

Onbrize

(indacaterol)

Novartis Biociências SA

Cápsulas com pó para inalação

150 mcg e 300 mcg

ONBRIZE™

indacaterol

APRESENTAÇÕES

Cápsulas com pó para inalação.

Onbrize™ 150 mcg – embalagens contendo 10, 30 ou 90 cápsulas acompanhadas de 1 inalador.

Onbrize™ 300 mcg – embalagens contendo 10, 30 ou 90 cápsulas acompanhadas de 1 inalador.

VIA INALATÓRIA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Onbrize™ 150 mcg – cada cápsula de Onbrize™ contém 194 mcg de maleato de indacaterol que equivale a 150 mcg de indacaterol.

A dose disponibilizada (dose medida a partir do bocal do inalador de Onbrize™) é de 120 mcg de indacaterol.

Onbrize™ 300 mcg – cada cápsula de Onbrize™ contém 389 mcg de maleato de indacaterol que equivale a 300 mcg de indacaterol.

A dose disponibilizada (dose medida a partir do bocal do inalador de Onbrize™) é de 240 mcg de indacaterol.

Excipientes: lactose monoidratada e gelatina (componente da cápsula).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Onbrize™ é um beta₂-agonista de ação prolongada, indicado para o tratamento broncodilatador de manutenção em longo prazo, em dose única diária, da obstrução ao fluxo aéreo em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave, definida como um VEF₁ pós-broncodilatador < 80% e ≥ 30% do valor normal previsto e um VEF₁/CVF pós-broncodilatador inferior a 70%.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O programa de desenvolvimento do estudo clínico de fase III de Onbrize™ consistiu de 16 estudos-chaves e envolveu mais de 9.000 pacientes com diagnóstico clínico de DPOC moderada a grave, com 40 anos de idade ou mais, que tinham histórico de tabagismo de pelo menos 20 maços-anos, VEF₁ pós-broncodilatador < 80% e ≥ 30% do valor normal esperado e uma razão VEF₁/CVF pós-broncodilatador menor que 70% [1-5].

Nestes estudos, o indacaterol administrado uma vez ao dia, nas doses de 150 mcg e 300 mcg, mostrou melhora clinicamente significativa na função pulmonar (medidas pelo volume expiratório forçado em um segundo, VEF₁) por 24 horas. No primeiro ponto de avaliação na semana 12 (VEF₁ no nadir em 24 horas), a dose de 150 mcg resultou em um aumento de 0,13 -0,18 L comparado ao placebo ($p < 0,001$) e um aumento de 0,06 L comparado ao salmeterol 50 mcg duas vezes ao dia ($p < 0,001$). A dose de 300 mcg resultou em um aumento de 0,17 – 0,18 L comparado ao placebo ($p < 0,001$) e um aumento de 0,1 L comparado ao formoterol 12 mcg duas vezes ao dia ($p < 0,001$). Ambas as doses resultaram em um aumento de 0,04 – 0,05 L sobre tiotrópico open-label 18 mcg uma vez ao dia (150 mcg, $p = 0,004$; 300 mcg, $p = 0,01$) [1-4].

O indacaterol administrado uma vez ao dia no mesmo horário todos os dias, tanto pela manhã ou à noite, teve um rápido início de ação dentro de 5 minutos similar ao do salbutamol 200 mcg e, foi significativa e estatisticamente mais rápido quando comparado com salmeterol/fluticasona 50/500 mcg [6], e as melhorias média do pico em VEF₁ em relação ao nível basal de 0,25-0,33 L no estado de equilíbrio ocorrendo entre 2-4 horas após a dose [7]. O efeito broncodilatador de 24 horas de Onbrize™ foi mantido a partir da primeira dose por todo um período de um ano com nenhuma evidência de perda de eficácia (taquifilaxia) [8].

Em um estudo de 26 semanas, controlado com placebo e ativo (tiotrópico open-label) em 2.059 pacientes, a melhora média em relação ao nível basal de VEF₁ em 5 minutos foi 0,12 L e 0,13 L para Onbrize™ 150 mcg e 300 mcg, uma vez ao dia, respectivamente; a melhora média do pico, em relação ao nível basal, após a primeira dose (Dia 1) foi 0,19 L e 0,24 L, respectivamente e melhorou para 0,23 L e 0,26 L, respectivamente, quando o estado de equilíbrio farmacodinâmico foi alcançado (Dia 14). No primeiro ponto de avaliação (Semana 12), ambos os grupos de tratamento com Onbrize™ 150 mcg e 300 mcg uma vez ao dia mostraram um valor de VEF₁, no nadir, significativamente maior quando comparado ao placebo (ambas as concentrações 0,18 L, $p < 0,001$) e ao tiotrópico (0,05 L, $p = 0,004$, e 0,04 L, $p = 0,01$, respectivamente).

Neste estudo, medidas espirométricas sequenciais de 12 horas foram realizadas em um subgrupo de pacientes durante as horas diurnas (12 horas). Os valores de VEF₁ sequenciais de 12 horas do Dia 1 e os valores de VEF₁ no nadir, do Dia 2 são mostrados na Figura 1, e do Dia 182/183 na Figura 2, respectivamente. A melhora na função pulmonar perdurou 24 horas após a primeira dose e foi mantida, consistentemente, pelo período de tratamento de 26 semanas sem qualquer evidência de tolerância [9].

Figura 1 A menor média quadrática de VEF₁ sequenciada durante 12 horas no Dia 1 e VEF₁ no nadir, no Dia 2 (subconjunto por intenção de tratamento com 12 horas de espirometria sequencial)

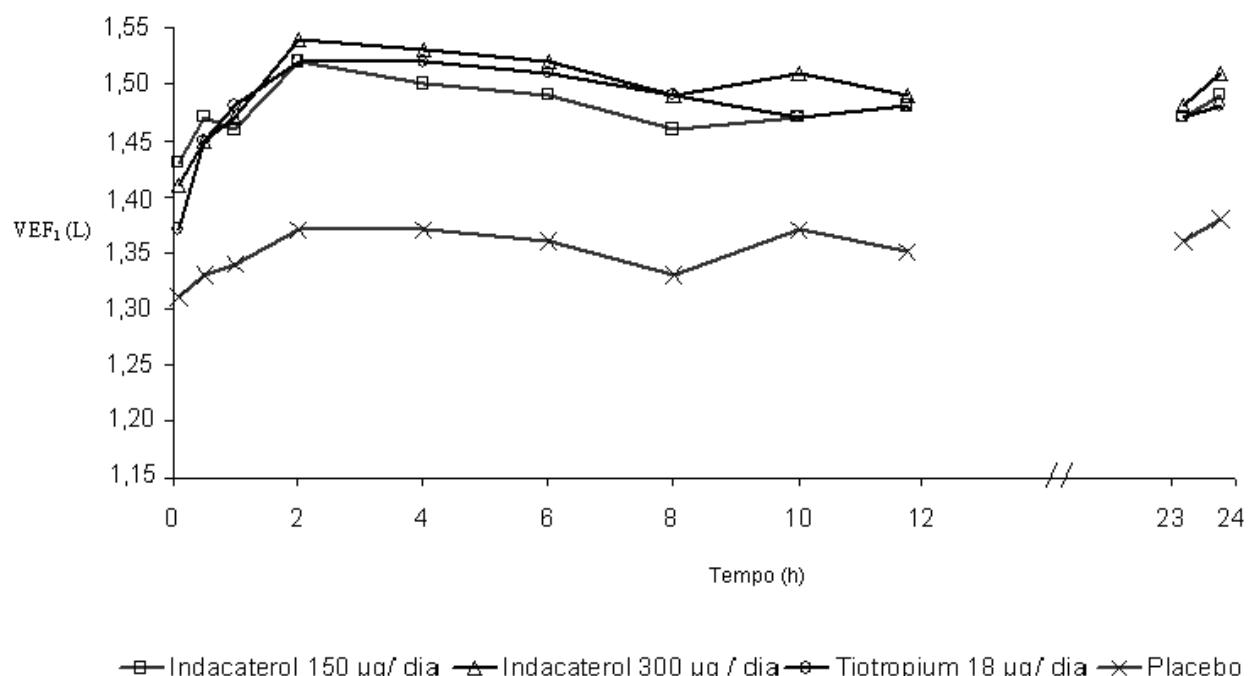
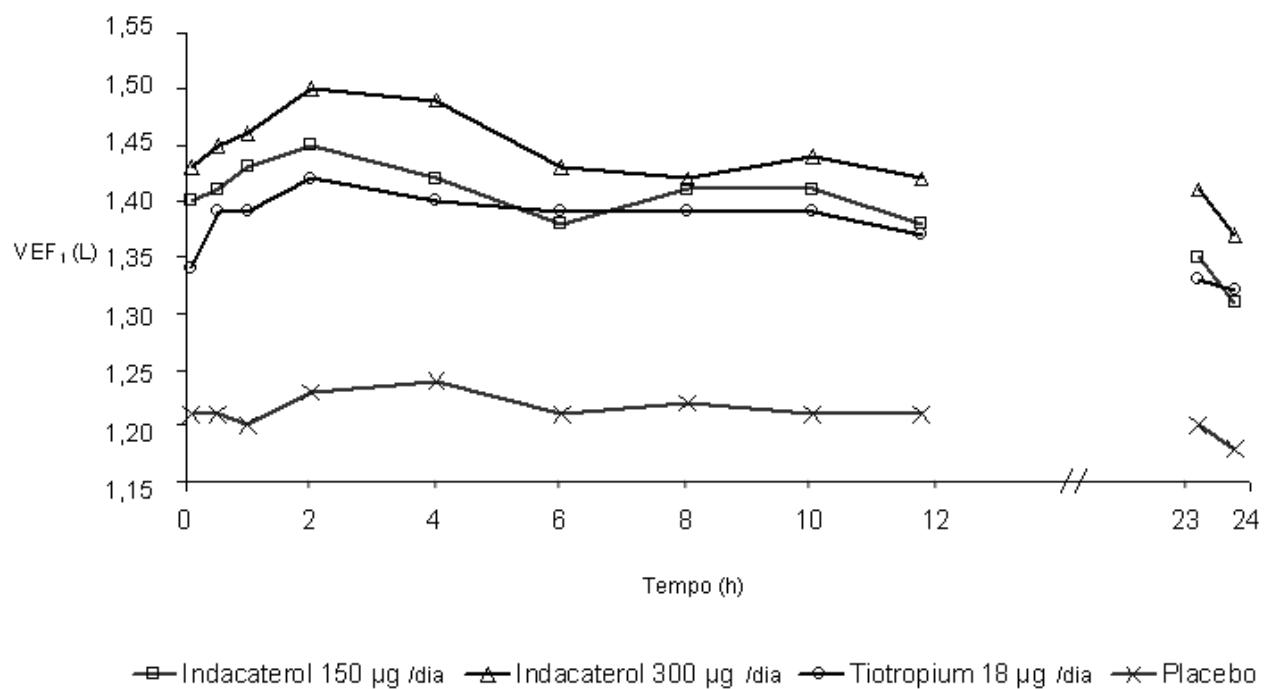


Figura 2 A menor média quadrática de VEF₁ sequenciada durante 12 horas no Dia 182 e de VEF₁ no nadir, no Dia 183 (subconjunto por intenção de tratamento com 12 horas de espirometria sequencial)



Em uma extensão de segurança deste estudo de 26 semanas, placebo-controlado em 414 pacientes, a eficácia não foi o primeiro ponto de avaliação, entretanto no segundo ponto de avaliação (Semana 52) de VEF₁ no nadir, o tratamento tanto com Onbrize™ 150 mcg como com 300 mcg uma vez ao dia resultou num valor de VEF₁ no nadir significativamente maior comparado ao placebo (0,17 L, p < 0,001 e 0,18 L, p < 0,001, respectivamente) [2 3].

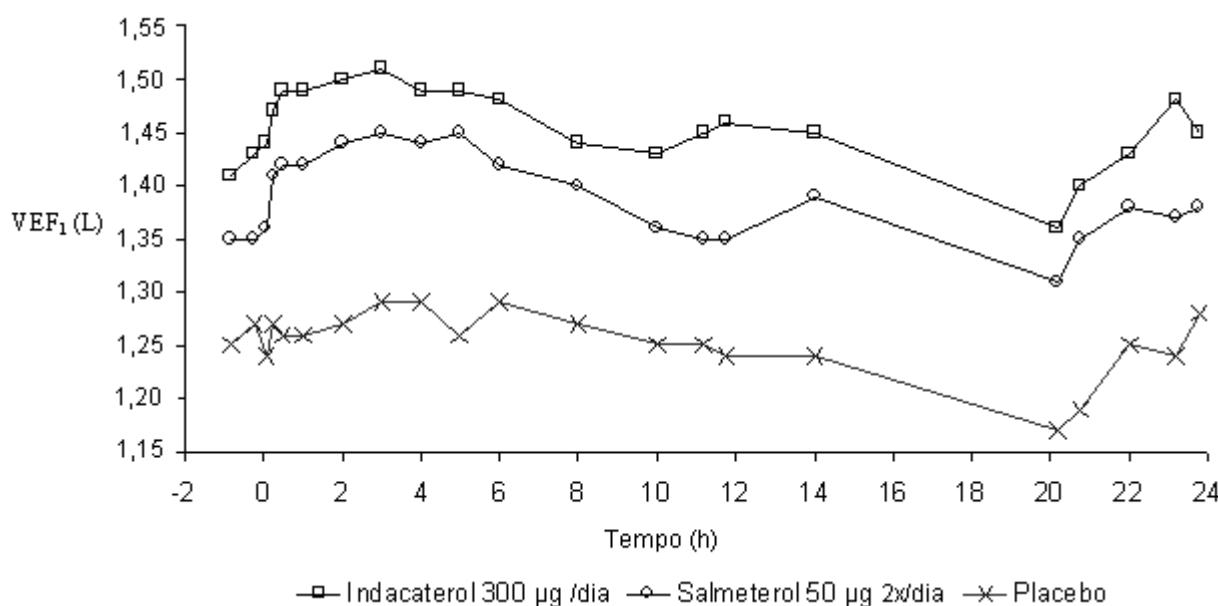
Os resultados de um estudo de 12 semanas, placebo-controlado com 416 pacientes que avaliou a dose de 150 mcg uma vez ao dia, foram similares aos resultados do estudo de 26 semanas para esta dose. A melhora média do pico de VEF₁, em relação ao nível basal, foi de 0,23 L após um dia de tratamento uma vez ao dia. No primeiro parâmetro de avaliação (Semana 12), o tratamento com Onbrize™ 150 mcg uma vez ao dia resultou em um valor de VEF₁ no nadir, significativamente maior quando comparado com placebo (0,13 L, p < 0,001) [10].

Em um estudo de 26 semanas, placebo e ativo-(salmeterol cego) controlado em 1.002 pacientes, os quais avaliaram Onbrize™ 150 mcg uma vez ao dia, a melhora média de VEF₁, em relação ao basal, nos 5 minutos foi 0,11 L com uma melhora no pico de 0,25 L em relação ao basal após a primeira dose (Dia 1). No primeiro ponto de avaliação (Semana 12), o tratamento com Onbrize™ 150 mcg uma vez ao dia mostrou um valor de VEF₁ no nadir significativamente maior comparado tanto ao placebo (0,17 L, p < 0,001) quanto ao salmeterol (0,06 L, p < 0,001) [2, 4].

Em um estudo de 52 semanas, controlado com placebo e ativo (formoterol), com 1.732 pacientes, que avaliou a dose de Onbrize™ 300 mcg uma vez ao dia e uma dose maior, a melhora média de VEF₁, em relação ao nível basal, em 5 minutos, foram 0,14 L com uma melhora no pico de 0,20 L em relação ao nível basal após a primeira dose (Dia 1). No primeiro parâmetro de avaliação (Semana 12), o tratamento com Onbrize™ 300 mcg uma vez ao dia resultou em um valor de VEF₁ no nadir, significativamente maior quando comparado ao placebo (0,17 L, p < 0,001) e ao formoterol (0,1L, p < 0,001). Esta melhora na função pulmonar foi mantida durante o tratamento de 52 semanas, sem nenhuma evidência de perda de eficácia durante este período. Onbrize™ foi superior ao formoterol em relação ao VEF₁ no nadir, em todas as avaliações [8].

Em um estudo cruzado de 2 semanas, controlado com placebo e ativo (salmeterol open-label), a espirometria por 24 horas foi avaliada em 68 pacientes [11]. Os valores espirométricos sequenciais durante 24 horas são demonstrados na Figura 3. Após 14 dias de tratamento uma vez ao dia, a melhora na função pulmonar quando comparada ao placebo foi mantida por 24 horas, além disso, o valor de VEF₁ no nadir foi significativa e estatisticamente maior quando comparado ao salmeterol (0,09 L, p = 0,011). Resultados similares da espirometria sequencial de 24 horas foram observados após 26 semanas em um subgrupo de pacientes (n=236) do estudo de 26 semanas [4]. Ambos os estudos embasam ainda a melhora de VEF₁ em relação ao placebo com a administração de Onbrize™ uma vez ao dia, e que a broncodilatação foi mantida durante o intervalo da dose de 24 horas, em comparação ao placebo [9, 11].

Figura 3 Perfil de 24h da menor média quadrática de VEF₁ (L) após 14 dias de tratamento (população por intenção de tratamento modificada)



Os seguintes resultados de impacto na qualidade de vida foram demonstrados nos estudos de longa duração de 12, 26 e 52 semanas de tratamento:

Onbrize™ melhorou significativamente a dispneia quando comparado com o nível basal nos estudo de 26 semanas (avaliado usando o Transitional Dyspnea Index, TDI) para a primeira avaliação (dia 29), e este foi mantido por todas as 26 semanas nos tratamento de 150 mcg e 300 mcg uma vez ao dia quando comparado com o placebo. Onbrize™ 300 mcg uma vez ao dia foi também estatisticamente superior ao tiotrópio open-label em todos os intervalos de tempo ($p \leq 0,01$). A proporção de pacientes que alcançaram a pontuação $\geq 1,0$ (correspondendo a uma diferença clinicamente importante) na pontuação focal de TDI foi significativamente maior no grupo de indacaterol em todos os 4 momentos de avaliação comparados ao grupo placebo ($p \leq 0,001$). Na semana 26, as proporções foram 62,4% e 70,8% com Onbrize™ 150 mcg uma vez ao dia e 300 mcg uma vez ao dia, respectivamente, comparados a 57,3% e 46,6% com tiotrópio e com placebo, respectivamente [9]. No estudo de 26 semanas, placebo e ativo-(salmeterol cego) controlado, Onbrize™ 150 mcg uma vez ao dia também melhorou significativamente a dispneia durante todo o período de tratamento da semana 26. A proporção de pacientes que atingiram um valor focal de TDI $\geq 1,0$ (correspondendo a uma diferença clinicamente importante) foi significativamente maior no grupo de indacaterol em todos os quatro pontos de avaliação (Dia 29, Dia 57, Dia 84 e Dia 182), do que no grupo placebo ($p \leq 0,005$) [2, 4].

Neste estudo, diferenças estatisticamente significativas entre o tratamento ativo e o placebo foram vistas para a mudança a partir do basal na média do número de puffs de medicação de resgate diários, dia e noite, em determinados intervalos de 4 semanas do período de 26 semanas de tratamento. Os pacientes tratados com Onbrize™ necessitaram numericamente de menos puffs de medicação de resgate diários, dia e noite, comparado com os pacientes tratados com salmeterol em determinados intervalos de 4 semanas, mas as diferenças entre os tratamentos ativos não foram significativas estatisticamente [8,10]. No estudo de 52 semanas, houve uma redução estatisticamente significativa no número de puffs de resgate com agonista beta₂-adrenérgicos de curta ação com Onbrize™ 300 mcg uma vez ao dia comparado ao formoterol e placebo (1,69; 1,35 e 0,02 menos puffs, respectivamente) [8]. Do mesmo modo, no estudo de 26 semanas, reduções no uso de medicamentos de resgate nos grupos Onbrize™ 150 mcg uma vez ao dia e 300 mcg uma vez ao dia foram estatisticamente significativas quando comparados ao tiotrópio open-label e placebo (1,45 e 1,56 comparados a 0,99 e 0,39 menos puffs, respectivamente) [9]. No estudo de 12 semanas (que não teve comparador ativo), um padrão similar foi observado com Onbrize™ 150 mcg uma vez ao dia [10].

Os pacientes tratados com Onbrize™ 150 mcg e 300 mcg uma vez ao dia tiveram, numericamente, menor risco de exacerbação da DPOC comparados ao grupo placebo em estudos de longa duração de 12, 26 e 52 semanas de tratamento [7]. Quando comparados ao placebo, o tempo até a primeira exacerbação da DPOC foi significativamente maior no estudo de 26 semanas sob tratamento com 150 mcg uma vez ao dia e no estudo de 52 semanas sob tratamento com 300 mcg uma vez ao dia ($p = 0,019$ e $p = 0,03$, respectivamente) [9, 8]. Análises conjuntas mostraram que os pacientes tratados com Onbrize™ 150 mcg e 300 mcg uma vez ao dia tiveram, estatisticamente, riscos menores de exacerbação da DPOC comparado ao placebo em ambas as amostragens populacionais de 6 meses e 12 meses. O tempo até a primeira exacerbação da DPOC, comparado ao placebo, foi significativamente maior na população de 6 meses sob o tratamento de doses de 150 mcg e 300 mcg uma vez ao dia ($p=0,005$ e $p=0,006$, respectivamente) e na população de 12 meses sob o tratamento de 300 mcg uma vez ao dia ($p=0,022$) [2]. Análises conjuntas de eficácia de 6 e 12 meses de tratamento demonstraram que a taxa de exacerbação de DPOC foi estatística e significativamente menor que a taxa do

placebo. Comparações de tratamento de 6 meses em relação ao placebo mostraram uma razão da taxa de 0,70 (95% de IC; p-value 0,014) e 0,74 (95% IC ; p-value 0,024) para Onbrize™ 150 mcg e 300 mcg, respectivamente e para 12 meses, a razão da taxa foi 0,78 (95% IC; p-value 0,034) para o tratamento com 300 mcg uma vez ao dia [2].

Onbrize™ também melhorou significativamente a saúde relacionada à qualidade de vida (medida pelo Questionário Respiratório de Saint George – SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire) em estudos de longa duração de 12, 26 e 52 semanas de tratamento [7]. Ambas as doses de 150 mcg e 300 mcg uma vez ao dia demonstraram uma redução média da pontuação total significativa no SGRQ (melhora), bem como em cada componente da pontuação, em comparação ao placebo: uma melhora comparada ao placebo, excedendo a diferença mínima clinicamente importante de 4 unidades, foi mostrada nas semanas 8 e 12 no estudo de 12 semanas [10] e no estudo de 52 semanas, foi demonstrada para o tratamento com 300 mcg uma vez ao dia nas semanas 8, 24, 44 e 52 [8]. No estudo de 26 semanas, os pacientes tratados com 150 mcg uma vez ao dia tiveram redução significativa da pontuação média total no SGRQ comparado ao tiotrópio ($p \leq 0,05$) [9] e no final da extensão deste estudo de segurança placebo-controlado de 26 semanas, a principal mudança na pontuação total no SGRQ foi uma redução (melhora) de 3,2 unidades para Onbrize™ 150 mcg versus placebo após 52 semanas de tratamento [3]. Em outro estudo de 26 semanas, o tratamento tanto com Onbrize™ 150 mcg quanto com salmeterol resultou em uma redução significativa da pontuação média total no SGRQ comparado com placebo com diferenças médias de 6,3 unidades ($p < 0,001$) e 4,2 unidades ($p < 0,001$), respectivamente, excedendo a diferença mínima clinicamente importante de 4 unidades após 12 semanas e, portanto, também foram clinicamente relevantes. Onbrize™ também alcançou superioridade estatística sobre o salmeterol em 2,1 unidades ($p = 0,033$) [2, 4].

O tratamento com Onbrize™ 150 mcg e 300 mcg uma vez ao dia durante 26 semanas melhorou significativamente a porcentagem de dias sem sintomas ($p < 0,02$) e a porcentagem de dias que os pacientes foram capazes de realizar suas atividades normais diárias quando comparado ao placebo ($p < 0,001$) [9].

Referências Bibliográficas

1. [Clinical Overview] Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, US. 09-Dec-2008. [1]
2. [Expert Statement] Expert statement to support Core Data Sheet version 1.1 Update of Section 7 (Adverse Drug Reactions) and Section 12 (Clinical Studies). Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 16-Dec-2009. [38]
3. [Study CQAB149B2335SE] A 26-week extension to a 26-week treatment, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, adaptive, seamless, parallel-group study to assess safety, tolerability and efficacy of two doses of indacaterol (150 and 300 µg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clinical Study Report CQAB149 B2335SE. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, US. 08-Jul-2009. [39]
4. [Study CQAB149B2336] A 26-week treatment, multi center, randomized, double blind, double dummy, placebo controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of indacaterol (150 µg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease, using salmeterol (50 µg b.i.d) as an active control. Clinical Study Report CQAB149 B2336. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 07-Jul-2009. [40]
5. [Clinical Overview] Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS)/Product Information – Update of Drug-Safety-Related Sections. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 20-Jan-2012. [41]
6. [Study CQAB149B2307] A phase III, randomized, double-blind, triple dummy, placebo-controlled, multi-center, 5-period, single dose, complete crossover study to determine the onset of action of indacaterol (150 µg and 300 µg) in patients with moderate to severe COPD using salbutamol (200 µg) and salmeterol/fluticasone (50/500 µg) as active controls. Clinical Study Report CQAB149 B2307. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 23-Oct-2008. [18]
7. [Summary of Clinical Efficacy] QAB149 (indacaterol maleate) – 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 13-Nov-2008. [2]
8. [Study CQAB149B2334] A 52-week treatment, multicenter, randomized, double-blind, double dummy, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of indacaterol (300 & 600 µg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease using formoterol (12 µg b.i.d.) as an active control. Clinical Study Report CQAB149 B2334. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 20-Oct-2008. [7]
9. [Study CQAB149B2335S] A 26-week treatment, multicenter, randomized, double-blind, double dummy, placebo-controlled adaptive, seamless, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of two doses of

indacaterol (selected from 75, 150, 300 & 600 µg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease using blinded formoterol (12 µg b.i.d) and open label tiotropium (18 µg o.d.) as active controls. Clinical Study Report CQAB149 B2335S. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 03-Nov-2008. [6]

10. [Study CQAB149B2346] A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of indacaterol (150 µg o.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clinical Study Report CQAB149 B2346. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 13-Oct-2008. [26]

11. [Study CQAB149B2340] A Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter, 3-period, 14-day crossover study to determine the 24-h lung function profile of indacaterol (300 µg o.d.) in patients with moderate-to-severe COPD, using open-label salmeterol (50 µg b.i.d.) as active control. Clinical Study Report CQAB149 B2340. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 14-Oct-2008. [27]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O indacaterol é um agonista beta₂-adrenérgico de “ultra” longa duração para administração uma vez ao dia. Os efeitos farmacológicos dos agonistas beta₂-adrenérgicos, incluindo indacaterol, são pelo menos em parte atribuídos ao estímulo da adenilciclase intracelular, a enzima que catalisa a conversão do trifosfato de adenosina (ATP) para 3, 5-monofosfato cíclico de adenosina (monofosfato cíclico). O aumento dos níveis de AMP cíclico causou o relaxamento do músculo liso brônquico. Os estudos in vitro mostraram que o indacaterol tem atividade agonista nos receptores beta₂ 24 vezes maior que nos receptores beta₁ e 20 vezes maior que nos receptores beta₃. Este perfil seletivo é similar ao do formoterol. Quando inalado, o indacaterol age localmente nos pulmões como um broncodilatador. O indacaterol é um agonista quase completo dos receptores humanos beta₂-adrenérgicos com potência nanomolar. Em brônquios humanos isolados, o indacaterol tem um rápido início de ação e de longa duração.

Embora os receptores beta₂-adrenérgicos sejam os predominantes no músculo liso brônquico e os receptores beta₁-adrenérgicos sejam os predominantes no coração humano, há também receptores beta₂-adrenérgicos no coração humano que correspondem de 10% a 50% do total dos receptores adrenérgicos. A função exata dos receptores beta₂-adrenérgicos no coração é desconhecida, mas sua presença aumenta a possibilidade de, até mesmo os agonistas beta₂-adrenérgicos altamente seletivos, apresentarem efeitos cardíacos.

Propriedades Farmacodinâmicas

- Efeitos farmacodinâmicos primários

Onbrize™ proporcionou melhoras significativas e consistentes na função pulmonar (conforme medido pelo volume expiratório forçado em um segundo, VEF₁) durante 24 horas em vários estudos clínicos farmacodinâmicos e de eficácia. Onbrize™ teve um rápido início de ação, dentro de 5 minutos após a inalação, comparável ao efeito do beta₂-agonista de ação rápida salbutamol, com efeito de pico ocorrendo entre 2 – 4 horas após a dose. Não houve evidência de taquifilia no efeito broncodilatador após doses repetidas por até 52 semanas. O efeito broncodilatador não dependeu do horário da dose inalada (pela manhã ou à noite).

Onbrize™ reduziu tanto a hiperinsuflação dinâmica quanto a estática em pacientes com DPOC moderada a grave. A capacidade inspiratória durante o exercício constante, submáximo aumentou em 317 mL comparada ao placebo após administração de 300 mcg uma vez ao dia durante 14 dias. Foi também demonstrado um aumento estatisticamente significativo na capacidade inspiratória no repouso, na resistência ao exercício e no VEF₁ bem como uma melhora significativa dos parâmetros de dispneia.

- Efeitos farmacodinâmicos secundários

O efeito adverso característico dos agonistas beta₂-adrenérgicos inalatórios decorrem da ativação dos receptores beta-adrenérgicos sistêmicos. Os mais comuns efeitos adversos incluem tremor músculo esquelético e câimbras, insônia, taquicardia, redução do potássio sérico e aumento da glicose plasmática.

- Efeitos na eletrofisiologia cardíaca

O efeito de Onbrize™ no intervalo QT foi avaliado em um estudo duplo-cego, placebo- e ativo (moxifloxacino)-controlado, após doses múltiplas de indacaterol 150 mcg, 300 mcg ou 600 mcg uma vez ao dia por duas semanas em 404 voluntários saudáveis. O método de Fridericia para a correção da frequência cardíaca foi empregado para derivar o intervalo QT corrigido (QTcF). O prolongamento máximo médio do intervalo de QTcF foi < 5 ms, e o limite superior do intervalo de confiança de 90% foi abaixo de 10 ms para todas as comparações de combinações de tempo versus placebo. Isso mostra que não há preocupações quanto ao potencial pró-arritmico relacionado ao prolongamento do intervalo QT nas doses terapêuticas recomendadas. Não houve evidência de relação entre a concentração e o delta QTc na faixa das doses avaliadas.

- Monitoramento de eletrocardiograma em pacientes com DPOC

O efeito de OnbrizeTM na frequência e no ritmo cardíaco foi avaliado usando um gravador ECG contínuo de 24 horas (monitoramento Holter) num subconjunto de 605 pacientes com DPOC de um estudo de Fase III de 26 semanas, duplo-cego, placebo-controlado (vide “Resultados de Eficácia”). O monitoramento Holter ocorreu uma vez no período basal e até 3 vezes durante o período de tratamento de 26 semanas (nas semanas 2, 12 e 26).

A comparação da frequência cardíaca média durante 24 horas não mostrou aumento em relação ao nível basal para ambas as doses avaliadas, 150 mcg uma vez ao dia e 300 mcg uma vez ao dia. A análise da frequência cardíaca por hora foi similar para ambas as doses quando comparada ao placebo e ao tiotrópio. O padrão da variação diurna durante 24 horas foi mantido e foi similar ao placebo.

Em relação ao placebo ou tiotrópio, não houve diferença na taxa de fibrilação atrial, no tempo gasto na fibrilação atrial e nem na frequência ventricular máxima da fibrilação atrial.

Não se observou durante as visitas, nenhum padrão claro nas taxas de ocorrência de batimentos cardíacos ectópicos únicos, duplos ou aumento da frequencia cardíaca.

Como o compilado dos dados das frequências dos batimentos ectópicos ventriculares pode ser difícil de interpretar, foram analisados critérios pró-arrítmicos específicos. Nesta análise, a ocorrência basal dos batimentos ectópicos ventriculares foi comparada à mudança em relação ao nível basal, determinando certos parâmetros para a mudança que descreve a resposta pró-arrítmica. O número de pacientes com resposta pró-arrítmica documentada foi muito similar dentre ambas as doses de indacaterol quando comparado ao placebo e ao tiotrópio.

Em resumo, não houve diferença clinicamente relevante no desenvolvimento de eventos arrítmicos nos pacientes que receberam o tratamento com indacaterol, comparados àqueles que receberam placebo ou tratamento com tiotrópio.

- Efeitos no potássio sérico e na glicose plasmática

Alterações no potássio sérico e na glicose plasmática foram avaliadas em um estudo de Fase III, duplo-cego, placebo-controlado (vide “Resultados de eficácia”). Uma hora após a dose na semana 12, alterações desprezíveis foram observadas no potássio sérico variando de 0,03 a 0,05 mmol/L e na glicose plasmática média variando de 0,25 a 0,31 mmol/L quando comparados com o placebo.

Farmacocinética

- Absorção

O tempo médio para alcançar as concentrações do pico sérico do indacaterol foi aproximadamente 15 minutos após inalação de doses únicas ou repetidas. A exposição sistêmica ao indacaterol aumentou com o aumento da dose (150 mcg a 600 mcg) de maneira proporcional à dose. A biodisponibilidade absoluta de indacaterol após uma inalação foi em média de 43 a 45%. A exposição sistêmica resulta de uma composição da absorção pulmonar e intestinal.

A concentração sérica de indacaterol aumentou com a administração de doses repetidas uma vez ao dia. O estado de equilíbrio foi atingido dentro de 12 a 15 dias. A razão do acúmulo médio de indacaterol, isto é, a ASC durante o intervalo de dose de 24 horas no Dia 14 ou Dia 15 comparado ao Dia 1, foi de 2,9 a 3,8 para as doses entre 75 mcg e 600 mcg inaladas uma vez ao dia.

- Distribuição

Após infusão intravenosa, o volume de distribuição (V_z) de indacaterol foi de 2,361 L a 2,557 L indicando uma distribuição extensa. In vitro, a ligação às proteínas do soro e do plasma humanos foi de 94,1 a 95,3% e 95,1 a 96,2%, respectivamente.

- Biotransformação/metabolismo

Após administração oral de indacaterol marcado radioativamente em um estudo ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) em humanos, o indacaterol inalterado foi o principal componente no soro, responsável por aproximadamente um terço da ASC total relacionado ao medicamento, durante 24 horas. Um derivado hidroxilado foi o metabólito mais proeminente no soro. Um O-glucoronídeo fenólico de indacaterol e o indacaterol hidroxilado foram os outros metabólitos proeminentes. Um diásteroisômero do derivado hidroxilado, um N-glucoronídeo de indacaterol e os produtos C- e N-dialquilados foram os outros metabólitos identificados.

As investigações in vitro indicaram que a UGT1A1 é a única isoforma da UGT que metabolizou o indacaterol para O-glucuronídeo fenólico. Os metabólitos oxidativos foram encontrados em incubações com os CYP1A1, CYP2D6 e CYP3A4 recombinantes. Concluiu-se que a CYP3A4 foi a isoenzima predominante responsável pela hidroxilação do indacaterol. As investigações in vitro indicaram também que o indacaterol é um substrato de baixa afinidade para a bomba de fluxo de P-gp.

- Eliminação

Nos estudos clínicos que incluíram coleta de urina, a quantidade de indacaterol inalterado excretada pela urina foi geralmente menor que 2% da dose. O clearance (depuração) renal de indacaterol foi, em média, entre 0,46 e 1,20 L/h. Quando comparado ao clearance (depuração) sérico de indacaterol de 18,8 a 23,3 L/h, é evidente que o clearance (depuração) renal tem um papel menor (aproximadamente 2 a 6% do clearance - depuração - sistêmico) na eliminação do indacaterol disponível sistemicamente.

Em um estudo humano ADME, no qual o indacaterol foi administrado oralmente, a via fecal de excreção foi dominante sobre a via urinária. O indacaterol foi excretado nas fezes humanas principalmente como fármaco inalterado (54% da dose) e, de uma forma menor, os metabólitos hidroxilados do indacaterol (23% da dose). A contabilização foi completa com ≥ 90% da dose recuperada nas excreções.

As concentrações séricas de indacaterol decaíram de uma maneira multifásica com uma meia-vida média terminal entre 45,5 a 126 horas. A meia-vida efetiva, calculada a partir da acumulação do indacaterol após doses repetidas foi de 40 a 56 horas, que são consistentes com o tempo do estado de equilíbrio observado aproximadamente de 12 a 15 dias.

População especial

Uma análise populacional do efeito da idade, sexo e peso na exposição sistêmica em pacientes com DPOC após inalação indicou que OnbrizeTM pode ser usado seguramente em todos os grupos de idade e de peso e independente do sexo. Não foi sugerida qualquer diferença entre subgrupos étnicos nesta população. Experiências de tratamento limitadas estão disponíveis na população negra.

A farmacocinética de indacaterol foi investigada em dois genótipos UGT1A1 diferentes – o genótipo [(TA)₆, (TA)₆] completamente funcional e o genótipo [(TA)₇, (TA)₇] de baixa atividade (síndrome de Gilbert genotípica). O estudo demonstrou que os estados de equilíbrio de ASC e C_{máx} do indacaterol foram 1,2 vezes maior no genótipo [(TA)₇, (TA)₇], indicando que a exposição sistêmica do indacaterol é afetado de forma insignificante apenas por esta variação do genótipo UGT1A1.

Os pacientes com disfunção hepática leve a moderada não apresentaram mudança relevante no C_{máx} ou ASC do indacaterol, bem como nenhuma diferença na ligação proteica entre os pacientes com disfunção hepática leve e moderada e seus controles saudáveis. Estudos em pacientes com disfunção hepática grave não foram realizados.

Devido à baixa contribuição da via urinária na eliminação corpórea total, não foi realizado um estudo em pacientes com deficiência renal.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Os dados pré-clínicos não revelaram risco especial para humanos baseado nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade na reprodução. Os efeitos do indacaterol observados nos estudos de toxicidade em cães ocorreram principalmente no sistema cardiovascular e foram constituídos por taquicardia, arritmias e lesões miocárdicas. Estes são efeitos farmacológicos conhecidos e poderiam ser explicados pelas propriedades beta₂-agonistas do indacaterol. Outros efeitos relevantes notados em estudos de toxicidade de dose repetida foram leve irritação do trato respiratório superior em ratos, compatível com rinite e alterações epiteliais da cavidade nasal e laringe. Todos estes achados foram observados apenas com exposições consideradas suficientemente superiores em relação à exposição máxima humana indicando pequena relevância para o uso clínico.

Os efeitos adversos em relação à fertilidade, gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, desenvolvimento pré e pós-natal só puderam ser demonstrados em doses 195 vezes maiores que a dose inalatória máxima recomendada diariamente de 300 mcg em humanos (em uma base de mg/m²). Esses efeitos, especificamente o aumento da incidência de uma variação esquelética, foram observados em coelhos. O indacaterol não foi teratogênico em ratos e coelhos após administração subcutânea. Os estudos de genotoxicidade não revelaram nenhum potencial mutagênico ou clastogênico. O potencial carcinogênico de indacaterol foi avaliado em um estudo de inalação de 2 anos em ratos e um estudo oral de 26 semanas em camundongos transgênicos. O tratamento vitalício de ratos resultou num aumento da incidência de leiomioma ovariano benigno e hiperplasia focal dos músculos lisos ovarianos em fêmeas, nas doses aproximadamente 68 vezes maiores que a dose máxima recomendada de 300 mcg uma vez ao dia para humanos (em uma base de mg/m²). Os aumentos em leiomiomas do trato genital de ratas foram similarmente demonstrados com outros medicamentos agonistas beta₂-adrenérgicos. Um estudo oral de 26 semanas (por sonda) em camundongos CB6F1/TgrasH2 hemizigóticos com indacaterol não mostrou nenhuma evidência de tumorigenicidade nas doses de aproximadamente 9.800 vezes maiores que a dose máxima recomendada de 300 mcg uma vez ao dia para humanos (em uma base de mg/m²).

Embora o indacaterol não tenha afetado a capacidade reprodutiva geral em um estudo de fertilidade com ratos, verificou-se uma diminuição do número de gravidezes na geração F1 em estudo de pré e pós-desenvolvimento em ratos, com uma exposição 14 vezes superior à de humanos tratados com OnbrizeTM.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao indacaterol ou a qualquer um dos excipientes.

OnbrizeTM é contraindicado para pacientes asmáticos.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Asma

OnbrizeTM não deve ser usado em casos de asma devido à ausência de dados com resultados de longa duração para esta indicação (vide “Contraindicações”).

Os agonistas beta₂-adrenérgicos de longa duração podem aumentar o risco de reações adversas graves relacionadas à asma, incluindo mortes relacionadas à asma, quando utilizados no tratamento da asma.

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade imediatas foram relatadas após a administração de OnbrizeTM. Se ocorrerem sinais que sugerem reações alérgicas (em particular, dificuldade para respirar ou engolir, inchaço da língua, lábios ou face, urticária, erupção cutânea) OnbrizeTM deve ser descontinuado imediatamente e terapia alternativa deve ser instituída.

Broncoespasmo paradoxal

Assim como com outras terapias inalatórias, a administração de OnbrizeTM pode resultar em broncoespasmo paradoxal que pode ocasionar risco à vida. Se ocorrer broncoespasmo paradoxal, OnbrizeTM deve ser descontinuado imediatamente e um tratamento alternativo deve ser instituído.

Deterioração da doença

OnbrizeTM não é indicado para o tratamento inicial de episódios agudos de broncoespasmo, por exemplo, como uma terapia de resgate. No caso de deterioração da DPOC durante o tratamento com OnbrizeTM, deve-se considerar uma reavaliação do paciente e o regime de tratamento da DPOC deve ser combinado. Um aumento na dose diária de OnbrizeTM maior que a dose máxima não é apropriado.

Efeitos sistêmicos

Nenhum efeito clinicamente relevante no sistema cardiovascular é geralmente visto após a administração de OnbrizeTM nas doses recomendadas, assim como outros agonistas beta₂-adrenérgicos, indacaterol deve ser utilizado com precaução em pacientes com distúrbios cardiovasculares (doença coronariana arterial, infarto agudo do miocárdio, arritmia cardíaca, hipertensão), em pacientes com distúrbios convulsivos ou tireotoxicose e em pacientes que têm resposta exacerbada aos agonistas beta₂-adrenérgicos.

Assim como outros medicamentos inalatórios beta₂-adrenérgicos, OnbrizeTM não deve ser usado com mais frequência ou em doses maiores que as recomendadas.

OnbrizeTM não deve ser usado em conjunto com outros agonistas beta₂-adrenérgicos de longa duração ou medicamentos que os contêm.

Efeitos cardiovasculares

Como outros agonistas beta₂-adrenérgicos, indacaterol pode produzir um efeito cardiovascular clinicamente significativo em alguns pacientes medido pelo aumento da pulsação, da pressão sanguínea e/ou sintomas. Caso esses efeitos ocorram, pode ser necessário que o medicamento seja descontinuado. Adicionalmente, foi relatado que os agonistas beta-adrenérgicos produzem alterações no ECG, como achatamento da onda T, prolongamento do intervalo QT e depressão do segmento ST, embora a significância clínica desses achados seja desconhecida.

Efeitos clinicamente relevantes no prolongamento do intervalo QTc não foram observados em estudos clínicos de OnbrizeTM em doses terapêuticas recomendadas (vide “Resultados de eficácia”).

Hipocalemia

Os agonistas beta₂-adrenérgicos podem produzir hipocalemia significativa em alguns pacientes, o que pode produzir efeitos adversos cardiovasculares. A diminuição do potássio sérico é geralmente transitória, não sendo necessária a suplementação. Em pacientes com DPOC grave, a hipocalemia pode ser potencializada por hipóxia ou tratamento concomitante (vide “Interações medicamentosas”) que podem aumentar a susceptibilidade de arritmias cardíacas.

Hiperglicemia

A inalação de altas doses de agonistas beta₂-adrenérgicos podem produzir aumentos na glicose plasmática. Ao iniciar o tratamento com OnbrizeTM, a glicose plasmática deve ser monitorada mais de perto em pacientes diabéticos. Durante estudos clínicos, alterações clinicamente notáveis na glicose sanguínea foram geralmente 1-2% mais frequentes no grupo de OnbrizeTM nas doses recomendadas do que no placebo. OnbrizeTM não foi investigado em pacientes com diabetes mellitus não controlado.

Gravidez e lactação

- Gravidez

Nenhum dado clínico de exposição em pacientes grávidas com DPOC está disponível. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva associada a um aumento da incidência de uma variação esquelética em coelhos (vide “Dados de Segurança Pré-clínicos”). O potencial de risco para humanos é desconhecido. Como não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, o indacaterol só deve ser utilizado durante a gravidez se os benefícios esperados justificarem o risco potencial ao feto.

Embora o indacaterol não tenha afetado a capacidade reprodutiva geral em um estudo de fertilidade com ratos, verificou-se uma diminuição do número de gravidezes na geração F1 em estudo de pré e pós-desenvolvimento em ratos, com uma exposição 14 vezes superior à de humanos tratados com OnbrizeTM.

Este medicamento pertence à categoria C de risco na gravidez, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

- Gestação e parto

Como outros agonistas beta₂-adrenérgicos, OnbrizeTM pode inibir o trabalho de parto devido ao efeito relaxante do músculo liso uterino.

- Lactação

Não se sabe se o indacaterol passa para o leite humano. A substância foi detectada no leite de ratas lactantes. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano, assim como outros medicamentos beta₂-adrenérgicos inalatórios, o uso de OnbrizeTM em mulheres lactantes deve ser apenas considerado se o benefício esperado para a mulher for maior que qualquer possível risco ao bebê.

- Fertilidade

Estudos de reprodução ou outros dados em animais não revelaram problema ou potencial problema em relação à fertilidade tanto em homens como em mulheres.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos, com disfunção hepática leve e moderada ou disfunção renal.

Nenhum dado está disponível para pacientes com disfunção hepática grave (vide “Características Farmacológicas”).

OnbrizeTM não deve ser utilizado por pacientes abaixo de 18 anos de idade.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

OnbrizeTM não tem influência, ou tem influência desprezível, sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos que conhecidamente prolongam o intervalo QT_c

OnbrizeTM, como outros agonistas beta₂-adrenérgicos, deve ser administrado com precaução para pacientes que estão sendo tratados com inibidores de monoamino oxidase, antidepressivos tricíclicos ou medicamentos que sabidamente prolongam o intervalo QT, pois qualquer efeito desses medicamentos no intervalo QT pode ser potencializado. Os medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT podem aumentar o risco de arritmia ventricular (vide “Advertências e precauções”).

Agentes simpatomiméticos

A administração concomitante de agentes simpatomiméticos (isolados ou como parte de uma terapia combinada) pode potencializar os efeitos adversos de OnbrizeTM (vide “Advertências e precauções”).

Hipocalemia

Tratamento concomitante com derivados de metilxantinas, esteroides ou diuréticos não-poupadores de potássio podem potencializar o possível efeito de hipocalemia dos agonistas beta₂-adrenérgicos (vide “Advertências e precauções”).

Bloqueadores beta-adrenérgicos

Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem enfraquecer ou antagonizar o efeito dos agonistas beta₂-adrenérgicos. Portanto, Onbrize™ não deve ser administrado junto com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo colírios) a menos que haja razões fortes para seu uso. Quando necessário, os bloqueadores beta-adrenérgicos cardiosseletivos devem ser os de preferência, embora devam ser administrados com precaução.

Interação medicamentosa metabólica e baseada em transportadores

A inibição dos principais mecanismos de clearance (depuração) do indacaterol, CYP3A4 e P-gp, não tem impacto na segurança das doses terapêuticas de Onbrize™. Estudos de interação medicamentosa foram realizados utilizando inibidores potentes e específicos de CYP3A4 e P-gp (por ex., cetoconazol, eritromicina, verapamil e ritonavir). O verapamil foi usado como o inibidor prototípico de P-gp e resultou no aumento de ASC de 1,4 a 2 vezes e aumento de 1,5 vezes em C_{máx}. A coadministração de eritromicina com Onbrize™ resultou em um aumento de ASC de 1,4 a 1,6 vezes e 1,2 vezes para C_{máx}. A inibição combinada de P-gp e CYP3A4 pelo inibidor duplo muito forte cetoconazol, causou um aumento de 2 e 1,4 vezes em ASC e C_{máx}, respectivamente. O tratamento concomitante com ritonavir, outro inibidor duplo da CYP3A4 e P-gp, resultou em um aumento de 1,6 a 1,8 na ASC e a C_{máx} não foi afetada. Tomados juntos, os dados sugerem que o clearance (depuração) sistêmico é influenciado pela modulação das atividades de P-gp e CYP3A4 e que o aumento de 2 vezes em ASC causado pelo inibidor duplo muito forte cetoconazol, reflete o impacto da inibição máxima combinada. A magnitude do aumento da exposição devido às interações medicamentosas não levanta nenhuma preocupação de segurança dada a experiência de segurança do tratamento com Onbrize™ em estudos clínicos de até um ano em doses de 2 a 4 vezes maiores que as doses terapêuticas recomendadas.

Onbrize™ não causou interações medicamentosas com comedicação. As investigações in vitro indicaram que o indacaterol tem potencial negligenciável de causar interações metabólicas com medicamentos nos níveis de exposição sistêmica alcançados em prática clínica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e proteger da umidade. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos

Onbrize™ 150 mcg – código do produto (IDL 150) e logo da empresa impressos em preto sobre a cápsula transparente e incolor.

Onbrize™ 300 mcg – código do produto (IDL 300) e logo da empresa impressos em azul sob a cápsula transparente e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**Modo de usar**

As cápsulas de Onbrize™ devem ser administradas apenas por via inalatória oral e apenas usando o inalador Onbrize™.

As cápsulas de Onbrize™ não devem ser engolidas.

Onbrize™ deve ser administrado no mesmo horário todos os dias. Se uma dose for esquecida, a próxima dose deve ser tomada no dia seguinte no horário usual.

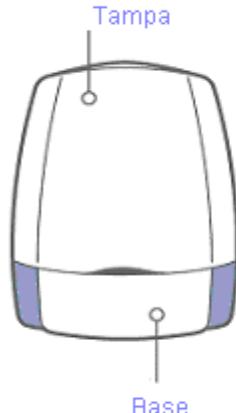
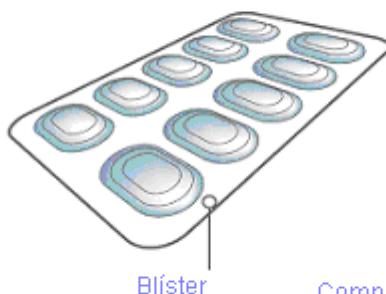
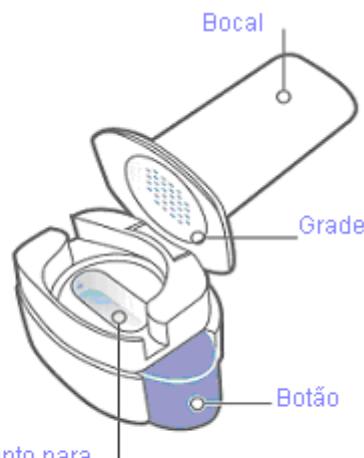
As cápsulas devem ser armazenadas no blíster, e apenas removidas IMEDIATAMENTE ANTES DO USO.

Os pacientes devem ser instruídos em como administrar o medicamento corretamente. Os pacientes que não apresentarem melhora na respiração, devem ser questionados se estão engolindo o medicamento ao invés de inalando.

A DPOC é uma doença crônica e por isso Onbrize™ deve ser usado **todos os dias** e não apenas quando apresentar problemas de respiração ou outros sintomas da DPOC.

Instruções para utilizar o inalador do Onbrize™

Leia atentamente e siga estas instruções abaixo para usar e cuidar do seu inalador. Vide também o item “**Como inalar Onbrize™?**”. Se tiver alguma dúvida, converse com seu médico.

Sua embalagem de OnbrizeTM:**Inhalador****Cartela de Blister****Base do Inhalador**

Cada embalagem de OnbrizeTM contém:

- um inhalador
- blíster contendo as cápsulas de OnbrizeTM para serem usadas com o inhalador

Não engolir as cápsulas de OnbrizeTM:

O inhalador do OnbrizeTM permite que você inale o medicamento contido nas cápsulas.

Use apenas o inhalador fornecido nesta embalagem:

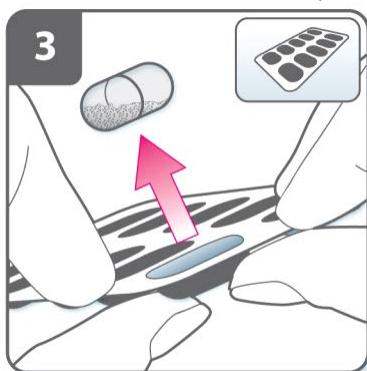
Não use as cápsulas de OnbrizeTM com nenhum outro inhalador, e não use o inhalador para outros medicamentos em cápsulas.

Como utilizar o seu inhalador**1) Retire a tampa****2) Abra o inhalador**

Segure a base do inhalador firmemente e incline o bocal para abrir o inhalador.

**3) Prepare a cápsula**

Imediatamente antes do uso, com as mãos secas, remova uma cápsula do blíster.

**4) Insira a cápsula**

Coloque a cápsula dentro do compartimento para cápsulas.

Nunca coloque uma cápsula diretamente dentro do bocal.

**5) Feche o inalador**

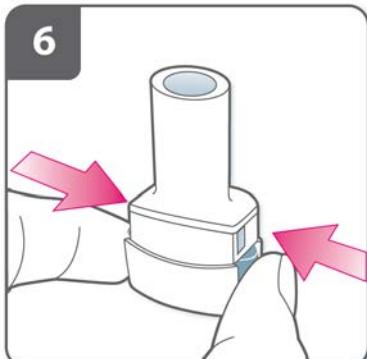
Feche completamente o inalador. Você deve ouvir um “click” quando estiver completamente fechado.

**6) Perfure a cápsula**

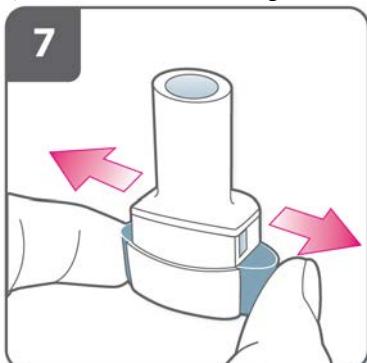
Segure o inalador para cima, com o bocal apontado para cima.

Aperte ambos os botões completamente uma única vez. Você deve ouvir um “click” quando a cápsula estiver sendo perfurada.

Não aperte os botões de perfuração mais de uma vez.



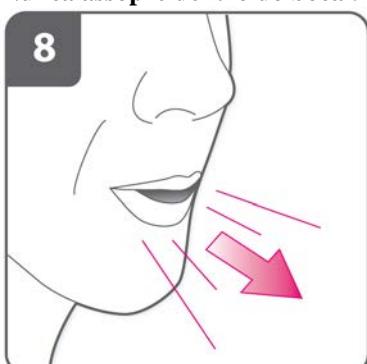
7) Libere os botões completamente



8) Expire

Antes de colocar o bocal em sua boca, expire completamente.

Nunca assopre dentro do bocal.



9) Inale o medicamento

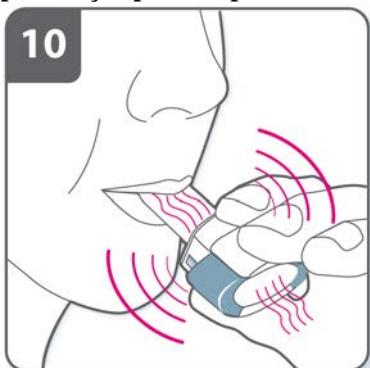
Antes de inspirar, coloque o bocal em sua boca e feche seus lábios firmemente em volta do bocal. Segure o inalador com os botões virados para esquerda e direita (não para cima e para baixo).

Inspire rapidamente, mas constantemente, o mais profundo que puder. **Não aperte os botões de perfuração.**

**10) Observação**

Enquanto você inspira pelo inalador, a cápsula gira no compartimento e você deve ouvir um som de vibração. Você sentirá um sabor doce enquanto o medicamento segue para o seu pulmão.

Se você não ouvir o som de vibração, a cápsula pode estar presa dentro do compartimento. Se isso ocorrer, abra o inalador e cuidadosamente desprenda a cápsula batendo levemente na base do aparelho. **Não aperte os botões de perfuração para desprender a cápsula.** Repita as etapas 8 e 9 se necessário.

**11) Segure a respiração**

Continue segurando a sua respiração por pelo menos 5-10 segundos ou pelo maior tempo que você confortavelmente conseguir enquanto remove o inalador da sua boca. Então, expire.

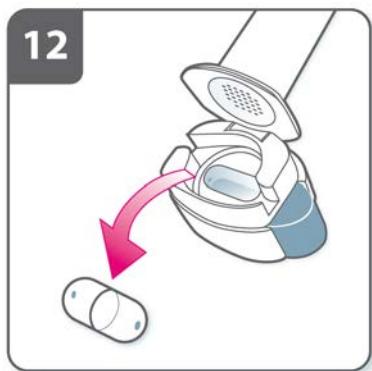
Abra o inalador para ver se ficou algum pó na cápsula. Se houver resíduo de pó na cápsula, feche o inalador e repita as etapas de 8 a 11. A maioria das pessoas é capaz de esvaziar a cápsula com uma ou duas inalações.

Algumas pessoas ocasionalmente tossem logo após a inalação do medicamento. Se você tossir não se preocupe, pois se a cápsula estiver vazia, você recebeu a dose completa.

**12) Remova a cápsula**

Após você ter terminado de tomar sua dose diária de Onbrize™, abra o bocal novamente, remova a cápsula vazia batendo levemente e descarte-a. Feche o inalador e recoloque a tampa.

Não armazene as cápsulas de Onbrize™ no inalador.



LEMBRE-SE:

- Não engula as cápsulas de Onbrize™
- Use apenas o inalador do Onbrize™ que acompanha esta embalagem
- As cápsulas de Onbrize™ devem sempre ser mantidas no blíster, e apenas removidas imediatamente antes do uso
- Nunca coloque uma cápsula de Onbrize™ diretamente no bocal do inalador
- Não aperte os botões de perfuração mais de uma vez
- Nunca assopre dentro do bocal do inalador
- Sempre desarme os botões apertados antes da inalação
- Nunca lave o inalador com água. Mantenha-o seco. Vide abaixo “Como limpar seu inalador”
- Nunca adquira o inalador de Onbrize™ separadamente
- Sempre use o inalador novo que acompanha a sua embalagem nova do medicamento Onbrize™
- Não armazene as cápsulas no inalador
- Sempre mantenha o inalador e as cápsulas de Onbrize™ em lugar seco

Informações adicionais

Ocasionalmente, pedaços muito pequenos da cápsula podem passar pela grade e entrar na sua boca. Se acontecer, você pode sentir estes pedaços em sua língua. Não é prejudicial se estes pedaços são engolidos ou inalados. As chances de a cápsula despedaçar serão aumentadas se a cápsula é perfurada mais de uma vez (etapa 6).

Como limpar seu inalador

Limpe seu inalador uma vez por semana. Limpe o bocal dentro e fora com um pano sem fibras, limpo e seco para remover qualquer resíduo de pó. Nunca lave seu inalador com água. Mantenha-o sempre seco.

Posologia

- Adultos

A dose recomendada de Onbrize™ é uma inalação uma vez ao dia do conteúdo de uma cápsula de Onbrize™ 150 mcg usando o inalador. A dose deve ser aumentada apenas sob orientação médica.

A inalação do conteúdo, uma vez ao dia, de uma cápsula de Onbrize™ 300 mcg usando o inalador trouxe benefícios clínicos adicionais para alguns pacientes, por exemplo com relação à falta de ar, particularmente para pacientes com DPOC grave. A dose máxima é 300 mcg uma vez ao dia.

- População especial

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos, com disfunção hepática leve e moderada ou disfunção renal. Não há dado disponível para pacientes com disfunção hepática grave (vide “Características farmacológicas”). Onbrize™ não deve ser utilizado por pacientes abaixo de 18 anos de idade.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As experiências de segurança com Onbrize™ contemplam a exposição de até um ano com doses de 2 a 4 vezes maiores que as doses terapêuticas recomendadas.

As reações adversas mais comuns ao medicamento nas doses recomendadas foram nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, tosse, dor de cabeça e espasmos musculares. Estes foram, na grande maioria, de intensidade leve ou moderada e tornaram-se menos frequentes quando o tratamento foi continuado.

Nas doses recomendadas, o perfil de reação adversa de Onbrize™ em pacientes com DPOC demonstrou efeitos sistêmicos de estimulação por beta₂-adrenérgicos clinicamente insignificantes. As alterações da média de frequência cardíaca foram menores que um batimento por minuto e a taquicardia não foi frequente e foi reportado numa frequência similar a do tratamento com placebo. Prolongamentos relevantes do intervalo QTcF não foram detectáveis em comparação ao placebo. A frequência dos intervalos QTcF notáveis [por ex., > 450 ms (homens) e > 470 ms (mulheres)] e relatos de hipocalemia foram similares ao placebo. A média das alterações máximas na glicose sanguínea foi similar no grupo Onbrize™ e placebo.

Descrição da população

O programa de desenvolvimento clínico fase III de Onbrize™ foi constituído de 16 estudos principais e envolveu mais de 9.000 pacientes com diagnóstico clínico de DPOC de moderada a grave. Dados de segurança de 11 estudos com duração de tratamento de 12 semanas ou mais foram coletados de 4.764 pacientes expostos ao indacaterol até 600 mcg uma vez ao dia, dos quais 2.611 estavam em tratamento com 150 mcg uma vez ao dia e 1.157 em tratamento com 300 mcg uma vez ao dia. Aproximadamente 41% dos pacientes tinham DPOC grave. A idade média dos pacientes foi de 64 anos, com 48% dos pacientes com 65 anos ou mais; a maioria (80%) era caucasiano.

Resumo tabulado das reações adversas de estudos clínicos

As reações adversas da Tabela 1 são do banco de dados agrupado de segurança em DPOC, e estão listadas de acordo com a classe de sistema-órgão do MedDRA e distribuídas em ordem decrescente de frequência para indacaterol 150 mcg uma vez ao dia. Dentro de cada classe, as reações adversas foram listadas por frequência, sendo primeiro a reação mais frequente. Além disso, é dada também, para cada reação adversa, a categoria de frequência correspondente usando a seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100, < 1/10$); incomum ($\geq 1/1,000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$); muito raro ($< 1/10,000$), incluindo relatos isolados.

Tabela 1 Reações adversas ao medicamento do banco de dados de segurança em DPOC agrupados

Reações Adversas ao medicamento	Indacaterol 150 µg/dia N = 2.611 N (%)	Indacaterol 300 µg/dia N = 1.157 N (%)	Placebo N = 2.012 N (%)	Categoria da frequência
Infecções e Infestações				
- Nasofaringite	167 (6,4)	165 (14,3)	169 (8,4)	Muito Comum
- Infecção do trato respiratório superior	175 (6,7)	164 (14,2)	206 (10,2)	Muito Comum
- Sinusite	52 (2,0)	37 (3,2)	42 (2,1)	Comum
Distúrbios do sistema imunológico				
- Hipersensibilidade ¹	11 (0,4)	4 (0,4)	7 (0,4)	Incomum
Distúrbios do metabolismo e nutricionais				
- Diabetes e hiperglicemia*	18 (0,7)	19 (1,6)	18 (0,9)	Comum
Distúrbios do sistema nervoso				
- Dor de cabeça	93 (3,6)	43 (3,7)	61 (3,0)	Comum
- Tontura	37 (1,4)	29 (2,5)	40 (2,0)	Comum
- Parestesia	9 (0,3)	3 (0,3)	3 (0,2)	Incomum
Distúrbios cardíacos				
- Doença cardíaca isquêmica*	22 (0,8)	19 (1,6)	8 (0,4)	Comum
- Palpitações	13 (0,5)	14 (1,2)	23 (1,1)	Comum
- Fibrilação atrial	12 (0,5)	8 (0,7)	11 (0,5)	Incomum
- Taquicardia	5 (0,2)	7 (0,6)	8 (0,4)	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
- Tosse	129 (4,9)	95 (8,2)	104 (5,2)	Comum
- Dor orofaríngea, incluindo irritação da garganta	50 (1,9)	37 (3,2)	33 (1,6)	Comum
- Rinorreia	40 (1,5)	37 (3,2)	22 (1,1)	Comum
- Broncoespasmo paradoxal	5 (0,2)	8 (0,7)	13 (0,7)	Incomum
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos				

- Prurido/Rash	22 (0,8)	17 (1,5)	19 (0,9)	Comum
Distúrbio do tecido musculoesquelético e conjuntivo				
- Espasmo muscular	46 (1,8)	40 (3,5)	21 (1,0)	Comum
- Dor musculoesquelética	16 (0,6)	26 (2,3)	23 (1,1)	Comum
- Mialgia	23 (0,9)	8 (0,7)	12 (0,6)	Incomum
Distúrbios gerais e condição do local de administração				
- Dor peitoral	33 (1,3)	19 (1,6)	24 (1,2)	Comum
- Edema periférico	28 (1,1)	16 (1,4)	13 (0,7)	Comum

Reações adversas selecionadas baseadas no banco de dados de segurança em DPOC agrupados; frequências baseadas na porcentagem de pacientes com a respectiva reação adversa na população de segurança de DPOC; categoria de frequência baseado nas doses de 150 mcg e 300 mcg, aquela que teve a maior taxa. ¹Relatos de hipersensibilidade foram recebidos da experiência pós-comercialização em associação com o uso de OnbrizeTM. Uma vez que foram relatados espontaneamente por uma população de tamanho incerto, não é sempre possível estimar confiavelmente a frequência ou estabelecer a relação causal com a exposição ao medicamento. Portanto, a frequência foi calculada a partir da experiência dos estudos clínicos. Os termos marcados com * são termos de consulta padrão do MedDRA.

Em uma dose maior não recomendada, por ex. 600 mcg uma vez ao dia, o perfil de segurança de OnbrizeTM foi no geral similar às doses recomendadas. As reações adversas adicionais ao medicamento foram tremor, nasofaringite, espasmo muscular, dor de cabeça e edema periférico ocorreram mais frequentemente do que nas doses recomendadas.

Reações adversas ao medicamento selecionadas

Em estudos de fase III, os profissionais de saúde observaram durante visita clínica, que em média 17% a 20% dos pacientes tiveram uma tosse esporádica que ocorreu geralmente dentro de 15 segundos após a inalação, durando usualmente 5 segundos. Esta tosse apresentada após a inalação foi geralmente bem tolerada e não levou nenhum paciente a descontinuar o estudo nas doses recomendadas (tosse é um sintoma da DPOC e apenas 8,2% dos pacientes relataram tosse como um evento adverso). Não há evidências de que a tosse apresentada após inalação esteja associada ao broncoespasmo, exacerbações, deterioração da doença ou perda de eficácia.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em pacientes com DPOC, doses únicas de 10 vezes mais que a dose terapêutica máxima recomendada foram associadas a aumento moderado da pulsação, aumento da pressão sanguínea sistólica e do intervalo QT_c.

Uma superdose de indacaterol pode levar a efeitos exacerbados típicos dos estimulantes beta₂-adrenérgicos, por ex., taquicardia, tremor, palpitações, dor de cabeça, náusea, vômito, tontura, arritmia ventricular, acidose metabólica, hipocalemia e hiperglicemias.

O tratamento sintomático e de suporte é indicado. Em casos sérios, os pacientes devem ser hospitalizados. O uso de beta-bloqueadores cardiosseletivos pode ser considerado, mas apenas sob supervisão médica e com precaução extrema uma vez que o uso do bloqueador beta-adrenérgico pode provocar broncoespasmo.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0068.1073

Farm. Resp.: Flávia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150

Importado por: Novartis Biociências S.A.
Av. Professor Vicente Rao, 90
São Paulo – SP



CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça

Embalado por: Novartis Farmacéutica S.A., Barberà Del Vallès, Espanha

TM = Marca depositada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



2013-PSB/GLC-0645-s

CDS 30.09.13

VPS10

Histórico de alteração para a bula									
Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/04/2013	0279820134	Medicamento Novo – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Versões VP4 / VPS5	150 mcg x 10 cápsulas + 1 inalador 150 mcg x 30 cápsulas + 1 inalador 300 mcg x 10 cápsulas + 1 inalador 300 mcg x 30 cápsulas + 1 inalador
29/10/2013	0909328131	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Advertências e Precauções, subitem Asma; Reações Adversas; Posologia e Modo de usar.	Versões VP5 / VPS6	150 mcg x 10 cápsulas + 1 inalador 150 mcg x 30 cápsulas + 1 inalador 300 mcg x 10 cápsulas + 1 inalador 300 mcg x 30 cápsulas + 1 inalador
16/01/2014	0036926148	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/12/2013	1072836138	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de local de embalagem primária	17/12/2013	Inclusão de Local de Embalagem Primária: Embalado por: Novartis Farmacéutica S.A., Barberà Del Vallès, Espanha.	Versões VP6 / VPS7	151 mcg x 10 cápsulas + 1 inalador 150 mcg x 30 cápsulas + 1 inalador 300 mcg x 10 cápsulas + 1 inalador 300 mcg x 30 cápsulas + 1 inalador
16/01/2014	0111614142	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Alteração do Responsável Técnico de "Virginia Silva Geraldi CRF-SP 15.779" para "Flavia Regina Pegorer CRF-SP 18.150"	Versões VP8 / VPS8	151 mcg x 10 cápsulas + 1 inalador 150 mcg x 30 cápsulas + 1 inalador 300 mcg x 10 cápsulas + 1 inalador 300 mcg x 30 cápsulas + 1 inalador
12/03/2014	0179858148	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/13	N/A	N/A	N/A	N/A	Correção do Responsável Técnico de "Flavia Ragina Pegorer CRF-SP 18.150" para "Flavia Regina Pegorer CRF-SP 18.150"	Versões VP9 / VPS9	152 mcg x 10 cápsulas + 1 inalador 150 mcg x 30 cápsulas + 1 inalador 300 mcg x 10 cápsulas + 1 inalador 300 mcg x 30 cápsulas + 1 inalador
28/11/2014	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/14	19/12/2013	1080473131	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	13/10/2014	Inclusão das apresentações comerciais contendo 90 cápsulas com pó para inalação	Versões VP10 / VPS10	153 mcg x 10 cápsulas + 1 inalador 150 mcg x 30 cápsulas + 1 inalador 150 mcg x 90 cápsulas + 1 inalador 300 mcg x 10 cápsulas + 1 inalador 300 mcg x 30 cápsulas + 1 inalador 300 mcg x 90 cápsulas + 1 inalador