

Departamento de registro farmacéutico

ENERZAIR® BREEZHALER®

(combinación a dosis fijas de indacaterol, glicopirronio y furoato de mometasona)

150/50/160 mcg polvo para inhalación en cápsulas duras

Monografía Terapéutica

Fecha: julio de 2020

Versión del documento: NPI: versión SMPc correspondiente al Inserto de fecha 3-julio-2020

Propiedad de Novartis

Confidencial

No se usará, divulgará, publicará, ni dará a conocer de modo alguno sin el consentimiento de Novartis

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Energair Breezhaler 114 microgramos/46 microgramos/136 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 150 µg de indacaterol (como acetato), 63 µg de bromuro de glicopirronio equivalentes a 50 µg de glicopirronio y 160 µg de furoato de mometasona.

Cada dosis liberada (la dosis que libera la boquilla del inhalador) contiene 114 µg de indacaterol (como acetato), 58 µg de bromuro de glicopirronio equivalentes a 46 µg de glicopirronio y 136 µg de furoato de mometasona.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula contiene 25 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación, cápsula dura (polvo para inhalación).

Cápsulas con tapa de color verde transparente y cuerpo incoloro conteniendo un polvo blanco, con el código del producto "IGM150-50-160" impreso en negro encima de dos barras negras en el cuerpo y con el logo del producto impreso en negro y rodeado por una barra negra en la tapa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Energair Breezhaler está indicado para el tratamiento de mantenimiento del asma en pacientes adultos que no están controlados adecuadamente con una combinación de mantenimiento de un agonista beta₂ de acción prolongada y un corticosteroide inhalado a dosis alta, que han experimentado una o más exacerbaciones por asma en el año anterior.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de una cápsula que se inhala una vez al día.

La dosis máxima recomendada es 114 µg/46 µg/136 µg una vez al día.

Se debe administrar el tratamiento a la misma hora cada día. Se puede administrar a cualquier hora del día. Si se olvida una dosis, se debe administrar tan pronto como sea posible en el mismo día. Se debe indicar a los pacientes que no se administren más de una dosis al día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con edad avanzada (65 años de edad o mayores) (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal que requieren diálisis (ver secciones 4.4 and 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se dispone de datos sobre el uso del medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto se debe usar en estos pacientes solo si el beneficio esperado supera al posible riesgo (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Enerzair Breezhaler en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Para vía inhalatoria exclusivamente. Las cápsulas no se deben tragar.

Las cápsulas se deben administrar sólo con la ayuda del inhalador proporcionado con cada nueva prescripción (ver sección 6.6).

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

Las cápsulas sólo se deben sacar del blíster inmediatamente antes de su uso.

Después de la inhalación, los pacientes deben enjuagarse su boca con agua sin tragarla (ver las secciones 4.4 y 6.6).

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

Información para pacientes que utilicen el sensor para Enerzair Breezhaler

El envase puede contener un sensor electrónico que se conecta a la base del inhalador.

El sensor y la aplicación no son necesarios para la administración del medicamento al paciente. El sensor y la aplicación no controlan ni interfieren en la liberación del medicamento cuando se usa el inhalador.

El prescriptor puede valorar con el paciente si el uso del sensor y la aplicación es apropiado.

Para instrucciones detalladas sobre cómo usar el sensor y la aplicación, ver las Instrucciones de Uso proporcionadas en el envase con el sensor y la aplicación.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Empeoramiento de la enfermedad

No se debe usar este medicamento para tratar los síntomas agudos del asma, incluyendo episodios agudos de broncoespasmo, para los que se requiere un broncodilatador de acción corta. El aumento del empleo de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un empeoramiento en el control y los pacientes deben ser examinados por un médico.

Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden reaparecer tras interrumpir el tratamiento.

Se recomienda no interrumpir bruscamente el tratamiento con este medicamento. Si los pacientes consideran que el tratamiento no es eficaz, deben continuar con el mismo y buscar asistencia médica. El incremento del uso de broncodilatadores de rescate indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y hace necesaria una nueva evaluación del tratamiento. El deterioro súbito y progresivo de los síntomas del asma podría ser mortal, y el paciente debe buscar atención médica urgente.

Hipersensibilidad

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

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros tratamientos inhalatorios, la administración de este medicamento puede producir broncoespasmo paradójico que podría ser mortal. Si esto ocurre, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento e instaurar una terapia alternativa.

Efectos cardiovasculares

Al igual que otros medicamentos que contienen agonistas beta₂-adrenérgicos, este medicamento puede producir efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, determinados por el incremento en la frecuencia del pulso, la presión sanguínea y/o los síntomas. Si aparecen estos efectos, puede ser necesario interrumpir el tratamiento.

Este medicamento se debe usar con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares (enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio agudo, arritmias cardíacas, hipertensión), trastornos convulsivos o tirotoxicosis y en pacientes que son raramente sensibles a los agonistas beta₂-adrenérgicos.

Los pacientes con cardiopatía isquémica inestable, antecedentes de infarto de miocardio en los últimos 12 meses, fallo ventricular izquierdo clase III/IV de la New York Heart Association (NYHA), arritmia, hipertensión no controlada, enfermedad cerebrovascular, antecedentes de síndrome de QT largo y pacientes tratados con medicamentos empleados para prolongar el intervalo QTc se excluyeron de los estudios incluidos en el programa de desarrollo clínico de indacaterol/glicopirronio/furoato de mometasona. Por lo tanto, los resultados en estas poblaciones se consideran como desconocidos.

Aunque se ha notificado que los agonistas beta₂-adrenérgicos producen alteraciones en el electrocardiograma (ECG), como el aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST, se desconoce la significancia clínica de estos hallazgos.

Los agonistas beta₂-adrenérgicos (LABA) o medicamentos que contengan una combinación con un LABA como Enerzair Breezhaler se deben usar con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT o sospecha de la misma o que estén siendo tratados con medicamentos que afectan al intervalo QT.

Hipocaliemia con beta agonistas

Los agonistas beta₂-adrenérgicos pueden producir en algunos pacientes una hipocaliemia significativa capaz de provocar efectos adversos cardiovasculares. El descenso del potasio sérico es generalmente transitorio y no requiere administrar suplementos. En pacientes con asma grave, la hipocaliemia puede acentuarse por la hipoxia y por el tratamiento concomitante, lo que puede aumentar la susceptibilidad

a las arritmias cardiacas (ver sección 4.5).

No se ha observado hipocaliemia clínicamente relevante en los ensayos clínicos de indacaterol/glicopirronio/furoato de mometasona a la dosis terapéutica recomendada.

Hiper glucemia

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

No se ha investigado el uso de este medicamento en pacientes con diabetes mellitus Tipo I ni diabetes mellitus Tipo II no controlada.

Efecto anticolinérgico relacionado con glicopirronio

Como otros medicamentos anticolinérgicos, este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

Se debe informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas del glaucoma de ángulo estrecho agudo y de que deben interrumpir el uso del tratamiento y contactar con su médico inmediatamente si se desarrolla alguno de estos signos o síntomas.

Pacientes con insuficiencia renal grave

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m²), incluyendo aquellos con enfermedad renal terminal, que requieren diálisis (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Prevención de infecciones orofaríngeas

Para reducir el riesgo de infección orofaríngea por *Candida*, se debe indicar a los pacientes que se enjuaguen la boca o hagan gárgaras con agua sin tragarla o que se cepillen sus dientes después de inhalar la dosis prescrita.

Efectos sistémicos de los corticosteroides

Pueden aparecer efectos sistémicos con corticoides inhalados, especialmente si se han administrado a dosis elevadas prescritas durante largos periodos. La probabilidad de que se produzcan estos efectos es mucho menor que con el uso de corticosteroides administrados por vía oral y puede variar entre individuos y entre las diferentes preparaciones con corticosteroides.

Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, aspecto cushingoide, supresión suprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento que incluyen hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños). Por tanto es importante que la dosis de corticoide inhalado se ajuste a la dosis más baja que mantenga un control eficaz de los síntomas.

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico (incluyendo uso intranasal, inhalado e intraocular) de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Este medicamento se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas no tratadas.

Excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se realizaron estudios de interacción específicos con indacaterol/glicopirronio/furoato de mometasona. La información sobre el potencial de interacción está basada en el potencial de cada uno de los componentes en monoterapia.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc

Como otros medicamentos que contienen un agonista beta₂-adrenérgico, este medicamento se debe administrar con precaución en pacientes que están siendo tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos o medicamentos que inducen la prolongación del intervalo QT debido a que cualquier efecto de estos sobre el intervalo QT puede verse potenciado. Los medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Tratamiento hipocaliémico

La administración concomitante de tratamiento hipocaliémico con derivados de la metilxantina, corticoides o diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipocaliémico de los agonistas beta₂-adrenérgicos (ver sección 4.4).

Bloqueantes beta-adrenérgicos

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta₂-adrenérgicos. Por tanto, este medicamento no se debe administrar junto con bloqueantes beta-adrenérgicos a menos que haya razones que claramente justifiquen su uso. Cuando sean necesarios, es preferible utilizar bloqueantes beta-adrenérgicos cardioselectivos, aunque éstos también se deben administrar con precaución.

Interacción con inhibidores del CYP3A4 y de la glicoproteína-P

La inhibición del CYP3A4 y la glicoproteína P (P-gp) no tiene impacto sobre la seguridad de dosis terapéuticas de Enerzair Breezhaler.

La inhibición de los agentes principales del aclaramiento del indacaterol (CYP3A4 y P-gp) o de furoato de mometasona (CYP3A4) aumenta hasta dos veces la exposición sistémica de indacaterol o del furoato de mometasona.

Debido a que la concentración plasmática alcanzada después de una dosis inhalada es muy baja, no es probable que existan interacciones clínicamente significativas con furoato de mometasona. Sin embargo, puede existir un aumento potencial de la exposición sistémica a furoato de mometasona cuando se administra de forma conjunta con inhibidores del CYP3A4 potentes (p.ej. ketoconazol, itraconazol, nelfinavir, ritonavir, cobicistat).

Cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos

En un estudio clínico en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que se piensa contribuye a la excreción renal de glicopirronio, incrementó la exposición total (AUC) a glicopirronio en un 22% y disminuyó el aclaramiento renal en un 23%. En base a la magnitud de estos cambios, no se espera una interacción de los medicamentos clínicamente significativa cuando glicopirronio se administra conjuntamente con cimetidina o con otros inhibidores

del transporte de cationes orgánicos.

Otros antagonistas muscarínicos de acción prolongada y agonistas beta₂-adrenérgicos de acción prolongada

No se ha estudiado la administración concomitante de este medicamento con otros medicamentos que contienen antagonistas muscarínicos de acción prolongada o agonistas beta₂-adrenérgicos de acción prolongada y no se recomienda ya que puede potenciar las reacciones adversas (ver las secciones 4.8 y 4.9).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de Enerzair Breezhaler o de sus componentes individuales (indacaterol, glicopirronio y furoato de mometasona) en mujeres embarazadas para determinar si existe algún riesgo.

Indacaterol y glicopirronio no fueron teratogénicos en ratas ni conejos tras administración subcutánea o inhalatoria respectivamente (ver sección 5.3). En los estudios de reproducción en animales con ratones, ratas y conejos preñados, furoato de mometasona produjo un aumento de las malformaciones fetales y disminuyó la supervivencia fetal y el crecimiento.

Como otros medicamentos conteniendo agonistas beta₂-adrenérgicos, indacaterol puede inhibir el parto debido al efecto relajante sobre el músculo liso uterino.

Este medicamento se debe utilizar únicamente durante el embarazo si el beneficio esperado para la paciente justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

No existe información disponible sobre la presencia de indacaterol, glicopirronio o furoato de mometasona en leche materna, los efectos sobre los niños lactantes o los efectos en la producción de leche. Otros corticosteroides inhalados similares al furoato de mometasona se transfieren a leche materna. Se han detectado indacaterol, glicopirronio y furoato de mometasona en la leche de ratas lactantes. El glicopirronio alcanzó concentraciones hasta diez veces mayores en la leche de las ratas lactantes que en la sangre de la madre después de administración intravenosa.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los estudios de reproducción y otros datos en animales no indican ningún problema con respecto a la fertilidad en machos o en hembras.

4.7 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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes a las 52 semanas fueron asma (exacerbación) (41,8%), nasofaringitis (10,9%), infección del tracto respiratorio superior (5,6%) y cefalea (4,2%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA (Tabla 1). La frecuencia de las reacciones adversas se basa en el estudio IRIDIUM. Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencias, incluyendo primero las más frecuentes. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. Además la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1 Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy frecuente
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente
	Candidiasis* ¹	Frecuente
	Infección del tracto urinario* ²	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad* ³	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia* ⁴	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea* ⁵	Frecuente
Trastornos oculares	Catarata	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Taquicardia* ⁶	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Asma (exacerbación)	Muy frecuente
	Dolor orofaríngeo* ⁷	Frecuente
	Tos	Frecuente
	Disfonía	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Gastroenteritis* ⁸	Frecuente
	Sequedad bucal* ⁹	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción* ¹⁰	Poco frecuente
	Prurito* ¹¹	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético* ¹²	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Disuria	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Frecuente
<p>* Indica la agrupación de términos preferentes (PTs):</p> <p>1 Candidiasis oral, candidiasis orofaríngea.</p> <p>2 Bacteriuria asintomática, bacteriuria, cistitis, uretritis, infección del tracto urinario, infección viral del tracto urinario.</p> <p>3 Erupción por fármaco, hipersensibilidad al fármaco, hipersensibilidad, erupción, erupción prurítica, urticaria.</p> <p>4 Glucosa en sangre elevada, hiperglucemia.</p> <p>5 Cefalea, cefalea por tensión.</p> <p>6 Taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia.</p> <p>7 Odinofagia, malestar orofaríngeo, dolor orofaríngeo, irritación de la garganta.</p> <p>8 Gastritis crónica, enteritis, gastritis, gastroenteritis, inflamación gastrointestinal</p> <p>9 Sequedad de boca, sequedad de garganta.</p> <p>10 Erupción por fármaco, erupción, erupción papular, erupción pruriginosa.</p> <p>11 Prurito ocular, prurito, prurito genital.</p> <p>12 Dolor de espalda, dolor musculoesquelético torácico, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello.</p>		

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

4.9 Sobredosis

En caso de sospecha de sobredosis se deben proporcionar medidas de soporte generales y tratamiento sintomático.

Una sobredosis puede producir signos, síntomas o reacciones adversas asociados con las acciones farmacológicas de los componentes por separado (p.ej. taquicardia, temblor, palpitaciones, cefalea, náuseas, vómitos, mareos, arritmias ventriculares, acidosis metabólicas, hipocaliemia, hiperglucemia, aumento de la presión intraocular [causando dolor, molestias de la visión o enrojecimiento de los ojos], estreñimiento o dificultades en la micción, supresión de la función del eje hipotalámico hipofisario adrenal).

Se debe considerar la posibilidad de emplear betabloqueantes cardioselectivos para tratar los efectos beta₂-adrenérgicos, pero sólo bajo la supervisión de un médico y con suma precaución ya que el uso de bloqueantes beta₂-adrenérgicos puede provocar broncoespasmos. En los casos graves, se debe hospitalizar al paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos incluyendo combinaciones triples con corticosteroides, código ATC: R03AL12.

Mecanismo de acción

Este medicamento es una combinación de indacaterol, un agonista beta₂-adrenérgico de acción prolongada (LABA), glicopirronio, un antagonista del receptor muscarínico de larga duración (LAMA) y furoato de mometasona, un corticosteroide inhalado sintético (ICS).

Indacaterol

Los efectos farmacológicos de los agonistas de los adrenerreceptores beta₂, incluido indacaterol, son atribuibles, al menos en parte, al aumento de los niveles de 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (AMP cíclico), que causa relajación del músculo liso bronquial.

Cuando se inhala, indacaterol actúa localmente en los pulmones como broncodilatador. El indacaterol es un agonista parcial del receptor beta₂-adrenérgico humano con una potencia a nivel nanomolar. En bronquio humano aislado, indacaterol tiene un comienzo de acción rápido y una larga duración de la acción.

Aunque los receptores beta₂-adrenérgicos son los receptores adrenérgicos predominantes en el músculo liso bronquial y los receptores beta₁-adrenérgicos son los predominantes en el corazón humano, en este órgano existen también receptores beta₂-adrenérgicos que representan entre el 10 y el 50% del total de receptores adrenérgicos.

Glicopirronio

El glicopirronio actúa bloqueando la acción broncoconstrictora de la acetilcolina en las células del músculo liso de las vías respiratorias, produciendo la dilatación de estas últimas. El bromuro de glicopirronio es un antagonista de alta afinidad del receptor muscarínico. En estudios de unión a radioligandos, ha demostrado una selectividad 4 a 5 veces superior para los receptores humanos M3 y M1 sobre los receptores humanos M2. Tiene un inicio de acción rápido, tal y como se demuestra por los parámetros cinéticos de asociación/disociación de los receptores y por el inicio de acción tras la inhalación observados en los ensayos clínicos. La larga duración de la acción se puede atribuir

parcialmente a las concentraciones sostenidas del principio activo en los pulmones tal y como se refleja por la semivida de eliminación terminal prolongada del glicopirronio tras la inhalación mediante el inhalador en contraste con la semivida después de administración intravenosa (ver sección 5.2).

Furoato de mometasona

El furoato de mometasona es un corticosteroide sintético con una elevada afinidad por los receptores de los glucocorticoides y con propiedades antiinflamatorias locales. *In vitro*, el furoato de mometasona inhibe la liberación de leucotrienos por los leucocitos de los pacientes alérgicos. En cultivos celulares, furoato de mometasona ha demostrado una elevada potencia de inhibición de la síntesis y liberación de IL-1, IL-5, IL-6 y TNF-alfa. También es un potente inhibidor de la producción de leucotrienos y de la producción de citoquinas Th2, IL-4 e IL-5, por los linfocitos T CD4 + humanos.

Efectos farmacodinámicos

El perfil de respuesta farmacodinámica de este medicamento se caracteriza por el rápido inicio de acción a los 5 minutos después de la dosis y el efecto sostenido durante el intervalo de dosis completo de 24 horas.

El perfil de respuesta farmacodinámico se caracteriza además por un incremento en el volumen espiratorio forzado medio en el primer segundo (FEV₁) de 172 ml después de la administración de indacaterol/glicopirronio/furoato de mometasona 114 µg/46 µg/136 µg una vez al día en comparación con salmeterol/fluticasona 50 µg /500 µg dos veces al día.

No hubo evidencia de taquifilaxia en los beneficios de Enerzair Breezhaler en la función pulmonar con el paso del tiempo (52 semanas).

Intervalo QTc

No se ha evaluado en un estudio minucioso del QT (TQT) el efecto de este medicamento sobre el intervalo QTc. No se conocen propiedades de prolongación del QTc para furoato de mometasona

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y eficacia de Enerzair Breezhaler en pacientes adultos con asma persistente se evaluó en un estudio fase III aleatorizado, doble ciego (IRIDIUM). El estudio IRIDIUM fue un ensayo de 52 semanas de duración que evaluó Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/68 µg una vez al día (N=620) y 114 µg/46 µg/136 µg una vez al día (N=619) en comparación con indacaterol/furoato de mometasona 125 µg/127,5 µg una vez al día (N=617) y 125 µg /260 µg una vez al día (N=618), respectivamente. Un tercer grupo control incluyó pacientes tratados con salmeterol/propionato de fluticasona 50 µg/500 µg dos veces al día (N=618). Se requirió que todos los pacientes tuviesen asma sintomática (puntuación ACQ-7 $\geq 1,5$) y estuvieran con tratamiento de mantenimiento del asma empleando una combinación de corticoides inhalados sintéticos (ICS) a dosis media o alta y un LABA durante al menos los 3 meses previos al inicio del estudio. La edad media fue de 52,2 años. Durante la selección, el 99,9% de los pacientes notificaron antecedentes de exacerbaciones en el año previo. Durante la inclusión en el estudio, los tratamientos para el asma más frecuentes fueron la combinación de dosis medias de ICS con LABA (62,6%) y la combinación de dosis altas de ICS con LABA (36,7%).

El objetivo primario del estudio fue demostrar la superioridad tanto de Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/68 µg una vez al día sobre indacaterol/furoato de mometasona 125 µg/127,5 µg una vez al día como de Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg una vez al día sobre indacaterol/furoato de mometasona 125 µg/260 µg una vez al día en términos de FEV₁ valle en la semana 26.

Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg una vez al día demostró mejoras estadísticamente significativas en el FEV₁ valle en la semana 26 comparado con la dosis correspondientes de indacaterol/furoato de mometasona. También se observaron mejoras clínicamente relevantes en la función pulmonar (variación desde la basal del FEV₁ valle en la semana 26, del flujo espiratorio pico por la mañana y por la tarde) en comparación con salmeterol/propionato de fluticasona 50 µg/500 µg

administrado dos veces al día. Los hallazgos en la semana 52 fueron consistentes con los de la semana 26 (ver Tabla 2).

Todos los grupos de tratamiento mostraron mejoras clínicamente relevantes de los valores de ACQ-7 desde los valores basales a la semana 26, sin embargo no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos. La variación media en ACQ-7 respecto a los valores basales en la semana 26 (variable secundaria principal) y en la semana 52 fue de alrededor de -1 para todos los grupos de tratamiento. Las tasas de respondedores de ACQ-7 (definido como una disminución en la puntuación de ≥ 0.5) en diferentes tiempos se describen en la Tabla 2.

Las exacerbaciones fueron una variable secundaria (no formaban parte de la estrategia de prueba confirmatoria). La administración una vez al día de Enerzair Breezhaler 114 μ g/46 μ g/136 μ g demostró una reducción en la tasa anualizada de exacerbaciones en comparación con salmeterol/propionato de fluticasona 50 μ g/500 μ g administrado dos veces al día e indacaterol/furoato de mometasona 125 μ g/260 μ g una vez al día (ver Tabla 2).

En la Tabla 2 se describen la mayoría de los resultados de las variables clínicamente relevantes.

Tabla 2 Resultados de las variables primarias y secundarias en el estudio IRIDIUM a las semanas 26 y 52

Variable	Tiempo/ Duración	Enerzair Breezhaler ¹ vs IND/MF ²	Enerzair Breezhaler ¹ vs SAL/FP ³
Función pulmonar			
<i>FEV₁⁴ valle</i>			
Diferencia entre tratamientos Valor p (IC 95%)	Semana 26 (variable primaria)	65 ml <0,001 (31, 99)	119 ml <0,001 (85, 154)
	Semana 52	86 ml <0,001 (51, 120)	145 ml <0,001 (111, 180)
<i>Media del Flujo espiratorio máximo (PEF) por la mañana</i>			
Diferencia entre tratamientos (IC 95%)	Semana 52*	18,7 l/min (13,4, 24,1)	34,8 l/min (29,5, 40,1)
<i>Media del Flujo espiratorio máximo (PEF) por la tarde</i>			
Diferencia entre tratamientos (IC 95%)	Semana 52*	17,5 l/min (12,3, 22,8)	29,5 l/min (24,2, 34,7)
Síntomas			
<i>Respondedores ACQ (porcentaje de pacientes que alcanzan la diferencia mínima clínicamente relevante (MCID) respecto a los valores basales con ACQ $\geq 0,5$)</i>			
Porcentaje	Semana 4	66% vs 63%	66% vs 53%
Odds ratio (IC 95%)		1,21 (0,94, 1,54)	1,72 (1,35, 2,20)
Porcentaje	Semana 12	68% vs 67%	68% vs 61%
Odds ratio (IC 95%)		1,11 (0,86, 1,42)	1,35 (1,05, 1,73)
Porcentaje	Semana 26	71% vs 74%	71% vs 67%
Odds ratio (IC 95%)		0,92 (0,70, 1,20)	1,21 (0,93, 1,57)
Porcentaje	Semana 52	79% vs 78%	79% vs 73%
Odds ratio (IC 95%)		1,10 (0,83, 1,47)	1,41 (1,06, 1,86)

Tasa anualizada de exacerbaciones por asma			
<i>Exacerbaciones moderadas o graves</i>			
AR	Semana 52	0,46 vs 0,54	0,46 vs 0,72
RR** (IC 95%)	Semana 52	0,85 (0,68, 1,04)	0,64 (0,52, 0,78)
<i>Exacerbaciones graves</i>			
AR	Semana 52	0,26 vs 0,33	0,26 vs 0,45
RR** (IC 95%)	Semana 52	0,78 (0,61, 1,00)	0,58 (0,45, 0,73)
<p>* Valor medio de la duración del tratamiento.</p> <p>** RR<1,00 favorable para indacaterol/glicopirronio/furoato de mometasona.</p> <p>¹ Enerzair Breezhaler 114 µg/46 µg/136 µg una vez al día.</p> <p>² IND/MF: indacaterol/furoato de mometasona dosis alta: 125 µg/260 µg una vez al día. Furoato de mometasona 136 µg en Enerzair Breezhaler se compara con furoato de mometasona 260 µg en indacaterol/furoato de mometasona.</p> <p>³ SAL/FP: salmeterol/propionato de fluticasona dosis alta: 50 µg/500 µg dos veces al día (contenido de la dosis).</p> <p>⁴ FEV₁ valle: media de los dos valores de FEV₁ medidos a las 23 horas 15 min y a las 23 horas 45 min después de la dosis vespertina.</p> <p>La variable primaria (FEV₁ valle a la semana 26) y la variable secundaria principal (ACQ-7 a la semana 26) fueron parte de la estrategia de prueba confirmatoria y por tanto se controlaron para multiplicidad. El resto de las variables no estaban incluidas en la estrategia de prueba confirmatoria.</p> <p>RR = rate ratio, AR = tasa anualizada</p>			

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con indacaterol/glicopirronio/furoato de mometasona en uno o más grupos de la población pediátrica en asma (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la inhalación de Enerzair Breezhaler, la mediana de tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de indacaterol, glicopirronio y furoato de mometasona fue aproximadamente de 15 minutos, 5 minutos y 1 hora, respectivamente.

En base a los datos de comportamiento *in vitro*, se espera que la dosis liberada a los pulmones de cada uno de los componentes en monoterapia sea similar para la combinación de indacaterol/glicopirronio/furoato de mometasona y para los productos por separado. La exposición a indacaterol, glicopirronio y furoato de mometasona en estado estacionario tras la inhalación de la combinación fue similar a la exposición sistémica tras la inhalación de maleato de indacaterol, glicopirronio y furoato de mometasona como componentes en monoterapia.

Tras la inhalación de la combinación, la biodisponibilidad absoluta se ha estimado en aproximadamente 45% para indacaterol, 40% para glicopirronio y menos del 10% para furoato de mometasona.

Indacaterol

Las concentraciones de indacaterol aumentaron con la administración repetida de una dosis diaria. El estado estacionario se alcanzó entre los 12 a 14 días. La tasa de acumulación media de indacaterol, es decir, el AUC durante el periodo de dosificación de 24 horas en el día 14 comparado con el día 1, se encontró en el intervalo de 2,9 a 3,8 para dosis únicas diarias inhaladas entre 60 µg y 480 µg (dosis liberada). Los resultados de exposición sistémica de un compuesto con absorción pulmonar y gastrointestinal muestran que alrededor de un 75% de la exposición sistémica fue por absorción pulmonar y alrededor de un 25% a partir de la absorción gastrointestinal.

Glicopirronio

Alrededor del 90% de la exposición sistémica tras la inhalación se debe a la absorción pulmonar y el 10% se debe a la absorción gastrointestinal. Se estima que la biodisponibilidad absoluta de glicopirronio administrado por vía oral es de aproximadamente el 5%.

Furoato de mometasona

Las concentraciones de furoato de mometasona aumentaron con la administración repetida de una dosis unitaria a través del inhalador Breezhaler. El estado estacionario se alcanzó después de los 12 días. La tasa de acumulación media de furoato de mometasona, es decir, el AUC durante el periodo de dosificación de 24 horas en el día 14 comparado con el día 1, se encontró en el intervalo de 1,28 a 1,40 para dosis únicas diarias inhaladas entre 68 and 136 microgramos como parte de la combinación de indacaterol/glicopirronio/furoato de mometasona.

Se estimó que la biodisponibilidad oral absoluta de furoato de mometasona era muy baja (<2%) tras la administración oral de furoato de mometasona.

Distribución

Indacaterol

Tras la infusión intravenosa, el volumen de distribución (V_z) de indacaterol fue de 2.361 a 2.557 litros, lo cual indica una distribución muy amplia. La unión *in vitro* a proteínas séricas y plasmáticas humanas fue de 94,1 a 95,3% y 95,1 a 96,2%, respectivamente.

Glicopirronio

Después de la dosis intravenosa, el volumen de distribución de glicopirronio en estado estacionario (V_{ss}) fue de 83 litros y el volumen de distribución en la fase terminal (V_z) fue de 376 litros. El volumen de distribución aparente en la fase terminal tras la inhalación ($V_{z/F}$) fue de 7.310 litros, reflejando una eliminación mucho más lenta después de la inhalación. La unión de glicopirronio a proteínas plasmáticas *in vitro* fue de 38% a 41% a concentraciones de 1 a 10 nanogramos/ml. Estas concentraciones fueron al menos 6 veces más elevadas que los niveles alcanzados en plasma para el pico medio en estado estacionario con un régimen de administración de 44 μ g una vez al día.

Furoato de mometasona

Después de la administración de un bolo intravenoso, el V_d es 332 litros. La unión de furoato de mometasona a proteínas *in vitro* es elevada, 98% a 99% en un rango de concentración de 5 a 500 nanogramos/ml.

Biotransformación

Indacaterol

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

Investigaciones *in vitro* indicaron que el UGT1A1 fue la única isoforma de la UGT que metabolizaba indacaterol al O-glucuronido fenólico. Se hallaron metabolitos oxidativos en incubaciones con CYP1A1, CYP2D6 y CYP3A4 recombinantes. Se concluyó que el CYP3A4 es la principal isoenzima responsable de la hidroxilación del indacaterol. Otros estudios *in vitro* indicaron que indacaterol es un sustrato de baja afinidad de la bomba de flujo P-gp.

In vitro, la isoforma UGT1A1 es el principal contribuyente al aclaramiento metabólico del indacaterol. Sin embargo, tal y como se mostró en un ensayo clínico en poblaciones con diferentes genotipos UGT1A1, la exposición sistémica de indacaterol no se afecta significativamente por el genotipo UGT1A.

Glicopirronio

Los estudios de metabolismo *in vitro* mostraron vías metabólicas concordantes para bromuro de glicopirronio entre animales y humanos. No se encontraron metabolitos específicos de los humanos. Se observó hidroxilación dando como resultado una variedad de metabolitos mono y bishidroxilados e hidrólisis directa resultando en la formación de un derivado ácido carboxílico (M9).

Investigaciones *in vitro* mostraron que múltiples isoenzimas CYP contribuyen a la biotransformación oxidativa del glicopirronio. La hidrólisis a M9 se cataliza probablemente por miembros de la familia de las colinesterasas.

Después de la inhalación, la exposición sistémica a M9 fue de media del mismo orden de magnitud que la exposición al precursor. Debido a que los estudios *in vitro* no mostraban metabolismo pulmonar después de la administración intravenosa, y M9 tenía menor importancia en la circulación (alrededor de un 4% de la C_{max} y del AUC del fármaco precursor), se asume que M9 se formó por hidrólisis presistémica y/o vía del metabolismo de primer paso a partir de la fracción de dosis tragada del bromuro de glicopirronio inhalado. Tras la inhalación, así como después de la administración intravenosa sólo se encontraron en orina mínimas cantidades de M9 (es decir, $\leq 0,5\%$ de la dosis). Se encontraron en orina de humanos conjugados glucurónidos y/o sulfatos de glicopirronio después de la inhalación repetida, sumando aproximadamente el 3% de la dosis.

Los estudios de inhibición *in vitro* demostraron que el bromuro de glicopirronio no tiene capacidad relevante para inhibir las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5, los transportadores de eflujo MDR1, MRP2 o MXR, y los transportadores de aporte OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 u OCT2. Los estudios de inducción enzimática *in vitro* no indicaron que el bromuro de glicopirronio indujese de forma clínicamente relevante a los isoenzimas del citocromo P450 ensayados, a la enzima UGT1A1 ni a los transportadores MDR1 y MRP2.

Furoato de mometasona

La porción de la dosis inhalada de furoato de mometasona que puede ser deglutida y absorbida en el tracto gastrointestinal experimenta un amplio metabolismo que produce múltiples metabolitos. No existen metabolitos mayores detectados en plasma. La mometasona furoato se metaboliza por el CYP3A4 en los microsomas hepáticos humanos.

Eliminación

Indacaterol

En ensayos clínicos que incluían la recolección de orina, la cantidad de indacaterol que se excretaba inalterado en la orina fue generalmente inferior al 2% de la dosis. El aclaramiento renal de indacaterol estuvo comprendido, en promedio, entre 0,46 y 1,20 litros/hora. Comparado con el aclaramiento sérico de indacaterol de 18,8 a 23,3 litros/hora, es evidente que el aclaramiento renal desempeña un papel menor (aproximadamente entre el 2 al 6% del aclaramiento sistémico) en la eliminación del indacaterol disponible sistémicamente.

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

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

Glicopirronio

Después de la administración intravenosa de bromuro de glicopirronio marcado con [^3H] a humanos,

la excreción urinaria media de la radioactividad en 48 horas representó el 85% de la dosis. En la bilis se encontró un 5% adicional de la dosis. Por tanto, el balance de masas casi se completó.

La eliminación renal del compuesto original representa de un 60 a un 70% aproximadamente del aclaramiento total de glicopirronio disponible sistémicamente, mientras que los procesos de aclaramiento no renales representan de un 30 a un 40% aproximadamente. El aclaramiento biliar contribuye al aclaramiento no renal, sin embargo, se cree que la mayor parte del aclaramiento no renal se debe al metabolismo.

El aclaramiento renal medio de glicopirronio estaba entre 17,4 y 24,4 litros/hora. La secreción tubular activa contribuye a la eliminación renal del glicopirronio. Hasta 20% de la dosis se encontró en orina como fármaco original.

Las concentraciones plasmáticas de glicopirronio disminuyen de una forma multifásica. La semivida de eliminación terminal media fue más prolongada después de la inhalación (33 a 57 horas) que después de la administración intravenosa (6,2 horas) y oral (2,8 horas). El patrón de eliminación sugiere una absorción pulmonar sostenida y/o transferencia del glicopirronio a la circulación sistémica 24 h o más después de la inhalación.

Furoato de mometasona

Tras la administración en bolo intravenoso, la semivida ($T_{1/2}$) de eliminación terminal fue de aproximadamente 4,5 horas. Una dosis radiomarcada inhalada oralmente, se excreta principalmente en heces (74%) y en menor cantidad en orina (8%).

Interacciones

La administración concomitante de indacaterol inhalado oral, glicopirronio y furoato de mometasona en el estado estacionario no tuvo efecto sobre la farmacocinética de ninguna de las sustancias activas.

Poblaciones especiales

Un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con asma después de la inhalación de Enerzair Breezhaler no reveló ningún efecto significativo de la edad, sexo, peso corporal, hábito tabáquico, valor basal estimado de la tasa de filtración glomerular (eGFR) y valor basal de FEV₁ sobre la exposición sistémica a indacaterol, glicopirronio o furoato de mometasona.

Pacientes con insuficiencia renal

No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de indacaterol, glicopirronio y furoato de mometasona en estudios específicos con Enerzair Breezhaler. En un análisis farmacocinético poblacional, la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) no fue una covariable estadísticamente significativa para la exposición sistémica de indacaterol, glicopirronio y furoato de mometasona tras la administración de Enerzair Breezhaler en pacientes con asma.

Debido a la muy escasa contribución de la vía urinaria a la eliminación total del organismo del indacaterol y del furoato de mometasona, no se han investigado los efectos de la insuficiencia renal sobre su exposición sistémica (ver secciones 4.2 y 4.4).

La insuficiencia renal tiene un impacto sobre la exposición sistémica a glicopirronio administrado como monoterapia. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada se observó un aumento promedio moderado en la exposición sistémica total (AUC_{last}) de hasta 1,4 veces y de hasta 2,2 veces en pacientes con una insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal. Basado en un análisis de población farmacocinética de glicopirronio en pacientes con asma tras la administración de Enerzair Breezhaler, el AUC_{0-24h} aumentó en un 27% o disminuyó en un 19% para pacientes con un GFR absoluto de 58 o 143 ml/min, respectivamente, en comparación con un paciente con un GFR absoluto de 93 ml/min. En base a un análisis de población farmacocinético de glicopirronio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia renal leve a moderada (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²), el glicopirronio puede utilizarse a la dosis recomendada.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de indacaterol, glicopirronio y furoato de mometasona en pacientes con insuficiencia hepática después de la administración de Enerzair Breezhaler. Sin embargo, se han realizado estudios con indacaterol y furoato de mometasona como componentes en monoterapia (ver sección 4.2).

Indacaterol

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

Glicopirronio

No se han realizado ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. El glicopirronio se elimina de la circulación sistémica predominantemente por vía renal. No se espera que una alteración del metabolismo hepático del glicopirronio dé como resultado un aumento clínicamente relevante de la exposición sistémica.

Furoato de mometasona

En un estudio que evaluaba la administración de una dosis única de 400 µg de furoato de mometasona a través de un inhalador de polvo seco en pacientes con insuficiencia hepática leve (n=4), moderada (n=4) y grave (n=4), sólo 1 o 2 pacientes en cada grupo tuvieron concentraciones plasmáticas máximas de furoato de mometasona detectables (comprendidas entre 50 y 105 picogramos/ml). Las concentraciones plasmáticas máximas observadas parecían aumentar con la gravedad de la insuficiencia hepática; sin embargo, los valores numéricos de los niveles detectables (límite de cuantificación inferior del ensayo era de 50 picogramos/ml) eran bajos.

Otras poblaciones especiales

No hubo diferencias importantes en la exposición sistémica total (AUC) para indacaterol, glicopirronio y furoato de mometasona entre japoneses y caucásicos. No se dispone de datos suficientes sobre la farmacocinética en otras etnias o razas. La exposición sistémica total (AUC) para glicopirronio puede ser hasta 1,8 veces superior en pacientes asmáticos con bajo peso corporal (35 kg) y hasta 2,5 veces mayor en pacientes asmáticos con bajo peso corporal (35 kg) y GFR absoluta baja (45 ml/min).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se realizaron estudios en animales con la combinación de indacaterol, glicopirronio y furoato de mometasona. A continuación, se presentan las evaluaciones preclínicas de cada uno de los componentes en monoterapia y de las combinaciones de indacaterol/mometasona e indacaterol/glicopirronio.

Indacaterol

Los efectos sobre el sistema cardiovascular atribuibles a las propiedades agonistas beta₂ de indacaterol incluyeron taquicardia, arritmias y lesiones miocárdicas en perros. En roedores se observó una leve irritación de las fosas nasales y laringe.

Los estudios de genotoxicidad no revelaron ningún efecto mutagénico o clastogénico.

Se evaluó la carcinogenicidad en un estudio de dos años en ratas y en un estudio transgénico de seis meses en ratones. El aumento de la incidencia de leiomiomas benignos de ovarios e hiperplasia focal del músculo liso de ovarios en ratas fue consistente con hallazgos similares observados con otros agonistas beta₂-adrenérgicos. No se observó evidencia de carcinogenicidad en ratones.

Todos estos hallazgos se observaron con exposiciones suficientemente superiores a las previstas en

humanos.

Después de la administración subcutánea en un estudio en conejos, los efectos adversos de indacaterol sobre el embarazo y el desarrollo embrional/fetal sólo se pudieron demostrar a dosis 500 veces superiores a las alcanzadas tras la inhalación diaria de 150 µg en humanos (en base a AUC_{0-24 h}).

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

Glicopirronio

Los efectos atribuibles a las propiedades antagonistas del receptor muscarínico del bromuro de glicopirronio incluyeron aumentos leves a moderados de la frecuencia cardíaca en los perros, opacidad del cristalino en ratas y, cambios reversibles asociados con secreciones glandulares reducidas en ratas y perros. Se observó irritación leve o cambios adaptativos en el tracto respiratorio en las ratas. Todos estos hallazgos se produjeron con exposiciones consideradas superiores a la prevista en humanos.

Los estudios de genotoxicidad no mostraron ningún efecto mutagénico o clastogénico para el glicopirronio. Los estudios de carcinogenicidad realizados en ratones transgénicos por vía oral y en ratas por vía inhalatoria no revelaron indicios de carcinogenicidad a exposiciones sistémicas.

El glicopirronio no fue teratogénico en ratas o conejos tras la administración por inhalación. El glicopirronio y sus metabolitos no cruzaron significativamente la barrera placentaria en ratones, conejos y perros preñados. Los datos publicados para glicopirronio en animales no indican ningún problema de toxicidad reproductora. La fertilidad y el desarrollo pre-y posnatal no se vieron afectados en ratas.

Furoato de mometasona

Todos los efectos observados han sido los típicos la clase de los glucocorticoides y están relacionados con efectos farmacológicos exagerados de estos compuestos.

Furoato de mometasona no mostró actividad genotóxica en una batería estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo*.

En estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratón y ratas, el furoato de mometasona inhalado no demostró un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores.

Al igual que otros glucocorticoides, furoato de mometasona es teratogénico en roedores y en conejo. Los efectos observados consistieron en hernia umbilical en rata, fisura de paladar en ratón y agenesia de vesícula biliar, hernia umbilical y flexión de patas delanteras en conejo. También se produjeron reducciones de la ganancia de peso corporal por las madres, efectos sobre el desarrollo fetal (un menor peso corporal fetal y/o retraso de la osificación) en ratas, conejos y ratón, y una menor supervivencia de las crías de ratón. En estudios de función reproductiva, 15 µg/kg de furoato de mometasona subcutáneo causaron una prolongación de la gestación, dificultad en el parto, con una reducción de la supervivencia y del peso corporal de las crías.

Combinación de indacaterol y glicopirronio

Los hallazgos durante los estudios de seguridad no clínicos con indacaterol/glicopirronio fueron coherentes con los efectos farmacológicos conocidos de indacaterol o glicopirronio en monoterapia.

El efecto de indacaterol/glicopirronio sobre la frecuencia cardíaca fue de mayor magnitud y duración en comparación con los cambios observados con cada fármaco por separado.

También fue aparente el acortamiento de los intervalos electrocardiográficos y la disminución de la presión sanguínea sistólica y diastólica. La administración a perros de indacaterol solo o en combinación indacaterol/glicopirronio se asoció con una incidencia similar de lesiones en el miocardio.

Combinación de indacaterol y furoato de mometasona

Los hallazgos encontrados durante los estudios de toxicidad tras 13 semanas de inhalación se atribuyeron principalmente al furoato de mometasona y fueron los típicos efectos farmacológicos de los glucocorticoides. Aumentos en la frecuencia cardiaca asociados con indacaterol fueron aparentes en perros después de la administración de indacaterol/furoato de mometasona o indacaterol solo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula

Hipromelosa
Tinta de impresión

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Proteger de la humedad y la luz.

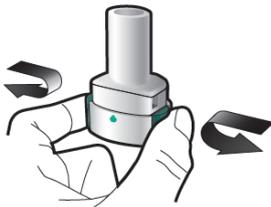
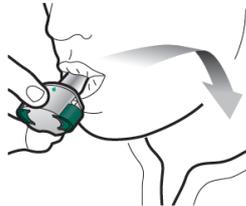
6.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Debe utilizarse el inhalador que se proporciona con cada nueva prescripción. El inhalador de cada envase debe desecharse una vez que se hayan utilizado todas las cápsulas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones de uso y manipulación

Por favor, lea las **Instrucciones de Uso** completas antes de usar Enerzair Breezhaler.

			
Introducir	Perforar y soltar	Inhalar profundamente	Comprobar que la cápsula esté vacía
1	2	3	Comprobar
			
<p>Paso 1a: Retire el capuchón</p>	<p>Paso 2a: Perfore la cápsula una sola vez Sujete el inhalador en posición vertical. Perfore la cápsula presionando firmemente ambos pulsadores al mismo tiempo. Deberá oír un ruido cuando se perfore la cápsula. <u>Perfore la cápsula sólo una vez.</u></p>	<p>Paso 3a: Espire completamente <u>No sople dentro del inhalador.</u></p>	<p>Comprobar que la cápsula está vacía Abra el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula.</p>
			<p>Si queda polvo en la cápsula:</p> <ul style="list-style-type: none">• Cierre el inhalador.• Repita los pasos 3a a 3d
<p>Paso 1b: Abra el inhalador</p>	<p>Paso 2b: Suelte completamente los pulsadores</p>	<p>Paso 3b: Inhale el medicamento profundamente Sujete el inhalador como se muestra en la figura. Introduzca la boquilla en su boca y cierre los labios firmemente en torno a ella. <u>No presione los pulsadores.</u></p>	 Queda polvo  Vacía



Paso 1c:

Extraiga la cápsula

Separe uno de los blísteres de la tira del blíster.

Abra el blíster y extraiga una cápsula.

No presione la cápsula a través de la lámina.

No trague la cápsula.

Inspire de forma rápida y tan profundamente como pueda.

Durante la inhalación oirá un zumbido.

Puede notar el gusto del medicamento cuando inhale.



Paso 3c:

Contenga la respiración

Contenga la respiración durante 5 segundos.

Paso 3d:

Enjuague la boca

Enjuague su boca con agua después de cada dosis y escúpala.

Extraiga la cápsula vacía

Deseche la cápsula vacía en la basura de su casa.

Cierre el inhalador y coloque de nuevo el capuchón.



Paso 1d:

Introduzca la cápsula

No coloque nunca la cápsula directamente en la boquilla.



Paso 1e:

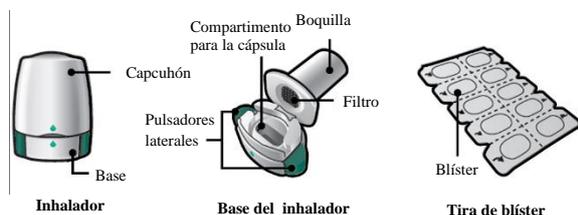
Cierre el inhalador

Información importante

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

Su envase de Enerzair Breezhaler contiene:

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



Preguntas frecuentes

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

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

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

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

He tosido después de inhalar, ¿es importante?

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

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

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

Limpieza del inhalador

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

Eliminación del inhalador después de su uso

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

Para instrucciones detalladas sobre el uso del sensor y de la aplicación, consulte las Instrucciones de Uso proporcionadas en el envase con el sensor y la aplicación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Pharma, AG.
Suiza

8. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03-julio-2020

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