacocinético estacionario en un plazo de una semana de tratamiento. Las concentraciones plasmáticas máxima y mínima de glicopirronio determinadas en el estado estacionario con la pauta posológica de 50 µg al día fueron de 166 pg/ml y 8 pg/ml, respectivamente (media de valores en cada caso). Con dosis diarias de 100 y 200 µg, la exposición a glicopirronio en el estado estacionario (AUC durante el intervalo de administración) fue entre 1,4 y 1,7 veces mayor que la obtenida después de la primera dosis. Los datos de eliminación urinaria en el estado estacionario, comparados con los obtenidos tras la administración de la primera dosis, indican que la acumulación sistémica es independiente de la dosis, en el rango de dosis de 25 a 200 µg.

Distribución

Indacaterol

Tras la infusión intravenosa, el volumen de distribución (V_z) de indacaterol fue de entre 2,361 y 2,557 l, que es indicativo de una amplia distribución. La fijación de indacaterol a proteínas séricas o plasmáticas humanas *in vitro* era de entre 94,1 y 95,3% y de entre 95,1 y 96,2%, respectivamente.

Glicopirronio

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución en el estado estacionario (V_{ss}) de glicopirronio era de 83 l y su volumen de distribución en la fase terminal (V_z), de 376 l. El volumen aparente de distribución en la fase terminal tras la inhalación (V_z/F) era de 7310 l, lo cual es un reflejo de la eliminación mucho más lenta después de la inhalación. La fijación de glicopirronio a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* era de entre 38 y 41% en el rango de concentraciones de 1 a 10 ng/ml. Dichas concentraciones eran por lo menos 6 veces mayores que la concentración máxima media del estado estacionario que se obtenía en el plasma con la pauta de administración de 50 µg una vez al día.

Biotransformación y metabolismo

Indacaterol

Tras la administración oral de indacaterol radioactivo en un estudio de absorción, distribución, metabolismo y eliminación en el ser humano, indacaterol inalterado fue el principal componente en el suero y representaba aproximadamente una tercera parte del AUC de 24 horas relacionado con el fármaco. El metabolito más abundante en el suero era un derivado hidroxilado. Otros metabolitos importantes eran un O-glucurónido fenólico del indacaterol y el indacaterol hidroxilado. Se identificaron asimismo otros metabolitos: un diastereoisómero del derivado hidroxilado, un N-glucurónido de indacaterol y productos resultantes de la C-desalquilación y la N-desalquilación.

Estudios *in vitro* indicaron que la UGT1A1 es la única isoforma de la UGT que cataliza la conjugación de indacaterol a O-glucurónido fenólico. Se hallaron metabolitos oxidativos en incubaciones con versiones recombinadas de los citocromos CYP1A1, CYP2D6 y CYP3A4. Se concluyó que la isoforma CYP3A4 es la principal responsable de la hidroxilación de indacaterol. Estudios *in vitro* indicaron, asimismo, que indacaterol es un sustrato con poca afinidad por la bomba de expulsión gpP.

Glicopirronio

Los estudios de metabolismo *in vitro* revelan vías metabólicas concordantes de bromuro de glicopirronio entre los animales y los seres humanos. No se han hallado metabolitos específicos del ser humano. Se apreció hidroxilación, que produjo varios metabolitos mono y bihidroxilados, y una hidrólisis directa, que dio lugar a la formación de un derivado del ácido carboxílico (M9).

Las investigaciones *in vitro* indican que la biotransformación oxidativa de glicopirronio depende de varias isoformas del citocromo P450. La hidrólisis que da lugar al compuesto M9 está probablemente catalizada por miembros de la familia de las colinesterasas.

Después de la inhalación, la exposición sistémica a M9 fue, en promedio, del mismo orden de magnitud que la exposición al compuesto original. Dado que los estudios *in vitro* no revelaron metabolismo pulmonar alguno y que, tras la administración i.v., el compuesto M9 representa una porción ínfima en la circulación (de alrededor del 4% de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del compuesto original), se presupone que el M9 se forma mediante hidrólisis presistémica o a través de un metabolismo de primer paso hepático a partir de la fracción ingerida de la dosis de bromuro de glicopirronio inhalada por vía oral. Después de la inhalación o de la administración i.v., se detectan en la orina únicamente cantidades mínimas de M9 ($\leq 0,5\%$ de la dosis). También se detectaron glucurónidos o sulfoconjugados de glicopirronio en la orina de los seres humanos tras inhalaciones repetidas, los cuales representaban aproximadamente el 3% de la dosis.

Los estudios de inhibición *in vitro* indicaron que bromuro de glicopirronio carece de capacidad para inhibir los citocromos CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5, los transportadores (bombas) de expulsión MDR1, MRP2 o MXR y los transportadores (bombas) de captación OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 o OCT2. Los estudios de inducción enzimática *in vitro* no han arrojado indicios de que bromuro de glicopirronio indujese de forma clínicamente importante las isoformas investigadas del citocromo P450 o la enzima UGT1A1 y los transportadores MDR1 y MRP2.

Eliminación

Indacaterol

En los ensayos clínicos en los que se recogieron muestras de orina, la cantidad de indacaterol que se excretaba inalterado por vía renal era generalmente inferior al 2% de la dosis. La depuración renal de indacaterol era de entre 0,46 y 1,20 l/h en promedio. Comparada con la depuración sérica de indacaterol (de entre 18,8 y 23,3 l/h), es evidente que la depuración renal desempeña un papel secundario en la eliminación de indacaterol.

(aproximadamente entre el 2 y el 6% de la depuración sistémica) en la eliminación de indacaterol disponible sistémicamente.

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

El descenso de las concentraciones séricas de indacaterol era multifásico, 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, variaba entre 40 y 56 horas, lo que es coherente con los 12 a 15 días que se tarda aproximadamente en alcanzar el estado estacionario.

Glicopirronio

Después de la administración i.v. de bromuro de [³H]-glicopirronio a seres humanos, la eliminación urinaria media de radioactividad en 48 horas fue del 85% de la dosis. Un 5% adicional de la dosis se halló en la bilis. Así pues, el balance de masas era casi completo.

La eliminación renal del compuesto original representa entre el 60 y el 70% de la depuración total de glicopirronio disponible sistémicamente, mientras que los procesos de depuración no renales representan entre el 30 y el 40% de la depuración total. Se piensa que la depuración no renal se realiza principalmente por vía metabólica y en menor medida por vía biliar.

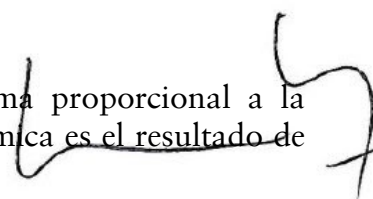
En los voluntarios sanos y los pacientes con EPOC que inhalaban dosis de entre 50 y 200 µg de glicopirronio una vez al día durante uno o varios días, la depuración renal media de dicho fármaco era de entre 17,4 y 24,4 l/h. La secreción tubular activa contribuye a la eliminación renal de glicopirronio. Se ha recuperado en la orina hasta el 20% de la dosis en forma de compuesto original.

Las concentraciones plasmáticas de glicopirronio disminuyen de forma multifásica. La semivida de eliminación terminal media fue más prolongada (33 a 57 horas) tras la inhalación que luego de la administración intravenosa (6,2 horas) u oral (2,8 horas). La pauta de eliminación sugiere una absorción pulmonar sostenida de glicopirronio o el ingreso de dicha sustancia en la circulación general 24 horas o más de 24 horas después de la inhalación.

Linealidad o no linealidad

Indacaterol

La exposición sistémica a indacaterol aumentaba de forma proporcional a la dosis (en el intervalo de 150 a 600 µg). La exposición sistémica es el resultado de la absorción pulmonar e intestinal de fármaco.



Glicopirronio

En los pacientes con EPOC, la exposición sistémica y la eliminación urinaria total de glicopirronio en el estado estacionario aumentaron de forma prácticamente proporcional a la dosis en la gama de dosis de 50 µg a 200 µg.

Poblaciones especiales

Ultibro® Breezhaler®

Un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con EPOC realizado tras la inhalación de Ultibro® Breezhaler® no reveló efectos significativos de la edad, género, y el peso (corporal magro) sobre la exposición sistémica a indacaterol y glicopirronio. Se identificó como covariable el peso corporal magro (que depende del peso y de la altura). Se observó una correlación inversamente proporcional entre la exposición sistémica y el peso corporal magro (o peso corporal); no obstante, dada la magnitud de la variación o la precisión predictiva del peso corporal magro, no se recomienda realizar ajustes de la dosis.

El tabaquismo y el FEV₁ inicial no tuvieron efectos evidentes sobre la exposición sistémica a indacaterol y glicopirronio tras la inhalación de Ultibro® Breezhaler®

Indacaterol

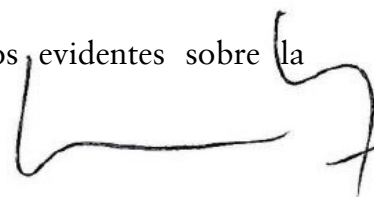
Un análisis poblacional del efecto de la edad, el género y el peso sobre la exposición sistémica en pacientes con EPOC tras la inhalación mostró que indacaterol puede utilizarse en la dosis recomendada en pacientes de cualquier edad, peso y sexo.

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

Glicopirronio

Un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en pacientes con EPOC permitió identificar al peso corporal y la edad como factores que contribuían a la variabilidad interindividual de la exposición sistémica. La dosis recomendada de glicopirronio de 50 µg puede administrarse una vez al día en personas de cualquier edad y peso corporal.

El género el tabaquismo y el FEV₁ no tuvieron efectos evidentes sobre la exposición sistémica.



Novartis Argentina S.A.
IF-2020-49581550-APN-DGA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Página 129 de 247 Apoderado

Disfunción hepática

La farmacocinética clínica de los fármacos componentes de Ultibro® Breezhaler® indica que este medicamento puede usarse en la dosis recomendada en pacientes con disfunción hepática entre leve y moderada. No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática grave.

Los pacientes con disfunción hepática leve o moderada no presentaban diferencias importantes en la $C_{máx}$ o el AUC de indacaterol. Tampoco la fijación a proteínas era diferente entre los sujetos con disfunción leve o moderada y los sujetos sanos de referencia. No se realizaron estudios en sujetos con disfunción hepática grave, ni se efectuaron estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. Glicopirronio se elimina de la circulación general principalmente por vía renal (ver “Farmacocinética” – “ELIMINACIÓN”). No cabe esperar que una alteración del metabolismo hepático de glicopirronio vaya a producir un aumento clínicamente importante de la exposición sistémica.

Disfunción renal

La farmacocinética clínica de los fármacos componentes de Ultibro® Breezhaler® indica que este medicamento puede usarse en la dosis recomendada en pacientes con disfunción renal entre leve y moderada, En los pacientes con disfunción renal grave o con nefropatía terminal que necesitan diálisis sólo puede administrarse en la dosis recomendada si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos.

Indacaterol: No se realizó un estudio en sujetos con disfunción renal, pues la vía renal contribuye muy poco a la eliminación corporal total de indacaterol.

Glicopirronio: La disfunción renal afecta la exposición sistémica a glicopirronio. Se observó un aumento medio moderado en la exposición sistémica total que puede ser hasta 1,4 veces mayor en los sujetos con disfunción renal leve o moderada y hasta 2,2 veces mayor en los sujetos con disfunción renal grave y nefropatía terminal. No obstante, un análisis farmacocinético poblacional reveló que glicopirronio puede usarse en la dosis recomendada en pacientes con EPOC y disfunción renal entre leve y moderada (filtración glomerular estimada [eGFR] ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Origen étnico

Ultibro® Breezhaler®: Cuando se corrigió la exposición a ambos fármacos en función del peso corporal magro del paciente, no se observó ningún efecto estadísticamente significativo del origen étnico (japoneses frente a no japoneses).

Indacaterol: No se identificaron diferencias entre subgrupos étnicos. Se dispone de escasa experiencia terapéutica en personas de raza negra.

Glicopirronio: No se apreciaron diferencias importantes de exposición sistémica total (AUC) entre sujetos de origen japonés y sujetos de raza blanca. No se dispone de datos farmacocinéticos suficientes en personas de otras razas o etnias.

ESTUDIOS CLÍNICOS

El programa de estudios clínicos de fase III de Ultibro® Breezhaler® (IGNITE) comprendió seis estudios en los cuales fueron incluidos más de 8000 pacientes.

SHINE (un ensayo de 26 semanas de duración comparativo con placebo y con los siguientes tratamientos activos: 150 µg de indacaterol una vez al día, 50 µg de glicopirronio una vez al día y 18 µg de tiotropio abierto una vez al día.); ILLUMINATE (un ensayo de 26 semanas de duración comparativo con el siguiente tratamiento activo: 500/50 µg de la asociación de fluticasona-salmeterol dos veces al día.); SPARK (un ensayo de 64 semanas de duración comparativo con los siguientes tratamientos activos: 50 µg de glicopirronio una vez al día, 18 µg de tiotropio abierto una vez al día), ENLIGHTEN (un ensayo de 52 semanas de duración comparativo con placebo), BRIGHT (un estudio de tolerancia al ejercicio de 3 semanas de duración comparativo con placebo y con un tratamiento activo consistente en tiotropio una vez al día) y FLAME (un estudio de 52 semanas de duración que midió la tasa de exacerbaciones de la EPOC vs fluticasona/salmeterol 500/50 µg dos veces al día).

Dichos estudios incluyeron pacientes con diagnóstico clínico de EPOC entre moderada y muy grave, que tenían como mínimo 40 años de edad y un índice de consumo de cigarrillos de al menos 10 paquetes/año. De esos 5 estudios, los ensayos SHINE y ENLIGHTEN incluyeron pacientes con un FEV₁ tras el tratamiento broncodilatador <80% y ≥30% del valor normal predicho y un cociente FEV₁/FVC posterior a la administración del broncodilatador inferior al 70%. El estudio ILLUMINATE de 26 semanas incluyó pacientes con un FEV₁ tras el tratamiento broncodilatador <80% y ≥40% del valor normal predicho, mientras que el estudio SPARK de 64 semanas incluyó pacientes con EPOC entre grave y muy grave, con antecedentes de ≥1 exacerbaciones moderadas o severas del EPOC durante el año anterior y un FEV₁ tras el tratamiento broncodilatador <50% del valor normal predicho.

El estudio de 52 semanas de duración con tratamiento activo, FLAME, incluyó pacientes con EPOC entre moderada y muy severa, con antecedentes de ≥1 exacerbaciones moderadas o severas de la EPOC en el año anterior (19% tuvo antecedentes de ≥2 exacerbaciones), y un FEV₁ tras el tratamiento broncodilatador de entre ≥25 y <60% del valor normal predicho.

Efectos sobre la función pulmonar

Ultibro® Breezhaler® administrado en dosis de 110/50 µg una vez al día produjo mejoras clínicamente importantes en la función pulmonar (medida a través del volumen espiratorio máximo del primer segundo, FEV₁) en varios estudios clínicos. En los estudios de fase III, los efectos broncodilatadores se observaron a los 5 minutos después de la administración de la primera dosis y se mantuvieron desde la primera dosis hasta el fin del intervalo de administración de 24 horas. No hubo disminución del efecto broncodilatador en el transcurso del tiempo durante los estudios SHINE (26 semanas de duración) o ENLIGHTEN (52 semanas de duración).

FEV₁ mínimo

En el estudio SHINE, Ultibro® Breezhaler® aumentó el FEV₁ mínimo en 200 ml después de la administración en comparación con placebo al cabo de 26 semanas ($p < 0,001$) y produjo aumentos significativos en comparación con los respectivos monofármacos (indacaterol y glicopirronio) y tiotropio (ver Tabla 1).

Artis Argentina S.A.
IF-2020-49581550-APN-DGA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobación

Tabla 1 FEV₁ mínimo después de la administración (media minimocuadrática) al día 1 y la semana 26 (criterio principal de valoración)

Diferencia entre tratamientos	Día 1	Semana 26
Ultibro® Breezhaler® - placebo	190 ml ($p<0,001$)	200 ml ($p<0,001$)
Ultibro® Breezhaler® - indacaterol	80 ml ($p<0,001$)	70 ml ($p<0,001$)
Ultibro® Breezhaler® - glicopirronio	80 ml ($p<0,001$)	90 ml ($p<0,001$)
Ultibro® Breezhaler® - tiotropio	80 ml ($p<0,001$)	80 ml ($p<0,001$)

El FEV₁ medio antes de la administración (promedio de valores determinados 45 y 15 minutos antes de administrar la dosis matinal del fármaco en estudio) fue clínicamente importante y estadísticamente significativo a favor de Ultibro® Breezhaler® a la semana 26 en comparación con la asociación de fluticasona-salmeterol (100 ml, $p<0,001$) [ILLUMINATE], a la semana 52 en comparación con placebo (189 ml, $p<0,001$) [ENLIGHTEN] y en todas las visitas efectuadas hasta la semana 64 en comparación con glicopirronio (70-80 ml, $p<0,001$) y tiotropio (60-80 ml, $p<0,001$) [SPARK].

En el estudio [FLAME], el FEV₁ medio previo a la administración de la dosis fue clínicamente relevante y estadísticamente significativo a favor de Ultibro® Breezhaler® en todas las visitas realizadas hasta la semana 52 en comparación con la combinación de fluticasona/salmeterol (62-86 ml, $p<0,001$).

FEV₁ máximo

Ultibro® Breezhaler® produjo mejoras estadísticamente significativas del FEV₁ máximo en comparación con placebo en las primeras 4 horas posteriores a la administración del día 1 (210 ml, $p<0,001$) y a la semana 26 (330 ml, $p<0,001$), también con respecto a indacaterol (120 ml), glicopirronio (130 ml) y tiotropio (130 ml) a la semana 26 ($p<0,001$ en todas las comparaciones) [SHINE] y en comparación con la asociación de fluticasona-salmeterol el día 1 (70 ml, $p<0,001$) y a la semana 26 (150 ml, $p<0,001$) [ILLUMINATE].

AUC del FEV₁

Ultibro® Breezhaler® aumentó el área bajo la curva (AUC₀₋₁₂) del FEV₁ (criterio de valoración principal) en 140 ml al cabo de 26 semanas ($p<0,001$) en el estudio comparativo con fluticasona-salmeterol [ILLUMINATE].

Inicio del efecto

En los estudios SHINE e ILLUMINATE, Ultibro® Breezhaler® produjo un efecto broncodilatador rápido y estadísticamente significativo el día 1 y a la semana 26.

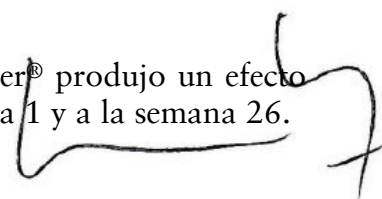


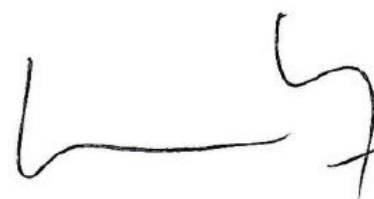
Tabla 2 Inicio del efecto en comparación con placebo, tiotropio y fluticasona-salmeterol a los 5 y 30 minutos del día 1 y la semana 26

	Día 1	Semana 26
Frente a placebo		
5 minutos	130 ml*	290 ml*
30 minutos	200 ml*	320 ml*
Frente a tiotropio		
5 minutos	70 ml*	120 ml*
30 minutos	90 ml*	140 ml*
Frente a fluticasona-salmeterol		
5 minutos	80 ml*	150 ml*
30 minutos	80 ml*	160 ml*

* $p < 0,001$ para todas las comparaciones entre tratamientos

Subgrupo de pacientes sometidos a espirometrías seriadas

En el estudio SHINE comparativo con placebo de 26 semanas de duración se realizó una espirometría seriada durante 12 horas el día 1 (Figura 1) y otra espirometría seriada durante 24 horas a la semana 26 (Figura 2) en un subgrupo de 294 pacientes. En la Figura 1 se indican los valores de FEV₁ seriados obtenidos durante 12 horas el día 1 y los valores de FEV₁ mínimo del día 2, y en la Figura 2 se indican los valores de la semana 26. La mejora de la función pulmonar se mantuvo por espacio de 24 horas tras la administración de la primera dosis y fue constante durante el período de tratamiento de 26 semanas, sin signos de tolerancia.



Novartis Argentina S.A.
 IF-2020-49581550-APN-DGA#ANMAT
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521
 Aprobado

Figura 1. Curva de 24 horas de las medias minimocuadráticas del FEV₁ (litros) del día 1 (grupo completo de análisis, subgrupo de pacientes sometidos a espirometrías seriadas)

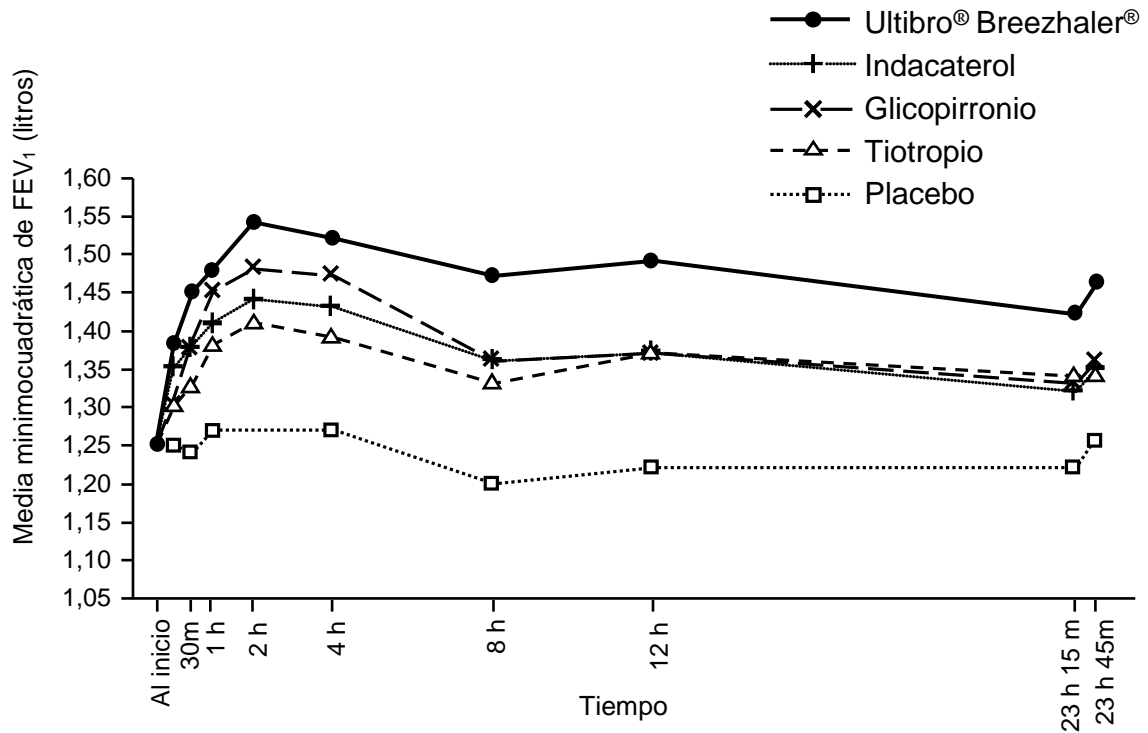
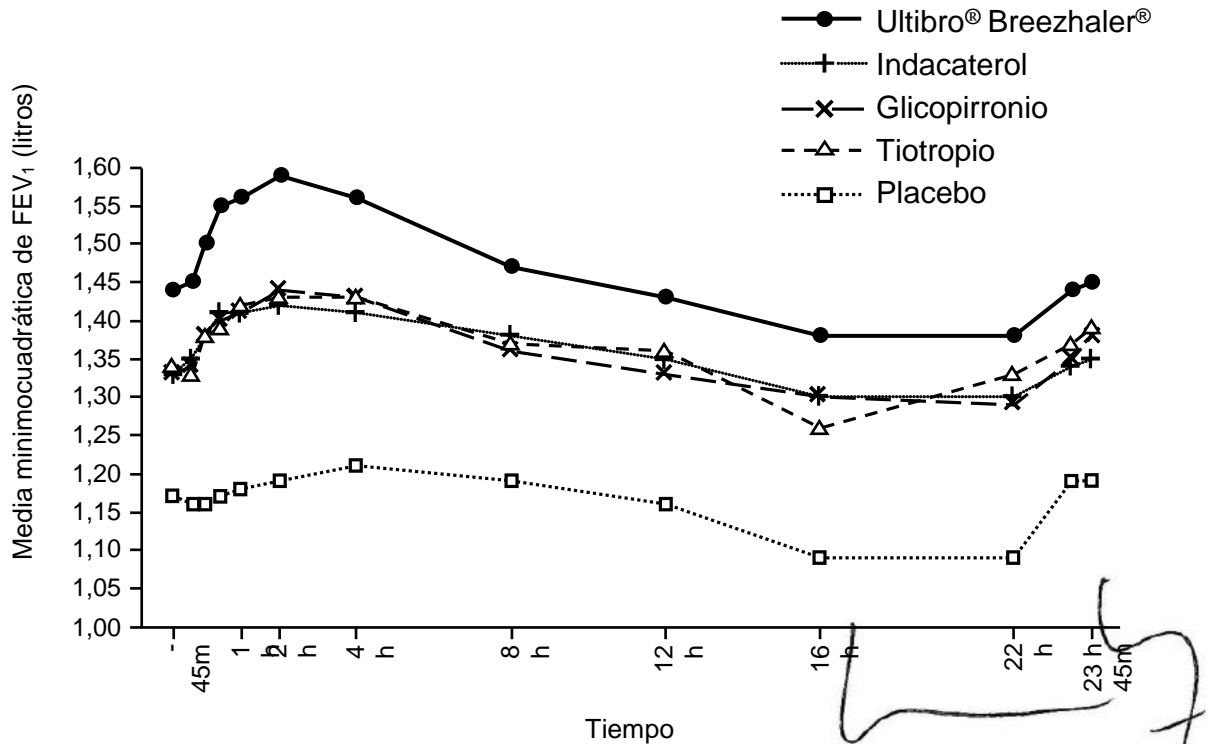


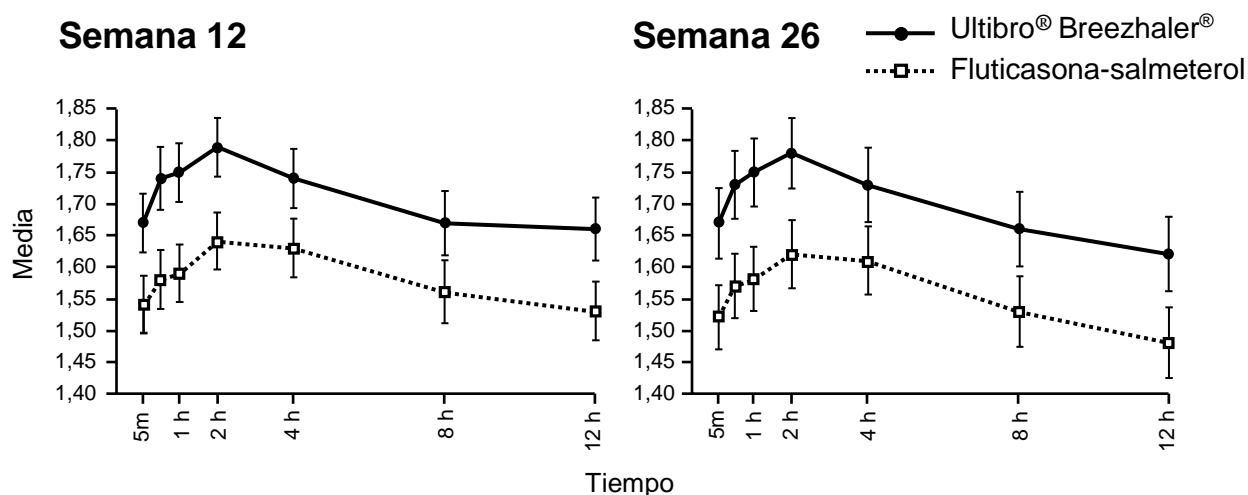
Figura 2. Curva de 23 h 45 min de las medias minimocuadráticas del FEV₁ (litros) tras 26 semanas de tratamiento (grupo completo de análisis, subgrupo de pacientes sometidos a espirometrías seriadas)



En el subgrupo de pacientes sometidos a espirometrías seriadas del estudio SHINE, Ultibro® Breezhaler® produjo una mejora estadísticamente significativa del FEV₁ en comparación con placebo (400 ml, $p < 0,001$) y tiotropio (160 ml, $p < 0,001$) dos horas después de la administración a la semana 26.

Ultibro® Breezhaler® también produjo mejoras clínicamente importantes y estadísticamente significativas del FEV₁ en comparación con la fluticasona-salmeterol en todo momento entre 5 minutos y 12 horas después de la administración tanto a la semana 12 ($p < 0,001$) como a la semana 26 ($p < 0,001$) [ILLUMINATE] (ver Figura 3).

Figura 3. Curva de las medias minimocuadráticas del FEV₁ (litros) entre 5 minutos y 12 horas después de la administración a las semanas 12 y 26 (grupo completo de análisis)



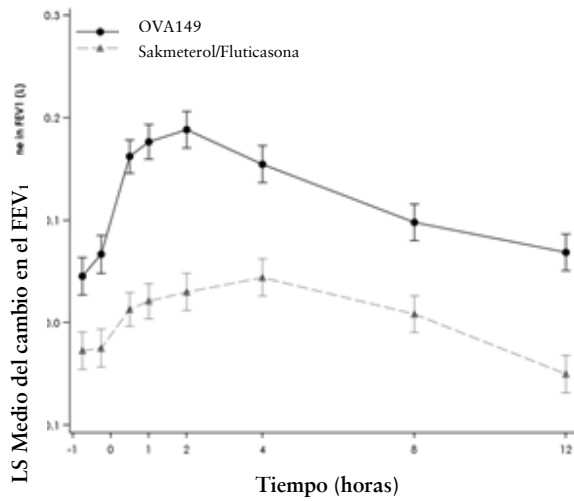
En el estudio ILLUMINATE, Ultibro® Breezhaler® produjo mejoras generales significativas de la función pulmonar en comparación con la fluticasona-salmeterol en todos los subgrupos claves (edad, género, antecedentes de tabaquismo, gravedad de la enfermedad y reversibilidad).

En el subgrupo de pacientes sometidos a espirometrías seriadas del estudio [FLAME], Ultibro® Breezhaler® demostró mejoras clínicamente relevantes y estadísticamente significativas del FEV₁ AUC_{0-12h} a la semana 52 de tratamiento. El grupo bajo tratamiento con Ultibro® Breezhaler® fue estadísticamente superior al grupo bajo tratamiento con fluticasona y salmeterol desde el día 1 en adelante (todos $p < 0,05$).

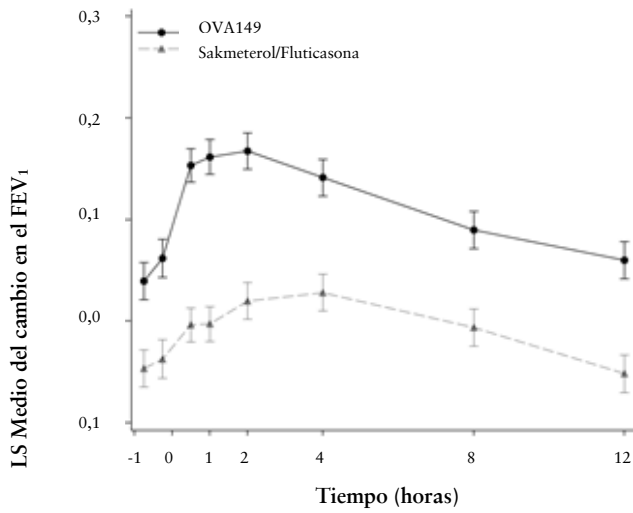
Figura 4 Curva de las medias minimocuadráticas del FEV₁ (litros) - 45 minutos a 12 horas a las semanas 12, 26 y 52 (Set de espirometrías seriadas)

Novartis Argentina S.A.
 IF-2020-49581550-APN-DGA#ANMAT
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521
 Aprobación

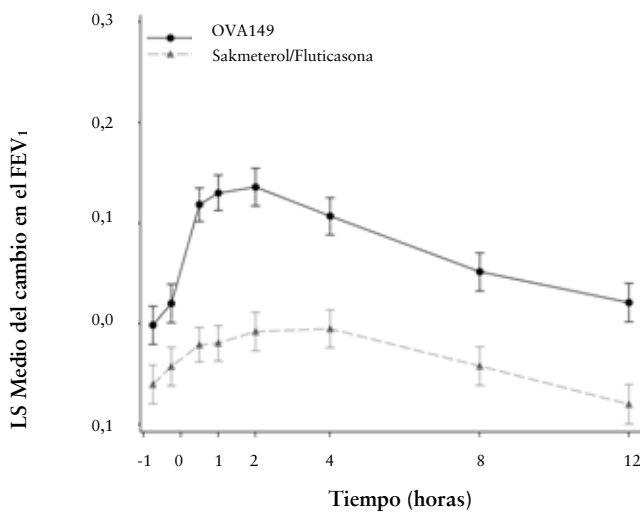
Semana 12



Semana 26



Semana 52



Novartis Argentina S.A.
 IF-2020-49581550-APN-DGA#ANMAT
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521
 Aprobado

Criterios sintomáticos

Disnea

Ultibro® Breezhaler® redujo significativamente la disnea a juzgar por el Índice Transicional de Disnea (ITD) y produjo una mejora clínicamente importante y estadísticamente significativa de la puntuación focal del ITD a la semana 26 en comparación con placebo (1,09, $p<0,001$), tiotropio (0,51, $p=0,007$) [SHINE] y fluticasona-salmeterol (0,76, $p=0,003$) [ILLUMINATE].

Un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con Ultibro® Breezhaler® respondieron con mejoras de 1 o más puntos en el índice focal del ITD a la semana 26 en comparación con el placebo (68,1% y 57,5% respectivamente, $p=0,004$). Un porcentaje mayor de pacientes del grupo de Ultibro® Breezhaler® presentó respuestas clínicamente importantes a la semana 26 en comparación con tiotropio (68,1% con Ultibro® Breezhaler® y 59,2% con tiotropio, $p=0,016$) [SHINE] y con fluticasona-salmeterol (65,1% con Ultibro® Breezhaler® y 55,5% con fluticasona-salmeterol, $p=0,088$) [ILLUMINATE].

Calidad de vida relacionada con la salud

Ultibro® Breezhaler® administrado una vez al día también produjo un efecto estadísticamente significativo en la calidad de vida relacionada con la salud valorada a través del Cuestionario de salud respiratoria del St George's Hospital [SGRQ] a la semana 26, a juzgar por la reducción de la puntuación total del SGRQ en comparación con placebo (-3,01, $p=0,002$) y tiotropio (-2,13, $p=0,009$) [SHINE], así como a la semana 64 en comparación el tiotropio (-2,69, $p<0,001$) [SPARK], y a la semana 52 en comparación con la combinación de fluticasona y salmeterol (-1,3, $p=0,003$) [FLAME]. Además, las mejoras de los dominios de la puntuación del SGRQ «síntomas», «actividad» e «impacto sobre las actividades de la vida cotidiana» resultaron todos estadísticamente significativos con respecto a tiotropio a la semana 64 («síntomas»: -3,06, $p=0,003$, «actividad»: -3,14, $p<0,001$, «impacto sobre las actividades de la vida cotidiana»: -2,24, $p=0,008$) [SPARK]).

Un mayor porcentaje de pacientes que recibieron Ultibro® Breezhaler® respondieron con una mejora clínicamente importante en la puntuación del SGRQ (definida como una disminución de al menos 4 unidades con respecto al valor inicial) a la semana 26 en comparación con placebo (63,7% y 56,6%, respectivamente, $p=0,088$) y con tiotropio (63,7% con Ultibro® Breezhaler® y 56,4% con tiotropio, $p=0,047$) [SHINE] y a la semana 64 en comparación con glicopirronio y con tiotropio (57,3% con Ultibro® Breezhaler® frente al 51,8% con glicopirronio, $p=0,055$, y frente al 50,8% con tiotropio, $p=0,051$, respectivamente) [SPARK] y a la semana 52 en comparación con la combinación de fluticasona y salmeterol (49,2% con Ultibro® Breezhaler® frente a 43,7% con fluticasona y salmeterol, OR 1,30, $p<0,001$) [FLAME].

Actividades cotidianas

Ultibro® Breezhaler® produjo una mejora estadísticamente superior con respecto a tiotropio en el porcentaje de «días en que el paciente se sentía capaz de llevar a

cabo las actividades cotidianas habituales» en el período de 26 semanas (8,45%, $p<0,001$) [del estudio SHINE], así como una mejora numérica con respecto a glicopirronio (1,87; $p=0,195$) y una mejora estadística con respecto a tiotropio (4,95; $p=0,001$) [SPARK].

Reagudizaciones de la EPOC

A las 64 semanas del estudio SPARK, Ultibro® Breezhaler® administrado una vez al día redujo el porcentaje de reagudizaciones moderadas o graves de la EPOC en un 12% en comparación con glicopirronio ($p=0,038$) y en un 10% en comparación con tiotropio ($p=0,096$).

Además, Ultibro® Breezhaler® demostró ser clínica y estadísticamente superior a glicopirronio y tiotropio a la hora de reducir el porcentaje de cualquier reagudización de la EPOC (leve, moderada o grave): la reducción porcentual fue del 15% en comparación con glicopirronio ($p=0,001$) y del 14% en comparación con tiotropio ($p=0,002$).

Con respecto al tiempo transcurrido hasta observar la primera reagudización moderada o grave de la EPOC, Ultibro® Breezhaler® causó una reducción del riesgo igual al 7% en comparación con glicopirronio ($p=0,319$).

No hubo diferencias de reducción del riesgo entre glicopirronio y tiotropio.

En el estudio de 52 semanas de duración vs tratamiento activo [FLAME], la administración de Ultibro® Breezhaler® una vez al día alcanzó el objetivo primario del estudio de no inferioridad en la tasa de exacerbaciones del EPOC (leves, moderadas o severas) en comparación a la combinación de fluticasona y salmeterol. Ultibro® Breezhaler® mostró además superioridad en la reducción de la tasa anual de exacerbaciones del EPOC en un 11%, frente a la combinación de fluticasona y salmeterol (3,59 frente a 4,03, $p=0,003$) y prolongó el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación con una reducción del 16% en el riesgo de sufrir una exacerbación (mediana de tiempo: 71 días para Ultibro® Breezhaler® frente a 51 días para la combinación de fluticasona y salmeterol, $p<0,001$).

Ultibro® Breezhaler® redujo en un 17% la tasa anual de exacerbaciones moderadas o severas frente a fluticasona/salmeterol (0,98 frente a 1,19, $p<0,001$) y prolongó el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación moderada o severa con una reducción del 22% en el riesgo de sufrir una exacerbación (percentilo 25: 127 días para Ultibro® Breezhaler® frente a 87 días para fluticasona/salmeterol, $p<0,001$). Menos del 50% de pacientes que recibieron Ultibro® Breezhaler® sufrieron una exacerbación, por lo que el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación moderada o severa fue calculado en el primer cuartil de pacientes.

Ultibro® Breezhaler® redujo numéricamente la tasa anual de exacerbaciones severas en un 13% frente a fluticasona/salmeterol (0,15 frente a 0,17, $p=0,231$). Ultibro® Breezhaler® prolongó el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación con una reducción del 19% en el riesgo de sufrir una exacerbación ($p=0,046$).

La incidencia de neumonía (confirmada por diagnóstico por imágenes, es decir radiografía de tórax o TAC) fue de 3,2% en el grupo bajo tratamiento con

Ultibro® Breezhaler® en comparación al 4,8% en el grupo bajo tratamiento con fluticasona/salmeterol ($p=0,017$). El tiempo transcurrido hasta la primera neumonía se prolongó en el grupo bajo tratamiento con Ultibro® Breezhaler® en comparación con el grupo bajo tratamiento con fluticasona/salmeterol ($p=0,013$).

Uso de medicamentos de rescate

Durante 26 semanas, Ultibro® Breezhaler® administrado una vez al día redujo significativamente el uso de medicamentos de rescate (salbutamol): en 0,96 inhalaciones por día ($p<0,001$) en comparación con placebo y 0,54 inhalaciones por día ($p<0,001$) en comparación con tiotropio en el estudio SHINE, y en 0,39 inhalaciones por día ($p=0,019$) en comparación con fluticasona-salmeterol en el estudio ILLUMINATE.

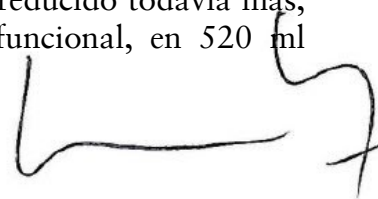
Durante 64 semanas, Ultibro® Breezhaler® redujo el uso de medicamentos de rescate (salbutamol) en 0,76 inhalaciones por día ($p<0,001$) en comparación con tiotropio en el estudio SPARK.

Durante 52 semanas, la administración de Ultibro® Breezhaler® una vez al día, redujo el uso de medicamentos de rescate en 1,01 inhalaciones por día en comparación con el inicio y la administración de fluticasona/salmeterol presentó una reducción en 0,76 inhalaciones en comparación con el inicio. La diferencia de 0,25 inhalaciones por día fue estadísticamente significativa ($p<0,001$).

Tolerancia al ejercicio

En un estudio de 3 semanas de duración [BRIGHT] en el que se determinó por cicloergometría la tolerancia al ejercicio a submáxima capacidad de esfuerzo (75%) (prueba de tolerancia al ejercicio submáximo), Ultibro® Breezhaler® (administrado por la mañana) redujo la hiperinsuflación dinámica y prolongó el tiempo de esfuerzo sostenido desde la primera dosis en adelante. Durante el primer día de tratamiento, la capacidad inspiratoria en ejercicio mejoró sensiblemente (250 ml, $p<0,001$) en comparación con placebo. Al cabo de tres semanas de tratamiento, Ultibro® Breezhaler® mejoró más la capacidad inspiratoria (320 ml, $p<0,001$) y el tiempo de resistencia al ejercicio (59,5 segundos, $p=0,006$) que el placebo. Con tiotropio se obtuvieron resultados similares.

Las determinaciones por pletismografía de cuerpo entero del volumen residual y de la capacidad residual funcional proporcionan información sobre la obstrucción de las vías respiratorias y reflejan la presencia de atrapamiento aéreo, que se considera una característica distintiva de la EPOC. Durante el primer día de tratamiento, 60 minutos después de la administración, Ultibro® Breezhaler® redujo el volumen residual en 380 ml ($p<0,001$) y la capacidad residual funcional en 350 ml ($p<0,001$) en comparación con placebo. A los 21 días, 60 minutos después de la administración, el volumen residual se había reducido todavía más, en 520 ml ($p<0,001$), así como la capacidad residual funcional, en 520 ml también ($p<0,001$).



Novartis Argentina S.A.
IF-2020-49581550-APN-DGA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Página 139 de 247

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Información relacionada con Ultibro® Breezhaler®

El programa de toxicología comparada efectuado con Ultibro® Breezhaler® comprendió evaluaciones de la seguridad farmacológica *in vitro* e *in vivo*, estudios de toxicidad por vía inhalatoria de 2 semanas de duración en ratas y perros, un estudio de toxicidad por vía inhalatoria de 13 semanas de duración en perros y un estudio de desarrollo embriofetal por vía inhalatoria en ratas. En los estudios caninos de seguridad farmacológica cardiovascular o de toxicidad tras dosis repetidas se apreció un aumento patente de la frecuencia cardíaca tras la administración de Ultibro® Breezhaler® y de los correspondientes monofármacos por separado. Los efectos de Ultibro® Breezhaler® sobre la frecuencia cardíaca eran de mayor magnitud y duración que los observados con cada monofármaco por separado, lo cual es indicativo de una respuesta aditiva. Las dosis mayores de indacaterol, administrado solo o como parte de Ultibro® Breezhaler®, se asociaban a una incidencia y gravedad similar de lesiones papilares en el miocardio de algunos animales durante el estudio de toxicidad de 2 semanas en perros. En los estudios caninos de seguridad farmacológica cardiovascular, la administración de Ultibro® Breezhaler® también produjo un acortamiento evidente de los intervalos PR y QT y del ancho de la onda P, que era un reflejo de la elevación de la frecuencia cardíaca y la disminución de la tensión arterial sistólica y diastólica. La estimación del margen de seguridad se basa en las lesiones papilares miocárdicas de la especie más sensible (el perro). En el estudio de toxicidad de 13 semanas de duración, la dosis (máxima) sin efecto adverso observado (NOAEL) de 0,386/0,125 mg/Kg/día (indacaterol/glicopirronio) no produjo lesiones cardíacas y corresponde a exposiciones sistémicas (basadas en los valores de AUC_{0-24 h}) 64 y 59 veces mayores que las observadas en humanos con los correspondientes monofármacos de la asociación en dosis de 110/50 µg (indacaterol/glicopirronio).

Información relacionada con indacaterol

Los datos sobre toxicidad preclínica, basados en los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, poder cancerígeno y toxicidad para la función reproductora y el desarrollo, no revelan peligros especiales para el ser humano. En los estudios caninos de toxicidad, indacaterol afectaba principalmente el aparato cardiovascular, donde producía efectos tales como taquicardia, arritmias y lesiones miocárdicas. Se trata de efectos farmacológicos conocidos que pueden deberse a las propiedades agonistas β_2 adrenérgicas del fármaco. Otros efectos de interés observados en los estudios de toxicidad tras dosis repetidas fueron la leve irritación de las vías respiratorias altas en las ratas, manifestada por rinitis y alteraciones del epitelio de las fosas nasales y la laringe. Todos esos efectos se observaron únicamente con exposiciones bastante superiores a la exposición humana máxima, lo cual reviste escaso interés a efectos del uso clínico.

Los estudios de genotoxicidad no revelaron ningún poder mutágeno o clastógeno. El poder cancerígeno de indacaterol se evaluó en un estudio de 2 años de duración de administración por inhalación en ratas y en un estudio de 26 semanas de administración oral en ratones transgénicos. El tratamiento vitalicio de ratas con dosis que eran unas 30 veces mayores que la dosis recomendada en el

ser humano de 150 µg diarios (exposición basada en el AUC_{0-24h}) aumentó la incidencia de leiomiomas ováricos benignos y de hiperplasia focal del músculo liso ovárico. Se han observado aumentos similares de la incidencia de leiomiomas asimismo con otros agonistas adrenérgicos β₂. Un estudio de 26 semanas de duración de indacaterol en ratones hemicigóticos CB6F1/TgrasH2 no evidenció signos de poder oncogénico cuando se administraron dosis que eran por lo menos 103 veces mayores que la dosis diaria de 150 µg recomendada en el ser humano (exposición basada en el AUC_{0-24h}).

Información relacionada con glicopirronio

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

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

Los estudios de genotoxicidad no han revelado indicios de poder mutágeno ni clastógeno por parte de glicopirronio. Los estudios de carcinogénesis realizados en ratones transgénicos por vía oral y en ratas por vía inhalatoria no han revelado indicios de carcinogénesis a exposiciones sistémicas (AUC_{0-24h}) que eran casi 53 veces mayores, en los ratones, y cerca de 75 veces mayores, en las ratas, que la dosis diaria de 50 µg recomendada para uso humano.

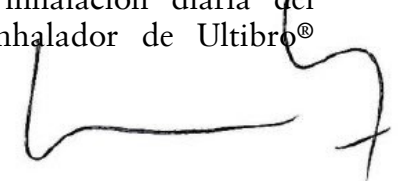
POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Población destinataria general

La dosis recomendada de Ultibro® Breezhaler® es la inhalación diaria del contenido de una cápsula de 110/50 µg usando el inhalador de Ultibro® Breezhaler®.

Poblaciones especiales Disfunción renal

Ultibro® Breezhaler® puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes con disfunción renal leve o moderada. En los pacientes con disfunción renal grave o con nefropatía terminal que necesitan diálisis sólo puede administrarse en la



Novartis Argentina S.A.
IF-2020-49581550-APN-DGA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobación

dosis recomendada si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos. (Ver “ADVERTENCIAS” Y “PRECAUCIONES”).

Disfunción hepática

Ultibro® Breezhaler® puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes con disfunción hepática leve o moderada. No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática grave.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Ultibro® Breezhaler® no debe administrarse a los pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada (75 años o mayores)

Ultibro® Breezhaler® puede administrarse en la dosis recomendada a los pacientes mayores de 75 años de edad.

Modo de administración

Las cápsulas de Ultibro® Breezhaler® sólo deben administrarse por vía inhalatoria oral, usando únicamente el inhalador de Ultibro® Breezhaler® No deben ingerirse (ver “SOBREDOSIS”).

Ultibro® Breezhaler® debe administrarse todos los días a la misma hora. Si se olvida una dosis, debe administrarse la dosis siguiente cuanto antes. Se debe pedir a los pacientes que no tomen más de una dosis al día.

Las cápsulas de Ultibro® Breezhaler® deben conservarse siempre dentro de los blísteres para protegerlas de la humedad y sólo deben extraerse INMEDIATAMENTE ANTES DE USARLAS (ver “Condiciones de conservación y almacenamiento”).

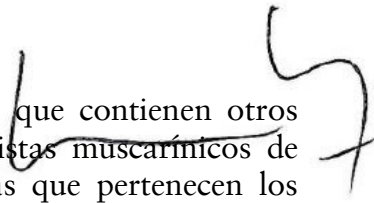
Al prescribir Ultibro® Breezhaler®, se debe enseñar a los pacientes a utilizar correctamente el inhalador. Cuando no se observe una mejoría en la respiración, hay que preguntar al paciente si ha ingerido el medicamento en vez de inhalarlo.

CONTRAINDICACIONES

Ultibro® Breezhaler® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a indacaterol o glicopirronio, que son los fármacos componentes de Ultibro® Breezhaler®, o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Ultibro® Breezhaler® no debe administrarse con productos que contienen otros agonistas β adrenérgicos de acción prolongada o antagonistas muscarínicos de acción prolongada, que son las clases farmacológicas a las que pertenecen los principios activos de Ultibro® Breezhaler® (ver “INTERACCIONES”).


Novartis Argentina S.A.
IF-2020-49581550-APN-DGA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobado

Asma

Ultibro® Breezhaler® no debe utilizarse para el tratamiento del asma, pues no se tienen datos en esta indicación.

Los agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada pueden aumentar el riesgo de que ocurran acontecimientos adversos graves relacionados con el asma, incluso decesos de origen asmático, cuando se utilizan para el tratamiento del asma.

No debe utilizarse contra episodios agudos

Ultibro® Breezhaler® no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatamente después de la administración de indacaterol o glicopirronio, que son los fármacos componentes de Ultibro® Breezhaler®. Si se manifiestan signos indicativos de reacciones alérgicas, especialmente angioedema (incluyendo dificultad para respirar o ingerir, hinchazón de lengua, labios y rostro, urticaria o erupción cutánea), se debe retirar de inmediato Ultibro® Breezhaler® e instituir un tratamiento alternativo.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que sucede con otras terapias inhalatorias, la administración de Ultibro® Breezhaler® puede provocar un broncoespasmo paradójico que puede llegar a ser mortal. En caso de broncoespasmo paradójico, se debe retirar de inmediato Ultibro® Breezhaler® e instituir un tratamiento alternativo.

Efectos anticolinérgicos vinculados a glicopirronio

Como otros medicamentos que contienen anticolinérgicos, Ultibro® Breezhaler® debe utilizarse con cautela en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

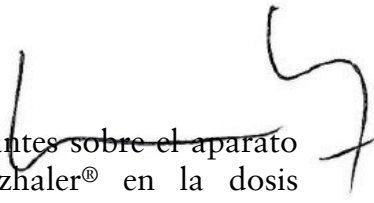
Se debe asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de dicho glaucoma y hay que pedirles que dejen de utilizar Ultibro® Breezhaler® y que se pongan en contacto con el médico de inmediato cuando aparezcan tales signos o síntomas.

Pacientes con disfunción renal grave

En los pacientes con disfunción renal grave (filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m²) o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, Ultibro® Breezhaler® sólo se debe utilizar si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos. Es necesario vigilar de cerca la posible aparición de reacciones adversas en dichos pacientes.

Efectos sistémicos de los β agonistas

Por lo general, no se observan efectos clínicamente importantes sobre el aparato cardiovascular tras la administración de Ultibro® Breezhaler® en la dosis recomendada; no obstante, como todos los compuestos que contienen agonistas β_2 adrenérgicos, Ultibro® Breezhaler® debe utilizarse con cautela en los pacientes


Novartis Argentina S.A.
IP-2020-49581350-AR-DC-ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
#bbdrad

con trastornos cardiovasculares (coronariopatías, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión), en los pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis y aquellos extremadamente sensibles a los agonistas β_2 adrenérgicos.

Al igual que sucede con otros medicamentos que contienen agonistas β_2 adrenérgicos inhalados, Ultibro® Breezhaler® no debe administrarse más asiduamente o en dosis mayores que las recomendadas.

Efectos cardiovasculares de los β agonistas

Ultibro® Breezhaler® debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión).

Los agonistas β_2 adrenérgicos pueden 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 con este medicamento, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. Se ha notificado, 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 acción prolongada (LABA) o los productos que contienen LABA como Ultibro® Breezhaler® deben usarse con precaución en pacientes con prolongación conocida o sospechada del intervalo QT o pacientes tratados con medicamentos que afectan el intervalo QT.

Los pacientes con cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia ventricular izquierda, antecedentes de infarto de miocardio, arritmia (excluyendo fibrilación atrial estable crónica), antecedentes de síndrome de QT largo o aquellos con prolongación del intervalo QTc (>450 ms) (método Fridericia), se excluyeron de los ensayos clínicos, y por lo tanto, no se dispone de experiencia en este grupo de pacientes. Ultibro® Breezhaler® debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes.

Hipopotasemia con los β agonistas

Los agonistas β_2 adrenérgicos pueden producir una acusada hipopotasemia en ciertos pacientes, la que a su vez puede tener efectos adversos sobre el aparato cardiovascular. La disminución del potasio sérico suele ser transitoria y no requiere un aporte complementario de potasio. En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave, la hipopotasemia puede verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante (ver "INTERACCIONES"), lo cual puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas.

En los estudios clínicos en los que Ultibro® Breezhaler® se administró en la dosis terapéutica recomendada no se ha observado que la hipopotasemia produzca efectos clínicamente importantes.

Hiper glucemia con los β agonistas

La inhalación de dosis elevadas de agonistas β_2 adrenérgicos puede aumentar la glucosa plasmática. Tras el inicio del tratamiento con Ultibro® Breezhaler® es necesaria una vigilancia más estrecha de la glucemia en los pacientes diabéticos. En los estudios clínicos prolongados (ENLIGHTEN-2020-49581550) APND LOS ANMAT

pacientes que recibieron Ultibro® Breezhaler® experimentaron más variaciones clínicamente notables de la glucemia (4,9%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (2,7%). Ultibro® Breezhaler® no ha sido investigado en pacientes con diabetes mellitus que no estuviera adecuadamente compensada.

PRECAUCIONES

Interacciones vinculadas a Ultibro® Breezhaler®

La administración simultánea de indacaterol y glicopirronio por vía inhalatoria oral no afectó la farmacocinética individual de cada fármaco en el estado estacionario.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica específicos con Ultibro® Breezhaler®. La información sobre las posibles interacciones de Ultibro® Breezhaler® se basa en el potencial de interacción de cada uno de sus componentes administrados en monoterapia.

Interacciones vinculadas a indacaterol

Los estudios *in vitro* han indicado que indacaterol tiene escaso potencial de interacción metabólica con fármacos en los niveles de exposición sistémicos que se alcanzan en la práctica clínica (ver “Farmacocinetica” – “BIOTRANSFORMACIÓN Y METABOLISMO” y “ELIMINACIÓN”).

Bloqueantes β adrenérgicos

Los bloqueantes β adrenérgicos pueden paliar o antagonizar los efectos de los agonistas β_2 adrenérgicos.

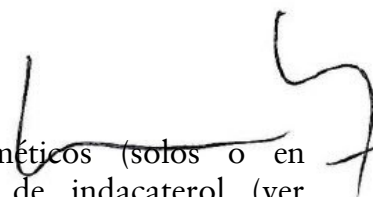
Por consiguiente, Ultibro® Breezhaler® no debe administrarse junto con bloqueantes β adrenérgicos (incluidos los colirios), a menos que su uso sea absolutamente indispensable. En caso de necesidad, se debe dar preferencia a los bloqueantes β adrenérgicos cardioselectivos, aunque éstos deben administrarse con precaución.

Fármacos que pueden prolongar el intervalo QTc

Ultibro® Breezhaler®, como otros medicamentos que contienen agonistas β adrenérgicos, debe administrarse con cautela a pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresores tricíclicos o fármacos que pueden prolongar el intervalo QT, pues cabe la posibilidad de que se potencien los efectos de tales sustancias sobre dicho intervalo. Los fármacos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular (ver “ADVERTENCIAS” Y “PRECAUCIONES”).

Simpaticomiméticos

La administración concurrente de otros simpaticomiméticos (solos o en asociación) puede potenciar los efectos no deseados de indacaterol (ver “ADVERTENCIAS” Y “PRECAUCIONES”).



Novartis Argentina S.A.

IF-2020-49581550-APN-DGA#ANMAT

Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521

Página 145 de 247 Abdorado

Hipopotasemia

El tratamiento simultáneo con derivados de metilxantina, esteroides o diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasémico de los agonistas β_2 adrenérgicos (ver “ADVERTENCIAS” Y “PRECAUCIONES”).

Interacciones farmacológicas basadas en el metabolismo y el transporte

La inhibición de factores contribuyentes clave de la depuración de indacaterol tales como el citocromo 3A4 (CYP3A4) y la glucoproteína P (gpP) no afecta la inocuidad de las dosis terapéuticas de indacaterol. Se realizaron estudios de interacción farmacológica con inhibidores potentes y específicos del CYP3A4 y la gpP (es decir, ketoconazol, eritromicina, verapamilo y ritonavir). Verapamilo se usó como inhibidor prototípico de la gpP registrándose un AUC entre 1,4 y dos veces mayor y una $C_{m\acute{a}x}$ 1,5 veces mayor. Cuando indacaterol se administró con eritromicina se obtuvo un AUC entre 1,4 y 1,6 veces mayor y una $C_{m\acute{a}x}$ 1,2 veces mayor. La inhibición conjunta de gpP y CYP3A4 mediante ketoconazol (un inhibidor extremadamente potente de ambos) duplicó el AUC y produjo una $C_{m\acute{a}x}$ 1,4 veces mayor. El tratamiento simultáneo con ritonavir (otro inhibidor del CYP3A4 y la gpP) produjo un AUC entre 1,6 y 1,8 veces mayor, pero la $C_{m\acute{a}x}$ no se vio afectada. Todos estos datos indican que la modulación de la actividad de ambas proteínas gpP y CYP3A4 afecta la depuración sistémica, y que la duplicación del AUC causada por el potente inhibidor dual ketoconazol es un reflejo del impacto de la inhibición conjunta máxima. Dados los antecedentes de inocuidad del tratamiento con indacaterol en los ensayos clínicos de hasta un año de duración en los que se administraron dosis de 600 μg del fármaco, la magnitud del aumento de la exposición debido a interacciones farmacológicas no plantea ningún riesgo de seguridad.

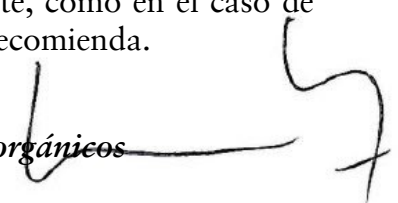
Interacciones vinculadas a glicopirronio

Los estudios *in vitro* revelan que no es probable que Ultibro® Breezhaler® inhiba o induzca el metabolismo de otros fármacos o procesos en los que participan transportadores de fármacos. El metabolismo que involucra la participación de varias enzimas desempeña un papel secundario en la eliminación de glicopirronio (ver “FARMACOCINETICA” – “BIOTRANSFORMACIÓN Y METABOLISMO” y “ELIMINACIÓN”). Es poco probable que la inhibición o la inducción del metabolismo de glicopirronio alteren de forma significativa la exposición sistémica al fármaco.

Anticolinérgicos

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

Cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos



Novartis Argentina S.A.
IF-2020-49581550-APN-DGA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobación

En un estudio clínico efectuado en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que contribuye supuestamente a la eliminación renal de glicopirronio, aumentó la exposición total (AUC) a glicopirronio en un 22% y redujo la depuración renal en un 23%. A juzgar por la magnitud de estas variaciones, no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas de interés clínico cuando se administra Ultibro® Breezhaler® junto con cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos.

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres con potencial reproductivo.

Embarazo

Resumen de riesgos

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que informen el riesgo asociado con el medicamento. Tampoco se dispone de datos sobre el uso de indacaterol o de glicopirronio en mujeres embarazadas.

En un estudio inhalatorio del desarrollo embrionario en ratas no se observaron efectos en los embriones o los fetos con ninguna de las dosis de Ultibro® Breezhaler®. Indacaterol y glicopirronio no resultaron teratogénicos cuando se administraron por vía subcutánea e inhalatoria a ratas o conejas, respectivamente.

Se desconoce el riesgo para el ser humano. Dado los escasos antecedentes de uso en gestantes, Ultibro® Breezhaler® debe utilizarse durante el embarazo únicamente si los beneficios esperados para la paciente justifican el posible riesgo para el feto.

Consideraciones clínicas

Parto

Información relacionada con indacaterol

Como otros medicamentos que contienen agonistas β_2 adrenérgicos, Indacaterol puede inhibir el parto debido a un efecto relajante sobre el músculo liso uterino.

Información relacionada con glicopirronio

En mujeres embarazadas sometidas a cesárea, 86 minutos después de una inyección intramuscular única de 0,006 mg / kg de bromuro de glicopirronio, la concentración plasmática de glicopirronio en la vena umbilical (0,28 (0,25) ng / ml) y en la arteria umbilical (0,18 (0,11) ng / ml) era bajo (clínicamente insignificante).

Datos

Datos en animales

Indacaterol: los efectos adversos relacionados con el embarazo y el desarrollo embrionario/fetal en conejos tras la administración subcutánea sólo se observaron en dosis de más de 500 veces las dosis logradas después de la inhalación diaria de 150 mcg en humanos (basado en AUC0-24h).

Glicopirronio: el glicopirronio no fue teratogénico en ratas y conejos tras la inhalación. Los estudios de reproducción en ratas y otros datos en animales no indicaron preocupación por el desarrollo pre y postnatal. El glicopirronio y sus

metabolitos no atraviesan la barrera placentaria de manera significativa en ratones, conejos y perros preñados. Los datos publicados sobre glicopirronio en animales no indican problemas de toxicidad reproductiva.

Lactancia

No se sabe si indacaterol o glicopirronio pasan a la leche materna. No se dispone de datos sobre los efectos de indacaterol y/o glicopirronio en el lactante o en la producción de leche. Ambos fármacos (y sus metabolitos) se detectan en la leche de las ratas lactantes tras la administración subcutánea e intravenosa. El glicopirronio alcanzó concentraciones hasta 10 veces mayores en la leche que en la sangre de la madre después de la administración intravenosa. Así pues, Ultibro® Breezhaler® debe utilizarse durante la lactancia únicamente si los beneficios esperados para la mujer justifican el posible riesgo para el lactante

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Infertilidad

Información relacionada con indacaterol y glicopirronio

Los estudios de reproducción y otros datos en animales no han revelado problemas de fecundidad en machos o hembras.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, la aparición de mareo puede influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil toxicológico de Ultibro® Breezhaler® se basa en la experiencia de uso del medicamento y de sus componentes individuales en monoterapia.

Resumen del perfil toxicológico

La experiencia toxicológica con Ultibro® Breezhaler® comprende hasta 15 meses de exposición al medicamento administrado en la dosis terapéutica (110/50 µg).

El programa de estudios clínicos de fase III de Ultibro® Breezhaler® constó de 11 estudios e incluyó a más de 10000 pacientes con diagnóstico clínico de EPOC entre moderada a grave. Se agruparon los datos de seguridad de 4352 pacientes que participaron en 9 de tales estudios en los que Ultibro® Breezhaler® (110/50 µg) se administró una vez al día por lo menos durante 4 semanas.

El perfil toxicológico se caracteriza por los síntomas típicamente anticolinérgicos y β adrenérgicos que se relacionan con los componentes individuales en monoterapia que integran esta combinación. Otras reacciones adversas muy frecuentes relacionadas con el producto farmacéutico (descritas con una frecuencia ≥3% y con mayor asiduidad que con placebo) fueron dolor de cabeza, tos y rinoфарингитis.

En la dosis recomendada, el perfil toxicológico de Ultibro® Breezhaler® en los pacientes con EPOC revelaba efectos sistémicos clínicamente insignificantes de estimulación β_2 adrenérgica. Las variaciones medias de la frecuencia cardíaca eran inferiores a un latido por minuto y los casos de taquicardia fueron raros y se describieron con menor frecuencia que con el placebo. No se han detectado prolongaciones importantes del QT_cF en comparación con el placebo. La frecuencia de intervalos QT_cF dignos de mención [es decir, >450 ms] y de notificaciones de hipopotasemia fue similar a la del placebo.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas se han ordenado por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (Tabla 3)). La frecuencia de las reacciones adversas se determinó en base a un conjunto de 3 estudios de fase III controlados con placebo de 6 y 12 meses de duración. La categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): *Muy Frecuentes* ($\geq 1/10$); *Frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *Poco Frecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *Raras* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); y *Muy Raras* ($< 1/10\ 000$).

Ultibro® Breezhaler® produjo reacciones adversas similares a las de los componentes individuales de la combinación cuando éstos son administrados en monoterapia. Como Ultibro® Breezhaler® contiene indacaterol y glicopirronio, cabe esperar que en la combinación se produzcan reacciones adversas del mismo tipo y gravedad que las que se asocian a cada uno de los componentes administrados en monoterapia .

Tabla 3 Incidencia acumulativa de Kaplan-Meier (%) de las reacciones adversas a la semana 52 (conjunto de pacientes con EPOC controlados con placebo)

Reacciones adversas	Indacaterol/ glicopirronio 110/50 μ g una vez al día N=1106 Tasa (95% IC)	Placebo N=748 Tasa (95% IC)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias altas	16,96 (14,53;19,74)	19,64 (16,67;23,06)	Muy Frecuente
Rinofaringitis	9,03 (7,26; 11,20)	8,78 (6,77; 11,37)	Frecuente
Infección de las vías urinarias	2,86 (1,91; 4,29)	1,49 (0,80; 2,75)	Frecuente
Sinusitis	1,8 (1,11; 2,93)	1,54 (0,82; 2,88)	Frecuente
Rinitis	1,86 (1,16; 2,99)	2,98 (1,16; 2,99)	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad	2,06 (1,31; 3,21)	1,90 (1,04; 3,47)	Frecuente

Reacciones adversas	Indacaterol/ glicopirronio 110/50 µg una vez al día N=1106 Tasa (95% IC)	Placebo N=748 Tasa (95% IC)	Categoría de frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hiper glucemia y diabetes mellitus	1,65 (0,92; 2,95)	2,42 (1,46;4,00)	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	0,81 (0,37; 1,76)	0,98 (0,44; 2,21)	Poco Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos	1,74 (1,05; 2,88)	0,95 (0,42; 2,14)	Frecuente
Cefalea	3,24 (2,28; 4,60)	2,66 (1,64; 4,29)	Frecuente
Parestesia	0,09 (0,01; 0,64)	(0)	Rara
Trastornos oculares			
Glaucoma*	0,19 (0,05; 0,75)	(0)	Poco Frecuente
Trastornos cardíacos			
Cardiopatía isquémica	0,67 (0,32; 1,41)	0,78 (0,29; 2,12)	Poco Frecuente
Fibrilación auricular	0,8 (0,33; 1,95)	0,24 (0,03; 1,68)	Poco Frecuente
Taquicardia	0,39 (0,15; 1,04)	0,7 (0,29; 1,66)	Poco Frecuente
Palpitaciones	0,73 (0,34; 1,56)	1,38 (0,68; 2,80)	Poco Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			
Tos	6,84 (5,38; 8,68)	5,94 (4,30; 8,17)	Frecuente
Dolor bucofaríngeo, incluida la irritación de garganta	2,95 (2,05; 4,23)	2,71 (1,70; 4,29)	Frecuente
Epistaxis	0,28 (0,09; 0,85)	0,24 (0,03; 1,68)	Poco Frecuente
Broncoespasmo paradójico	0,18 (0,05; 0,73)	0,51 (0,16; 1,64)	Poco Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Dispepsia	2,29 (1,49; 3,51)	2,25 (1,32; 3,81)	Frecuente
Caries dentales	1,39 (0,79; 2,44)	0,97 (0,43; 2,19)	Frecuente
Sequedad bucal	0,64 (0,31; 1,34)	0,45 (0,14; 1,39)	Poco Frecuente
Gastroenteritis	0,28 (0,06; 1,18)	0,97 (0,43; 2,18)	Poco Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			

IF-2020-49581550-APN-DGA#ANMAT

Reacciones adversas	Indacaterol/ glicopirronio 110/50 µg una vez al día N=1106 Tasa (95% IC)	Placebo N=748 Tasa (95% IC)	Categoría de frecuencia
Prurito o exantema	0,56 (0,25; 1,25)	0,91 (0,37; 2,24)	Poco Frecuente
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo			
Dolor osteomuscular	0,92 (0,47; 1,81)	1,3 (0,60; 2,78)	Poco Frecuente
Espasmo muscular	0,85 (0,41; 1,73)	0,44 (0,14; 1,37)	Poco Frecuente
Dolor en las extremidades	0,74 (0,37; 1,47)	0,14 (0,02; 0,98)	Poco Frecuente
Mialgia	0,57 (0,25; 1,26)	0,53 (0,17; 1,70)	Poco Frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Obstrucción vesical y retención urinaria	1,03 (0,52; 2,03)	(0)	Frecuente
Trastornos generales y en el lugar de la administración			
Fiebre (pirexia)*	1,96 (1,26; 3,05)	1,47 (0,79; 2,72)	Frecuente
Dolor de pecho	1,85 (1,13; 3,02)	1,5 (0,77; 2,92)	Frecuente
Edema periférico	0,65 (0,28; 1,48)	1,09 (0,51; 2,33)	Poco Frecuente
Cansancio	0,83 (0,41; 1,68)	0,54 (0,20; 1,43)	Poco Frecuente
De los 1106 pacientes tratados con Ultibro Breezhaler, 946 (86%) estuvieron expuestos durante al menos 26 semanas, y 447 (40%) estuvieron expuestos por al menos 52 semanas. De los 748 pacientes tratados con placebo, 588 (79%) estuvieron expuestos durante al menos 26 semanas y 339 (45%) estuvieron expuestos por al menos 52 semanas. *reacción adversa observada con Ultibro® Breezhaler®, pero no con los fármacos que lo componen.			

Reacciones adversas de reportes espontáneos y casos de literatura (Frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas en la experiencia post comercialización. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia de manera confiable, por lo que se la considera como desconocida. Las reacciones adversas se han ordenado por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas son enumeradas en orden de gravedad decreciente.

Tabla 4 Reacciones adversas de reportes espontáneos y casos de literatura (frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema inmune

Angioedema

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Disfonía

Descripción de reacciones adversas específicas

El acontecimiento anticolinérgico adverso más frecuente fue la sequedad bucal (0,64% frente al 0,45% con placebo) que sin embargo se registró con menor frecuencia con Ultibro® Breezhaler® que con glicopirronio en monoterapia. La mayoría de los casos de sequedad bucal estaban presuntamente relacionados con el medicamento, eran de naturaleza leve y ninguno resultó grave. Se observó con frecuencia tos, que por lo general era de intensidad leve.

Algunos acontecimientos adversos graves, como la hipersensibilidad y la cardiopatía isquémica, se han notificado como reacciones adversas a indacaterol en monoterapia. La frecuencia notificada de hipersensibilidad y de cardiopatía isquémica con Ultibro® Breezhaler® fue del 2,06% (frente al 1,9% con placebo) y del 0,67% (frente al 0,78% con placebo), respectivamente.

Información para profesionales médicos

El producto Ultibro® Breezhaler® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

SOBREDOSIFICACIÓN

Información relacionada con Ultibro® Breezhaler®

En un estudio efectuado en voluntarios sanos, el cuádruplo de la dosis terapéutica de Ultibro® Breezhaler® (es decir, cuatro dosis de 110/50 µg administradas con una hora de diferencia entre sí) fue bien tolerado sin efectos importantes en la frecuencia cardíaca, el intervalo QTc, el potasio sérico o la glucemia.

La inhalación de dosis de hasta 600/100 µg de Ultibro® Breezhaler® durante dos semanas no produjo efectos importantes sobre la frecuencia cardíaca, el intervalo QTc, la glucemia o el potasio sérico de los pacientes con EPOC. Hubo un aumento de ectopias ventriculares tras 14 días de administración de 300/100 y 600/100 µg de Ultibro® Breezhaler®, pero la baja prevalencia y el escaso número de pacientes ($n=49$ y $n=51$ con 600/100 µg y 300/100 µg de Ultibro® Breezhaler®, respectivamente) imposibilitaron un análisis preciso. Cuatro pacientes en total padecieron taquicardia ventricular no sostenida; el episodio más largo fue de 9 latidos (4 segundos).

Una sobredosis puede provocar los efectos extremos típicos de los estimulantes β_2 adrenérgicos, a saber, taquicardia, temblores, palpitaciones, cefalea, náuseas, vómitos, somnolencia, arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipopotasemia e hiperglucemia, o pueden inducir efectos colinérgicos, como presión intraocular elevada (produciendo dolor, trastornos visuales, etc.).

enrojecimiento de los ojos), estreñimiento o dificultades de evacuación. Está indicado un tratamiento sintomático y de apoyo. En casos graves debe hospitalizarse al paciente. Cabe la posibilidad de utilizar betabloqueantes cardioselectivos para el tratamiento de los efectos β_2 adrenérgicos, pero sólo bajo la supervisión de un médico y con extrema precaución, ya que el uso de betabloqueantes pueden provocar broncospasmo.

Información relacionada con indacaterol

Dosis únicas de 3000 μg se asociaron a un aumento moderado del pulso, la tensión arterial sistólica y el intervalo QTc en los pacientes con EPOC.

Información relacionada con glicopirronio

La inhalación de dosis totales de 100 o 200 μg de glicopirronio una vez al día durante 28 días fue bien tolerada en los pacientes con EPOC.

Es improbable que la ingestión fortuita de las cápsulas de Ultibro® Breezhaler® produzca una intoxicación aguda pues la biodisponibilidad oral del medicamento es reducida (de un 5%).

Tras la administración intravenosa de 150 μg de bromuro de glicopirronio (= 120 μg de glicopirronio) a voluntarios sanos, la concentración plasmática máxima y la exposición sistémica total fueron unas 50 y 6 veces mayores, respectivamente, que las obtenidas con la dosis recomendada de glicopirronio (50 μg una vez al día) en el estado estacionario y ambas fueron bien toleradas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 30 cápsulas de Ultibro® Breezhaler® y un inhalador.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

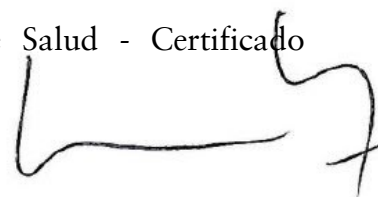
Conservar a menos de 25 °C. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°57.409

® Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG – Schaffhauserstrasse, CH 4332, Stein, Suiza o alternativamente en Novartis Farmacéutica S.A., Ronda Santa María 158, 08210 Barbera del Valles, Barcelona, España.



Novartis Argentina S.A.
IF-2020-49581550-APN-DGA#ANMAT

Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521

Acondicionado en: Novartis Pharma Stein AG – Schaffhauserstrasse, CH 4332, Stein, Suiza o alternativamente en Novartis Farmaceutica S.A., Ronda Santa Maria 158, 08210, Barbera del Valle, Barcelona, España.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC - Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este medicamento es Libre de Gluten



CDS: 23-Jun-2020

Tracking number: 2020-PSB/GLC-1126-s

Novartis Argentina S.A.

IF-2020-49581550-APN-DGA#ANMAT

Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521

Página 154 de 247 *Apoderado*



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-49324403 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.25 07:54:53 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.25 07:54:53 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Novartis

ULTIBRO® BREEZHALER® INDACATEROL / GLICOPIRRONIO

Polvo para inhalar en cápsula dura

Venta bajo receta

Industria Suiza
Industria Española

Lea este prospecto detenidamente antes de comenzar a utilizar ULTIBRO®
BREEZHALER®

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas
o utilice para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota
algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su
médico o farmacéutico.

FÓRMULA

Cada cápsula dura contiene:

Indacaterol (como Maleato de Indacaterol 143 µg).....110 µg

Glicopirronio (como Bromuro de Glicopirronio 63 µg).....50 µg

Excipientes:

Composición del polvo: Lactosa monohidrato 24,757 mg; Estearato de magnesio
0,037 mg.

Composición de la cubierta de la cápsula: Hipromelosa 45,6895 mg; Carragenina
0,4152 mg; Cloruro de potasio 0,1844 mg; Amarillo FD&C N°5/Tartrazina (E102,
CI 19140) 0,0156 mg; Agua purificada 2,6950 mg; Tinta de impresión negra y
azul* c.s.

(*) Composición de la tinta de impresión negra: Gomas lacas, alcohol etílico anhidro, alcohol isopropílico,
propilenglicol, alcohol n-butílico, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, agua purificada, óxido de hierro
negro (E172, CI 77499).

Composición de la tinta de impresión azul: gomas lacas, alcohol etílico anhidro, indigotina/FD&C Azul N° 2
(E132, CI 73015), alcohol isopropílico, propilenglicol, alcohol n-butílico, dióxido de titanio.

La dosis administrada (es decir, la dosis que sale por la boquilla del inhalador)
equivale a 85 µg de indacaterol y 43 µg de glicopirronio.

Este medicamento contiene tartrazina como colorante.

Novartis Argentina S.A.
IF-2020-49581550-APN-DGA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobación

En este prospecto:

¿Qué es Ultibro® Breezhaler® y para qué se utiliza?

¿Qué necesita saber antes y durante el tratamiento con Ultibro® Breezhaler®?

¿Cómo utilizar Ultibro® Breezhaler®?

Posibles efectos adversos

Instrucciones para el uso del inhalador Ultibro® Breezhaler®

¿Cómo conservar Ultibro® Breezhaler®?

Presentaciones

¿Qué es Ultibro® Breezhaler® y para qué se utiliza?

¿Qué es Ultibro® Breezhaler®?

Ultibro® Breezhaler® contiene las sustancias activas denominadas maleato de indacaterol y bromuro de glicopirronio. Indacaterol es un agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada y glicopirronio es un antagonista de receptores muscarínicos de acción prolongada. Los medicamentos indacaterol y glicopirronio, pertenecen a un grupo de medicamentos llamados broncodilatadores. Inhalar Ultibro® Breezhaler®, le ayuda a respirar más fácilmente.

Se utiliza con un dispositivo llamado inhalador (sólo utilizar el inhalador de Ultibro® Breezhaler® contenido en este envase). En este envase, encontrará un inhalador y cápsulas (en tiras blister) que contiene el medicamento, indacaterol y bromuro glicopirronio, como un polvo para inhalación. El inhalador de Ultibro® Breezhaler® le permite inhalar el medicamento contenido en una cápsula.

¿Para qué se utiliza Ultibro® Breezhaler®?

Ultibro® Breezhaler® se utiliza para facilitar la respiración a personas que tienen dificultades para respirar debido a una enfermedad pulmonar llamada Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Cuando se lo inhala, le ayuda a respirar con más facilidad.

Si utiliza Ultibro® Breezhaler® una vez al día, le ayudará a reducir los efectos de la EPOC en la vida diaria.

¿Cómo funciona Ultibro® Breezhaler®?

En la EPOC los músculos de las vías aéreas se tensan, dificultando la respiración. Ultibro® Breezhaler® bloquea esa tensión relajando el músculo liso de los bronquios, permitiendo que las vías aéreas se abran y, haciendo así que el aire entre y salga de los pulmones más fácilmente.

Si usted tiene alguna pregunta acerca de cómo funciona Ultibro® Breezhaler® o por qué le recetaron este medicamento, consulte a su médico.

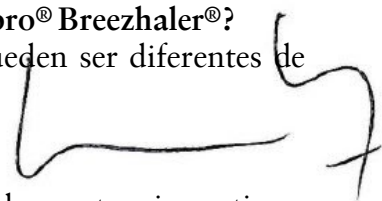
¿Qué necesita saber antes y durante el tratamiento con Ultibro® Breezhaler®?

Siga todas las instrucciones del médico cuidadosamente. Pueden ser diferentes de la información contenida en este prospecto.

No utilice Ultibro® Breezhaler®

• Si alguna vez ha tenido una reacción inusual o alérgica a las sustancias activas, indacaterol, o glicopirronio o a cualquier otro ingrediente de este producto.

Si éste es su caso, informe a su médico antes de utilizar Ultibro® Breezhaler®.



Novartis Argentina S.A.

IF 2020-49581550-APN-DGA-ANMAT

Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521

Apoderado

Si usted cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Antes de utilizar Ultibro® Breezhaler® dígame a su médico si presenta cualquiera de las siguientes condiciones:

- Es asmático (en este caso no debe ser tratado con Ultibro® Breezhaler®)
- Tiene problemas de corazón
- Padece convulsiones
- Tiene problemas de la glándula tiroides
- Padece de diabetes
- Está tomando medicamentos similares para su enfermedad pulmonar (ver "Uso de otros medicamentos")
- Tiene problemas renales
- Tiene problemas graves de hígado
- Tiene un problema ocular llamado glaucoma de ángulo estrecho
- Tiene dificultad para orinar

Durante el tratamiento con Ultibro® Breezhaler®, dígame a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes síntomas:

- Deje de tomar Ultibro® Breezhaler® y dígame a su médico de inmediato si siente opresión en el pecho, tos, sibilancias o dificultad para respirar inmediatamente después de usar Ultibro® Breezhaler® (signos de broncoespasmo paradójico)
- Deje de tomar Ultibro® Breezhaler® y dígame a su médico de inmediato si tiene dificultades para respirar o tragar, inflamación de la lengua, los labios y la cara, erupción cutánea, prurito y urticaria (signos de reacción alérgica)
- Si los síntomas de la EPOC (disnea, sibilancias, tos) no mejoran o si empeoran durante el tratamiento
- Deje de tomar Ultibro® Breezhaler® y dígame a su médico inmediatamente si usted experimenta dolor o malestar ocular, visión borrosa temporal, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con ojos rojos, los cuales pueden ser signos de un ataque agudo de glaucoma de ángulo estrecho.

Ultibro® Breezhaler® se utiliza como tratamiento de mantenimiento para la EPOC. No utilice Ultibro® Breezhaler® para tratar un ataque súbito de disnea o sibilancias.

Uso de otros medicamentos

Dígale a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto incluye medicinas particulares como:

- Medicamentos utilizados en el tratamiento de la depresión (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino oxidasa)
- Medicamentos para la enfermedad de los pulmones, que contienen principios activos similares (misma clase) a los de Ultibro® Breezhaler® (el uso de estos puede aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos)
- Medicamentos que disminuyen el nivel de potasio en la sangre. Estos incluyen diuréticos (se utiliza para tratar la presión arterial alta, por ejemplo, hidroclorotiazida), otros broncodilatadores como las metilxantinas se utilizan para problemas respiratorios (por ejemplo, teofilina) o esteroides (por ejemplo, prednisolona)

- Beta-bloqueantes utilizados en el tratamiento de la presión arterial alta u otros problemas del corazón (por ejemplo, propranolol), o en el tratamiento del glaucoma (por ejemplo, timolol)

Administración de Ultibro® Breezhaler® con alimentos y bebidas

Usted puede inhalar Ultibro® Breezhaler® en cualquier momento antes o después de comidas y/o bebidas.

Pacientes de edad avanzada (75 años o mayores)

Puede utilizar Ultibro® Breezhaler® si usted tiene 75 años o más en la misma dosis recomendada que los demás adultos.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

No debe usar Ultibro® Breezhaler® si usted es menor de 18 años de edad.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree poder estarlo o planea tener un bebé; o si está en período de lactancia, dígame a su médico, quien hablará con usted y le dirá si puede utilizar Ultibro® Breezhaler®. Pregúntele a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Consulte al médico o al farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

El médico le hablará de los riesgos que puede entrañar el uso de ULTIBRO BREEZHALER durante el embarazo.

¿Cómo utilizar Ultibro® Breezhaler®?

Utilice siempre este medicamento exactamente como su médico o farmacéutico le ha indicado. Consulte con su médico o farmacéutico si no está seguro.

No exceda la dosis recomendada prescrita por su médico.

¿Cuánto Ultibro® Breezhaler® inhalar?

La dosis habitual es inhalar el contenido de una cápsula por día. No utilizar más del que su médico le haya indicado.

¿Cuándo inhalar Ultibro® Breezhaler®?

Sólo tiene que inhalar una vez al día para ayudarle a respirar mejor, ya que la acción de Ultibro® Breezhaler® dura 24 horas. Administrar Ultibro® Breezhaler® a la misma hora cada día lo ayudará a reducir al mínimo los síntomas durante todo el día y la noche, y le ayudará a recordar su uso.

¿Cómo utilizar Ultibro® Breezhaler®?

En este envase, usted encontrará un inhalador y cápsulas (en tiras de blister) que contienen el medicamento en forma de polvo de inhalación.

- Sólo use el inhalador contenido en este envase (Ultibro® Breezhaler®) para inhalar el polvo en una cápsula.
- **No trague las cápsulas.**
- Las cápsulas siempre deben almacenarse en el blister y sólo deben ser removidas inmediatamente antes de su uso.
- Tire de la lámina trasera del blister para abrirlo, no empuje la cápsula a través de la lámina.

Novartis Argentina S.A.

IF-2020-49581550-APN-DGA#ANMAT

Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521

Página 159 de 247

- Al iniciar un nuevo envase, utilice el nuevo inhalador de Ultibro® Breezhaler® suministrado en ese nuevo envase.
- Deseche el inhalador después de 30 días de uso.

Asegúrese de leer las instrucciones proporcionadas al final de este prospecto para más información sobre cómo utilizar Ultibro® Breezhaler®.

¿Por cuánto tiempo se debe administrar Ultibro® Breezhaler®?

Siga usando Ultibro® Breezhaler® durante el tiempo que su médico se lo indique. La EPOC es una enfermedad a largo plazo y usted debe utilizar Ultibro® Breezhaler® **todos los días** y no sólo cuando tiene problemas para respirar u otros síntomas de EPOC.

Si usted tiene preguntas acerca de cuánto tiempo debe administrarse Ultibro® Breezhaler®, hable con su médico o farmacéutico.

Si usa más Ultibro® Breezhaler® del que debiera

Si ha inhalado demasiado Ultibro® Breezhaler® o si alguien accidentalmente usa su medicamento, consulte a un médico o un hospital lo antes posible. Muestre el envase de Ultibro® Breezhaler®. Puede ser necesaria atención médica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654 6648, (011) 4658 7777

Si olvidó administrar Ultibro® Breezhaler®

Si olvidó administrar una dosis, administre una tan pronto como sea posible pero no administre dos dosis en el mismo día. Luego administre la siguiente dosis como de costumbre.

Posibles efectos adversos

Al igual que con todos los medicamentos, algunos de los pacientes que utilizan Ultibro® Breezhaler® pueden experimentar efectos adversos.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Si usted experimenta algún efecto adverso grave, **deje de usar este medicamento e informe a su médico inmediatamente.**

Frecuentes: *pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*

- Sed excesiva, gran volumen urinario, aumento del apetito con pérdida de peso, cansancio (alto nivel de azúcar en la sangre conocido como hiperglucemia)
- Dificultad para respirar o tragar, inflamación de la lengua, los labios y la cara, erupción en la piel, picazón y urticaria (signos de una reacción alérgica).

Poco Frecuentes: *pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*

- Cambios en la visión, aumento de la presión en el ojo, visión borrosa temporal, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con ojos rojos (estos pueden ser signos de glaucoma).

Novartis Argentina S.A.

IF-2020-49581550-APN-DGA#ANMAT

Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521

Página 160 de 247 *Abdorado*

- Dolor opresivo en el pecho con aumento de la sudoración (signos de suministro insuficiente de sangre y oxígeno al corazón, esto puede ser un problema grave del corazón como la enfermedad cardíaca isquémica).
- Latidos cardíacos irregulares.
- Dificultad para respirar con sibilancias o tos (signos de broncoespasmo paradójico)

Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede ser estimada a partir de la información disponible

- Hinchazón principalmente de la lengua, los labios, la cara y la garganta (posibles signos de angioedema).

Otros posibles efectos adversos

A continuación se listan otros efectos adversos. Si alguno de estos efectos lo afecta de forma grave, dígame a su médico, farmacéutico o profesional de la salud.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.

- Nariz tapada, estornudos, tos, dolor de cabeza con o sin fiebre (signos de infección del tracto respiratorio superior).

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas.

- Combinación de dolor de garganta, secreción nasal (signos de rinofaringitis).
- Infección del tracto urinario: dolor al orinar y micciones frecuentes (signos de cistitis).
- Sensación de presión o dolor en las mejillas y la frente (posibles síntomas de sinusitis o congestión nasal).
- Flujo o congestión nasal.
- Mareos.
- Dolor de cabeza.
- Tos.
- Dolor de garganta.
- Malestar estomacal, indigestión.
- Caries.
- Fiebre.
- Dolor en el pecho.
- Dificultad y dolor al orinar (posibles síntomas de obstrucción de la vejiga o retención urinaria).

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas.

- Dolor en los músculos, ligamentos, tendones, articulaciones y huesos.
- Problemas para conciliar el sueño.
- Latidos cardíacos rápidos
- Palpitaciones (signos de ritmo cardíaco anormal).
- Sequedad en la boca.
- Picazón / erupción.
- Espasmos musculares.
- Dolor muscular, dolor o sensibilidad.
- Hemorragias nasales.



Novartis Argentina S.A.
 IF-2020-49581550-APN-DGA#ANMAT
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521
 Abdo Prado

- Inflamación de las manos, los tobillos y los pies.
- Cansancio.
- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal (posibles síntomas de gastroenteritis).
- Dolor en las extremidades (por ejemplo, brazos o piernas).

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas

- Sensación de hormigueo o adormecimiento, disminución de la sensibilidad cutánea.

Frecuencia desconocida: la frecuencia no puede ser estimada a partir de la información disponible

- Alteración de la voz (voz ronca)

Si se observa cualquier otra reacción no descrita en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

INSTRUCCIONES PARA EL USO DEL INHALADOR DE ULTIBRO® BREEZHALER®

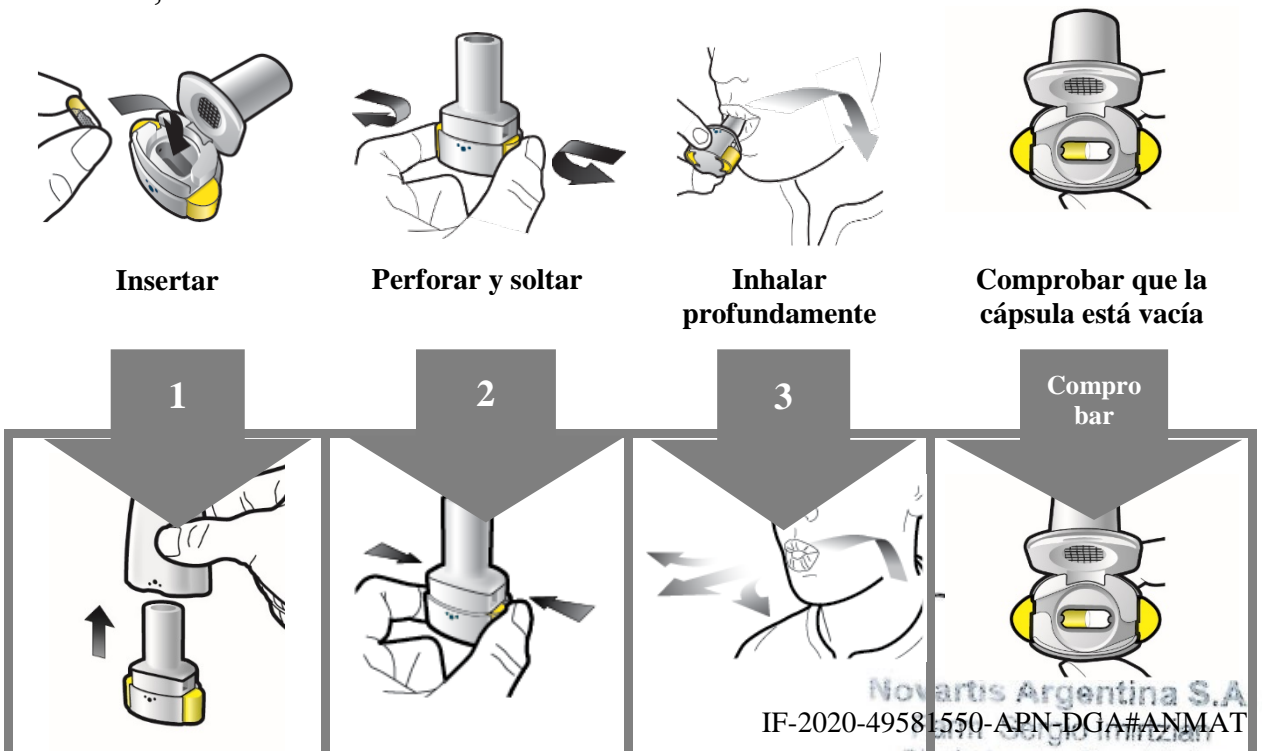
Esta parte del prospecto le explica cómo usar y cuidar su inhalador de Ultibro® Breezhaler®.

Por favor lea cuidadosamente y siga estas instrucciones.

Vea también la sección de este prospecto “¿Cómo usar Ultibro® Breezhaler®?”

Si tiene alguna pregunta, consulte a su médico o farmacéutico.

Por favor, lea las **Instrucciones de Uso** antes de utilizar Ultibro® Breezhaler®



Paso 1a:
Retirar el capuchón protector



Paso 1b:
Abrir el inhalador



Paso 1c:
Extraer la cápsula
Separe uno de los blísteres de la tira.
Abra el blíster y retire la cápsula.
No presione la cápsula para que atraviese la lámina.
No ingiera la cápsula.

Paso 2a:
Perforar la cápsula una vez

Sujete el inhalador en posición vertical.
Perfore la cápsula presionando firmemente ambos botones pulsadores a la vez.
Deberá oír un sonido en el momento en que se perfora la cápsula.
Perfore la cápsula solo una vez



Paso 2b:
Soltar los botones pulsadores

Paso 3a:
Espirar (expulsar el aire) profundamente
No sople en el inhalador.



Paso 3b:
Inhalar el medicamento profundamente

Sujete el inhalador como se muestra en la figura.
Introduzca la boquilla en la boca y cierre firmemente los labios en torno a ella.
No presione los botones pulsadores.

Inspire (llene los pulmones) con rapidez y tan profundamente como pueda.
Durante la inhalación deberá oír un zumbido.
Puede que note el sabor del medicamento a medida que inhale.



Paso 3c:
Contener la respiración
Contenga la respiración hasta un máximo de 5 segundos.

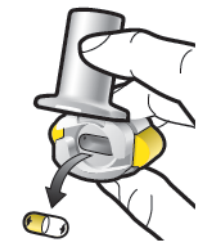
Comprobar que la cápsula está vacía
Abra el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula..

Si todavía queda polvo en la cápsula:

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

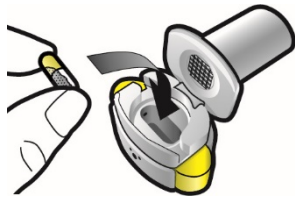


Polvo restante Vacía



Extraer la cápsula
Deseche la cápsula vacía en la basura doméstica.

Cierre el inhalador y coloque de nuevo el capuchón.



Paso 1d:

Insertar la cápsula

No coloque nunca la cápsula directamente en la boquilla.



Paso 1e:

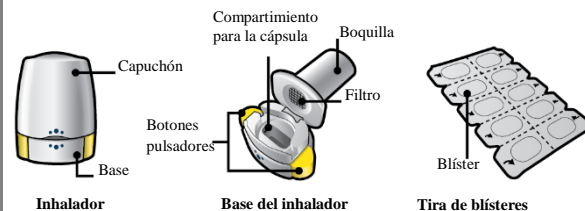
Cerrar el inhalador

Información importante

- Las cápsulas de Ultibro Breezhaler deben conservarse siempre dentro de los blísteres y deben retirarse solo antes de utilizarlas
- No presione la cápsula a través de la lámina para extraerla del blíster.
- No ingiera la cápsula
- No use las cápsulas de Ultibro Breezhaler con ningún otro inhalador.
- No use el inhalador de Ultibro Breezhaler para tomar ningún 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 botones pulsadores.
- No sople nunca dentro de la boquilla.
- No presione los botones pulsadores mientras inhala por la boquilla.
- No manipule las cápsulas cuando tenga las manos mojadas.
- No lave nunca con agua el inhalador.

Su envase de Ultibro Breezhaler contiene:

- Un inhalador de Ultibro Breezhaler
- Tiras de blísteres que contienen 6 o 10 cápsulas de Ultibro Breezhaler para usarse en el inhalador



Preguntas frecuentes

¿Por qué el inhalador no hizo un ruido cuando estaba inhalando?

Puede que la cápsula esté atascada en el compartimento. Si así fuera, libérela con cuidado dando golpecitos en la base del aparato. Inhale el medicamento de nuevo repitiendo los pasos 3a a 3c.

Limpiar el inhalador

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

Novartis Argentina S.A.
 IF-2020-49581550-APN-DGA#ANMAT
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521
 Aprobación

	<p>¿Qué debo hacer si todavía queda polvo en la cápsula? No ha recibido suficiente cantidad del medicamento. Cierre el inhalador y repita los pasos 3a a 3c.</p> <p>Tosí después de inhalar, ¿esto importa? Puede que esto suceda. Siempre que la cápsula esté vacía, ha recibido suficiente cantidad de medicamento.</p> <p>Sentí pequeños fragmentos de la cápsula en la lengua, ¿esto importa? Puede suceder. No es perjudicial. Las probabilidades de que la cápsula se fragmente aumentan si se perfora más de una vez.</p>	<p>Desechar el inhalador después del uso Deseche el inhalador después de que se hayan usado todas las cápsulas. Pregunte al farmacéutico cómo debe usted desechar los medicamentos y los inhaladores que ya no necesita.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¿Cómo conservar Ultibro® Breezhaler®?

Conservar a menos de 25 °C. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Presentaciones

Envase conteniendo 30 cápsulas de Ultibro® Breezhaler® y un inhalador.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

**<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 57.409

® Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG – Schaffhauserstrasse, CH 4332, Stein, Suiza o alternativamente en Novartis Farmacéutica S.A., Ronda Santa María 158, 08210 Barbera del Valles, Barcelona, España.

Acondicionado en: Novartis Pharma Stein AG – Schaffhauserstrasse, CH 4332, Stein, Suiza o alternativamente en Novartis Farmacéutica S.A., Ronda Santa María 158, 08210, Barbera del Valle, Barcelona, España.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC - Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este medicamento es Libre de Gluten



BPL: 23-Jun-2020

Tracking number: 2020-PSB/GLC-1126-s

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

Novartis Argentina S.A.
IF-2020-49581550-APN-DGA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Pág. 166 de 247



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-49324403 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.25 07:55:09 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.25 07:55:10 -03:00