

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Poupox 85 microgramos/43 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 143 microgramos de maleato de indacaterol, equivalente a 110 microgramos de indacaterol, y 63 microgramos de bromuro de glicopirronio, equivalente a 50 microgramos de glicopirronio.

Cada dosis administrada (la dosis que libera la boquilla del inhalador) contiene 110 microgramos de maleato de indacaterol, equivalente a 85 microgramos de indacaterol, y 54 microgramos de bromuro de glicopirronio, equivalente a 43 microgramos de glicopirronio.

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula contiene 23,5 mg de lactosa (en forma de monohidrato). Para consultar la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

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

Cápsulas de color amarillo transparente, que contienen polvo blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Poupox está indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada consiste en la inhalación del contenido de una cápsula una vez al día utilizando el inhalador de Poupox.

Se recomienda que este medicamento se administre a la misma hora cada 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

Este medicamento puede utilizarse a la dosis recomendada en pacientes de edad avanzada (75 años o más).

Insuficiencia renal

Este medicamento puede utilizarse a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal que requieren diálisis, debe utilizarse únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo potencial (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Este medicamento se puede utilizar a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se dispone de datos sobre el uso de Poupox en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No hay datos relevantes sobre el uso de indacaterol/ glicopirronio en la población pediátrica (menores de 18 años) para la indicación de EPOC. No se ha establecido la seguridad y eficacia de indacaterol/glicopirronio en niños. No se dispone de datos.

Forma de administración

Solo para uso por inhalación. Las cápsulas no deben tragarse.

Las cápsulas deben administrarse únicamente utilizando el inhalador Poupox (ver sección 6.6).

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

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

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

Este medicamento no se debe administrar conjuntamente con medicamentos que contienen otros agonistas beta2-adrenérgicos de larga duración o antagonistas muscarínicos de larga duración, grupos farmacoterapéuticos a los que pertenecen los componentes indacaterol/ glicopirronio (ver sección 4.5).

Asma

Este medicamento no se debe utilizar para el tratamiento del asma debido a la ausencia de datos en esta indicación.

Los agonistas beta2-adrenérgicos de larga duración pueden aumentar el riesgo de acontecimientos adversos graves relacionados con el asma, incluidas las muertes por asma, cuando se utilizan para el tratamiento de esta enfermedad.

No indicado para uso agudo

Este medicamento no está indicado para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatas tras la administración de indacaterol o glicopirronio, los cuales son las sustancias activas de este medicamento. Si producen signos que sugieran reacciones alérgicas, en particular angioedema (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

La administración de Poupox puede producir un broncoespasmo paradójico que puede poner en peligro la vida. Si esto ocurre, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento e instaurar una terapia alternativa.

Efectos anticolinérgicos relacionados con glicopirronio

Glaucoma de ángulo estrecho

No se dispone de datos en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, por lo que indacaterol/ glicopirronio debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Se debe informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas del glaucoma de ángulo estrecho agudo y se les debe indicar que dejen de utilizar este medicamento si se desarrolla alguno de estos signos o síntomas.

Retención urinaria

No se dispone de datos en pacientes con retención urinaria, por lo que indacaterol/ glicopirronio debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal grave

Se observó un aumento promedio moderado en la exposición sistémica total (AUC_{last}) a glicopirronio de hasta 1,4 veces en sujetos con insuficiencia renal leve y moderada, y de hasta 2,2 veces en sujetos con insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal. En sujetos con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m²), incluyendo los de enfermedad renal terminal que requieren diálisis, este medicamento debe utilizarse únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo potencial (ver sección 5.2). Estos pacientes deben ser vigilados de cerca por la posible aparición de reacciones adversas.

Efectos cardiovasculares Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión). Los agonistas beta2-adrenérgicos pueden producir efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, que se manifiesta mediante un aumento de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y/o la aparición de síntomas. Si aparecen estos efectos con este medicamento, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. Se ha notificado, asimismo, que los agonistas beta2-adrenérgicos producen cambios electrocardiográficos (ECG), como el aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST, si bien se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Por lo tanto, los agonistas beta2-adrenérgicos de larga duración (LABA) o productos combinados que contienen LABA, como el indacaterol/glicopirronio, se deben utilizar con precaución en pacientes con conocimiento o sospecha de prolongación del intervalo QT o tratados con medicamentos que afectan al intervalo QT. Los pacientes con cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia ventricular izquierda, antecedentes de infarto de miocardio, arritmia (excluyendo la fibrilación arterial estable crónica), antecedentes de síndrome de QT largo o aquellos con prolongación del intervalo QTc (>450 ms) (método Fridericia), se excluyeron de los ensayos clínicos por lo tanto, no hay experiencia en estos grupos de pacientes. Este medicamento debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes.

Hipocaliemia

Los agonistas beta₂-adrenérgicos pueden inducir en algunos pacientes una hipocaliemia significativa, capaz de provocar efectos adversos cardiovasculares. El descenso del potasio sérico es generalmente transitorio y no requiere administrar suplementos. En pacientes con EPOC grave, la hipocaliemia puede acentuarse por la hipoxia y por el tratamiento concomitante, lo que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas (ver sección 4.5).

No se han observado efectos clínicamente relevantes de hipocaliemia en los ensayos clínicos de indacaterol/ glicopirronio a la dosis terapéutica recomendada (ver sección 5.1).

Hiper glucemia

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

Durante ensayos clínicos de larga duración, la mayoría de los pacientes tratados con indacaterol/ glicopirronio experimentaron alteraciones clínicamente considerables de la glucemia (4,9%) a la dosis recomendada comparado con placebo (2,7%). No se ha investigado el uso de indacaterol/ glicopirronio en pacientes con diabetes mellitus no controlada, por lo que se recomienda precaución y un seguimiento apropiado en estos pacientes.

Alteraciones generales

Este medicamento se debe utilizar con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirototoxicosis, y en pacientes que responden de forma inusual a los agonistas beta₂-adrenérgicos.

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

La administración concomitante de indacaterol y glicopirronio por vía inhalatoria oral, en condiciones de estado estacionario de ambas sustancias activas, no afectó a la farmacocinética de cada una de ellas.

No se realizaron estudios de interacción específicos con indacaterol/ glicopirronio. La información sobre el potencial de interacciones está basada en el potencial de cada uno de sus dos sustancias activas.

Uso concomitante no recomendado

Bloqueantes beta-adrenérgicos

Los bloqueantes beta₂-adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta-adrenérgicos. Por ello, este medicamento no debe administrarse junto con bloqueantes beta-adrenérgicos (incluidos colirios) a menos que su uso esté claramente justificado. Cuando sean necesarios, es preferible utilizar bloqueantes beta-adrenérgicos cardiosselectivos, aunque éstos también deben administrarse con precaución.

Anticolinérgicos

No se ha estudiado la administración concomitante de este medicamento con otros medicamentos conteniendo anticolinérgicos y por lo tanto, no está recomendada (ver sección 4.4).

Simpaticomiméticos

La administración concomitante de otros simpaticomiméticos (solos o como integrantes de un tratamiento de combinación) puede potenciar los acontecimientos adversos de indacaterol (ver sección 4.4).

Precaución necesaria con el uso concomitante

Tratamiento hipocalémico

La administración concomitante de tratamiento hipocaliémico con derivados de la metilxantina, corticoides o diuréticos no ahorradores de potasio pueden intensificar el posible efecto hipocaliémico de los agonistas beta₂-adrenérgicos, por lo tanto se debe utilizar con precaución (ver sección 4.4).

A tener en cuenta en caso de uso concomitante

Interacciones metabólicas y basadas en transportadores

La inhibición de los principales factores que contribuyen al aclaramiento del indacaterol, el CYP3A4 y la glicoproteína P (P-gp), aumenta la exposición sistémica al indacaterol hasta dos veces. La magnitud de la exposición aumenta debido a las interacciones, no afecta a la seguridad de acuerdo con la experiencia adquirida con el tratamiento con indacaterol en los ensayos clínicos de hasta un año de duración y utilizando dosis de hasta el doble de la dosis máxima recomendada de indacaterol

Cimetidina u otros inhibidores del transportador de cationes orgánicos

En un ensayo clínico en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transportador de cationes orgánicos, la cual se cree que contribuye a la excreción renal del 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 fármacos clínicamente relevante cuando el glicopirronio se administra conjuntamente con cimetidina u otros inhibidores del transportador de cationes orgánicos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de indacaterol/ glicopirronio en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción a una exposición clínicamente relevante (ver sección 5.3).

El indacaterol puede inhibir el parto debido al efecto relajante sobre el músculo liso uterino. Por lo tanto, este medicamento debe utilizarse únicamente durante el embarazo si el beneficio esperado para el paciente justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si indacaterol, glicopirronio y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos/toxicológicos disponibles muestran que indacaterol, glicopirronio y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. Únicamente se debe considerar el uso de indacaterol/ glicopirronio por mujeres en periodo de lactancia, si el beneficio esperado para la mujer es mayor que cualquier posible riesgo para el lactante (ver sección 5.3).

Fertilidad

Los estudios de reproducción y otros datos en animales no indican ningún problema con respecto a la fertilidad en machos o 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. Sin embargo, la aparición de mareo puede influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

La presentación del perfil de seguridad está basada en la experiencia con indacaterol/glicopirronio y las sustancias activas individuales.

Resumen del perfil de seguridad

La experiencia de seguridad con indacaterol/glicopirronio comprende hasta 15 meses de exposición a la dosis terapéutica recomendada.

Indacaterol/glicopirronio mostró un perfil de reacciones adversas similar a los componentes individuales. Como contiene indacaterol y glicopirronio, se puede esperar en la combinación, el tipo y gravedad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de estos componentes.

El perfil de seguridad se caracteriza por los síntomas beta-adrenérgicos y anticolinérgicos típicos relacionados con los componentes individuales de la combinación. Otras reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el medicamento (al menos el 3% de los pacientes para indacaterol/glicopirronio y también superior a placebo) fueron tos, rinofaringitis y cefalea.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas detectadas durante los ensayos clínicos y de fuentes poscomercialización se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA (Tabla 1). 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 categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); muy poco frecuentes ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas

Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuente
Rinofaringitis	Frecuente
Infección del tracto urinario	Frecuente
Sinusitis	Frecuente
Rinitis	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad	Frecuentes
Angioedema ²	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hiper glucemia y diabetes mellitus	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos	

Insomnio	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	Frecuentes
Cefalea	Frecuentes
Parestesia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	
Glaucoma ¹	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	
Isquemia coronaria	Poco frecuentes
Fibrilación auricular	Poco frecuentes
Taquicardia	Poco frecuente
Palpitaciones	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	Frecuentes
Dolor orofaríngeo, incluida la irritación de garganta	Frecuente
Broncoespasmo paradójico	Poco frecuente
Disfonía ²	Poco frecuentes
Epistaxis	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	
Dispepsia	Frecuentes
Caries dentales	Frecuentes
Gastroenteritis	Poco frecuentes
Sequedad bucal	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Prurito/erupción cutánea	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Dolor musculoesquelético	Poco frecuentes
Espasmo muscular	Poco frecuentes
Mialgia	Poco frecuentes
Dolor en las extremidades	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	
Obstrucción vesical y retención urinaria	Frecuentes
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	
Pirexia ¹	Frecuentes
Dolor torácico	Frecuentes
Edema periférico	Poco frecuentes
Fatiga	Poco frecuentes

¹ Reacción adversa observada con indacaterol/glicopirronio, pero no con los componentes individuales.

² Informes recibidos de la experiencia poscomercialización; sin embargo, las frecuencias se han calculado de los datos de los ensayos clínicos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La tos se observó de forma frecuente, pero por lo general de intensidad leve.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>

4.9 Sobredosis

No existe información acerca de la sobredosificación clínicamente relevante con indacaterol/glicopirronio.

Una sobredosis puede producir de forma exagerada los efectos típicos de los estimulantes beta₂-adrenérgicos, es decir, taquicardia, temblor, palpitaciones, cefalea, náuseas, vómitos, somnolencia, arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipocalcemia e hiperglucemia, o puede inducir efectos anticolinérgicos tales como aumento de la presión intraocular (causando dolor, problemas en la visión o enrojecimiento de los ojos), estreñimiento o dificultades para orinar. Se indica un tratamiento sintomático y de soporte. En casos graves, los pacientes deben ser hospitalizados. Se debe considerar el uso de betabloqueantes cardiosselectivos para tratar los efectos beta₂-adrenérgicos, pero solo bajo la supervisión de un médico y con extrema precaución, ya que los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden provocar broncoespasmo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos, código ATC: R03AL04

Mecanismo de acción

Indacaterol/ glicopirronio Cuando indacaterol y glicopirronio se administran asociados indacaterol/glicopirronio, proporcionan eficacia aditiva debido a sus diferentes mecanismos de acción actuando en diferentes receptores y vías distintas para lograr la relajación del músculo liso. Debido a la densidad diferencial de receptores beta₂-adrenérgicos y receptores-M3 en las vías respiratorias centrales en comparación con las vías respiratorias periféricas, los agonistas beta₂ deben ser más eficaces en la relajación de las vías respiratorias periféricas, mientras que un compuesto anticolinérgico puede ser más eficaz en las vías respiratorias centrales. Por lo tanto, una combinación de un agonista beta₂-adrenérgico y de un antagonista muscarínico puede resultar beneficiosa para obtener una broncodilatación tanto en las vías respiratorias periféricas como centrales del pulmón humano.

Indacaterol

Indacaterol es un agonista beta₂-adrenérgico de larga duración para la administración una vez al día. Los efectos farmacológicos de los agonistas de los adrenorreceptores beta₂, incluido indacaterol, son atribuibles, al menos en parte, a la estimulación de la adenil ciclasa intracelular, la enzima que cataliza la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) en 3',5'-monofosfato de adenosina (AMP) cíclico (AMP cíclico). El aumento de los niveles de AMP cíclico, causa relajación del músculo liso bronquial. Estudios *in vitro* han demostrado que indacaterol tiene una actividad agonista en los receptores beta₂ que es varias veces superior a la observada en los receptores beta₁ y beta₃.

Cuando se inhala, el indacaterol actúa localmente en los pulmones como broncodilatador. El indacaterol es un agonista parcial del receptor beta₂-adrenérgico humano con una potencia del orden nanomolar.

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. Su presencia en el corazón plantea la posibilidad de que incluso los agonistas beta₂-adrenérgicos altamente selectivos puedan tener efectos cardiacos.

Glicopirronio

El glicopirronio es un antagonista de los receptores muscarínicos (anticolinérgico) de larga duración administrado por vía inhalatoria una vez al día como tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la EPOC. Los nervios parasimpáticos constituyen la vía neural broncoconstrictora principal de las vías respiratorias, y el tono colinérgico es el componente reversible clave de la obstrucción del flujo de aire en la EPOC. 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 por el receptor muscarínico. Estudios de unión de radioligandos han demostrado una selectividad superior a 4 veces para los receptores humanos M₃ que para los receptores humanos M₂.

Efectos farmacodinámicos

La combinación de indacaterol y glicopirronio en indacaterol/glicopirronio mostró un rápido inicio de acción a los 5 minutos después de la dosis. El efecto permanece constante durante el intervalo de dosis completo de 24 h.

El efecto broncodilatador medio derivado de las determinaciones seriadas del FEV₁ durante 24 h fue de 320 ml después de 26 semanas de tratamiento. El efecto fue significativamente mayor para indacaterol/glicopirronio, comparado con indacaterol, glicopirronio o tiotropio en monoterapia (la diferencia fue de 110 ml para cada comparación).

No hubo evidencia de taquifilaxia en el efecto de indacaterol/ glicopirronio con el paso del tiempo, comparado con placebo o sus componentes en monoterapia.

Efectos sobre la frecuencia cardíaca

Se compararon los efectos sobre la frecuencia cardíaca después de una dosis única de 4 veces la dosis terapéutica recomendada de indacaterol/ glicopirronio repartida en cuatro tomas que se administraron con una hora de diferencia entre sí, en voluntarios sanos, con los efectos producidos por placebo, indacaterol, glicopirronio y salmeterol.

El aumento máximo de la frecuencia cardíaca fue de +5,69 latidos por minuto (90% CI [2,71, 8,66]) y la disminución máxima de -2,51 latidos por minuto (90% CI [-5,48, 0,47]), comparado con placebo a tiempos

equiparables. En general, no se observaron indicios de que indacaterol/ glicopirronio tenga un efecto farmacodinámico consistente sobre la frecuencia cardíaca a lo largo del tiempo.

Cuando se investigó la frecuencia cardíaca en pacientes con EPOC que recibieron niveles de dosis supraterapéuticas, no se observaron efectos significativos de indacaterol/ glicopirronio sobre la frecuencia cardíaca media durante 24 h ni sobre la frecuencia cardíaca al cabo de 30 minutos, 4 h y 24 h.

Intervalo QT

Un estudio minucioso del QT en voluntarios sanos con dosis altas de indacaterol inhalado (hasta dos veces la dosis terapéutica máxima recomendada) no demostraron ningún efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QT. De forma similar, para glicopirronio tampoco se observó prolongación de dicho intervalo en un estudio minucioso del QT tras una dosis inhalada de 8 veces la dosis terapéutica recomendada.

Se investigaron los efectos de indacaterol/ glicopirronio sobre el intervalo QTc en voluntarios sanos tras la inhalación de indacaterol/ glicopirronio hasta 4 veces la dosis terapéutica recomendada repartida en cuatro tomas que se administraron con una hora de diferencia entre sí. La mayor diferencia con respecto a placebo a tiempos equiparables fue de 4,62 ms (90% CI 0,40, 8,85 ms), la mayor disminución a tiempos equiparables fue de -2,71 ms (90% CI -6,97, 1,54 ms), lo cual indica que indacaterol/ glicopirronio no ejerce un impacto relevante sobre el intervalo QT, como era de esperar por las propiedades de sus componentes.

En pacientes con EPOC, dosis supraterapéuticas entre 116 microgramos/86 microgramos y 464 microgramos/86 microgramos de indacaterol/ glicopirronio mostraron una proporción más elevada de pacientes con aumentos del QTcF en comparación con el valor basal entre 30 ms y 60 ms (intervalo desde 16,0% a 21,6% vs. 1,9% para placebo), pero no hubieron aumentos del QTcF >60 ms con respecto al valor basal. El nivel de dosis más elevado de indacaterol/ glicopirronio de 464 microgramos/86 microgramos también mostró una proporción más elevada de valores QTcF absolutos >450 ms (12,2% vs. 5,7% para placebo).

Potasio sérico y glucemia

En voluntarios sanos, tras la administración de 4 veces la dosis terapéutica recomendada de indacaterol/ glicopirronio, el efecto sobre el potasio sérico fue muy bajo (diferencia máxima -0,14 mmol/l comparado con placebo). El efecto máximo sobre la glucemia fue de 0,67 mmol/l.

Eficacia clínica y seguridad

El programa de desarrollo clínico de Fase III de indacaterol/ glicopirronio incluyó seis estudios en los que participaron más de 8.000 pacientes: 1) un ensayo de 26 semanas de duración controlado con placebo y tratamiento activo (indacaterol una vez al día, glicopirronio una vez al día, tiotropio en régimen abierto una vez al día); 2) un ensayo de control activo de 26 semanas (fluticasona/salmeterol dos veces al día); 3) un ensayo de control activo de 64 semanas (glicopirronio una vez al día, tiotropio en régimen abierto una vez al día); 4) un ensayo de 52 semanas controlado con placebo 5) un ensayo de tolerancia al ejercicio de 3 semanas controlado con placebo y con tratamiento activo (tiotropio una vez al día); y 6) un ensayo de control activo de 52 semanas (fluticasona/salmeterol dos veces al día).

En cuatro de estos estudios se reclutaron pacientes que presentaban un diagnóstico clínico de EPOC de moderada a grave. En el ensayo de 64 semanas se reclutaron pacientes que presentaban EPOC de grave a muy grave con antecedentes de exacerbaciones de EPOC moderadas o graves ≥ 1 en el año anterior. En el ensayo control activo de 52 semanas, se incluyeron pacientes que tenían EPOC de moderada a muy grave con antecedentes de exacerbaciones por EPOC de moderada a grave ≥ 1 en el año anterior.

Efectos sobre la función pulmonar

Indacaterol/ glicopirronio mostró mejoras clínicamente importantes en la función pulmonar (medida a través del volumen espiratorio máximo forzado en un segundo, FEV₁) en varios ensayos clínicos. En ensayos de Fase III, los efectos broncodilatadores se observaron en los 5 minutos después de la primera dosis y se mantuvieron desde la primera dosis hasta el fin del intervalo de 24 horas. No se produjo atenuación del efecto broncodilatador con el transcurso del tiempo.

La magnitud del efecto fue dependiente del grado de reversibilidad de la limitación al flujo de aire basal (analizado por la administración de un broncodilatador antagonista muscarínico de corta duración y un broncodilatador agonista beta₂ de corta duración): Los pacientes con el grado más bajo de reversibilidad basal (<5%) generalmente presentaron una respuesta broncodilatadora inferior que los pacientes con un grado de reversibilidad basal superior (≥5%). A las 26 semanas (variable principal), indacaterol/ glicopirronio aumentó el FEV₁ valle en 80 ml en pacientes (indacaterol/ glicopirronio=82; placebo n=42) con el grado más bajo de reversibilidad (<5%) (p=0,053) y en 220 ml en aquellos pacientes (indacaterol/ glicopirronio=392, placebo n=190) con un grado de reversibilidad basal superior (≥5%) comparado con placebo (p<0,001).

FEV₁ valle y FEV₁ máximo:

Indacaterol/ glicopirronio aumentó el FEV₁ valle después de la dosis en 200 ml comparado con placebo a las 26 semanas, variable principal (p<0,001) y mostró aumentos estadísticamente significativos comparado con cada brazo de tratamiento de los componentes en monoterapia (indacaterol y glicopirronio) así como, con el brazo de tratamiento de tiotropio, tal y como se muestra en la tabla a continuación.

FEV₁ valle después de la dosis (media mínimos cuadrados) al día 1 y a la semana 26 (variable principal)

Diferencia de tratamiento	Día 1	Semana 26
Indacaterol/ glicopirronio – placebo	190 ml (p<0,001)	200 ml (p<0,001)
Indacaterol/ glicopirronio – indacaterol	80 ml (p<0,001)	70 ml (p<0,001)
Indacaterol/ glicopirronio– glicopirronio	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
Indacaterol/ glicopirronio – tiotropio	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

El FEV₁ medio antes de la dosis (promedio de valores determinados 45 y 15 minutos antes de administrar la dosis matinal del medicamento en estudio) fue estadísticamente significativo a favor de indacaterol/ glicopirronio a la semana 26 comparado con fluticasona/salmeterol (diferencia de media por mínimos cuadrados [MC] del tratamiento 100 ml, p<0,001), a la semana 52 comparado con placebo (diferencia de media por MC del tratamiento 189 ml, p<0,001) y en todas las visitas efectuadas hasta la semana 64 comparado con glicopirronio (diferencia de media por MC del tratamiento 70-80 ml, p <0,001) y tiotropio (diferencia de media por MC del tratamiento 60-80 ml, p <0,001). En el ensayo control activo de 52 semanas, el FEV₁ medio antes de la dosis fue estadísticamente significativo a favor de indacaterol/ glicopirronio en todas las visitas hasta la semana 52 comparado con fluticasona/salmeterol (diferencia de media por MC del tratamiento 62-86ml, p>0,001). A la semana 26, indacaterol/ glicopirronio produjo mejoras estadísticamente significativas del FEV₁ máximo comparado con placebo en las primeras 4 horas después de la dosis (diferencia de media del MC del tratamiento 330 ml) (p<0,001).

AUC del FEV₁:

Indacaterol/ glicopirronio aumentó el AUC₀₋₁₂ del FEV₁ (variable principal) en 140 ml a la semana 26 (p<0,001) comparado con fluticasona/salmeterol.

Resultados relacionados con sintomatología Disnea:

Indacaterol/ glicopirronio redujo de forma estadísticamente significativa la disnea evaluado por el Índice Transicional de Disnea (ITD); demostró una mejora estadísticamente significativa de la puntuación focal

del ITD a la semana 26 comparado con placebo (diferencia de media por MC del tratamiento 1,09, $p<0,001$), tiotropio (diferencia de media por MC del tratamiento 0,51, $p=0,007$) y fluticasona/salmeterol (diferencia de media por MC del tratamiento 0,76, $p=0,003$). Las mejoras en comparación con indacaterol y glicopirronio fueron de 0,26 y 0,21, respectivamente.

Un porcentaje mayor estadísticamente significativo de pacientes tratados con indacaterol/ glicopirronio respondieron con mejoras de 1 o más puntos en el índice focal del ITD a la semana 26 comparado con placebo (68,1% y 57,5% respectivamente, $p=0,004$). Una proporción más elevada de pacientes demostró respuestas clínicamente importantes a la semana 26 con indacaterol/ glicopirronio en comparación con tiotropio (68,1% indacaterol/ glicopirronio versus 59,2% tiotropio, $p=0,016$) y fluticasona/salmeterol (65,1% indacaterol/ glicopirronio versus 55,5% fluticasona/salmeterol, $p=0,088$).

Calidad de vida relacionada con la salud:

Indacaterol/ glicopirronio también ha demostrado un efecto estadísticamente significativo sobre la calidad de vida relacionada con la salud valorada a través del Cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ) a juzgar por la reducción de la puntuación total del SGRQ a las 26 semanas comparado con placebo (diferencia de media por MC del tratamiento -3,01, $p=0,002$) y tiotropio (diferencia de media por MC del tratamiento -2,13, $p=0,009$) y las reducciones en comparación con indacaterol y glicopirronio fueron de -1,09 y -1,18, respectivamente. A las 64 semanas, la reducción en comparación con tiotropio fue estadísticamente significativa (diferencia de media por mínimos cuadrados del tratamiento -2,69, $p<0,001$). A las 52 semanas, la reducción comparada con fluticasona/salmeterol fue estadísticamente significativa (diferencia de media por MC del tratamiento -1,3, $p=0,003$).

Un mayor porcentaje de pacientes que recibieron indacaterol/ glicopirronio respondieron con una mejora clínicamente importante en la puntuación del SGRQ (definida como una disminución de al menos 4 unidades con respecto al valor basal) a la semana 26 comparado con placebo (63,7% y 56,6% respectivamente, $p=0,088$) y tiotropio (63,7% indacaterol/ glicopirronio vs. 56,4% tiotropio, $p=0,047$), a la semana 64 comparado con glicopirronio y tiotropio (57,3% indacaterol/ glicopirronio versus 51,8% glicopirronio, $p=0,055$; versus 50,8% tiotropio, $p=0,051$, respectivamente) y a la semana 52 comparado con fluticasona/salmeterol (49,2% indacaterol/ glicopirronio versus 43,7% fluticasona/salmeterol, odds ratio: 1,30, $p<0,001$).

Actividades diarias

Indacaterol/ glicopirronio demostró una mejora estadísticamente superior en comparación con tiotropio en el porcentaje de «días capaces de realizar las actividades diarias habituales» en el periodo de 26 semanas (diferencia de media por MC del tratamiento 8,45%, $p<0,001$). A la semana 64, indacaterol/ glicopirronio mostró mejora numérica con respecto a glicopirronio (diferencia de media por MC del tratamiento 1,95%; $p=0,175$) y una mejora estadística con respecto a tiotropio (diferencia de media por MC del tratamiento 4,96%; $p=0,001$).

Exacerbaciones de la EPOC

En un ensayo de 64 semanas que comparaba indacaterol/ glicopirronio ($n=729$), glicopirronio ($n=739$) y tiotropio ($n=737$), indacaterol/ glicopirronio redujo la tasa anualizada de exacerbaciones de la EPOC moderadas o graves en un 12% comparado con glicopirronio ($p=0,038$) y en un 10% comparado con tiotropio ($p=0,096$). El número de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC/paciente-años fue de 0,94 para indacaterol/ glicopirronio (812 eventos), 1,07 para glicopirronio (900 eventos) y 1,06 para tiotropio (898 eventos). Indacaterol/ glicopirronio también redujo de manera estadísticamente significativa la tasa anualizada de todas las exacerbaciones de la EPOC (leve, moderada o grave) en un 15% comparado con glicopirronio ($p=0,001$) y en un 14% comparado con tiotropio ($p=0,002$). El número de todas las

exacerbaciones de la EPOC/paciente-años fue de 3,34 para indacaterol/ glicopirronio (2.893 eventos), 3,92 para glicopirronio (3.294 eventos) y 3,89 para tiotropio (3.301 eventos).

En el ensayo de 52 semanas que comparaba indacaterol/ glicopirronio (n=1.675) y fluticasona/salmeterol (n=1.679), indacaterol/ glicopirronio cumplió con el objetivo principal del estudio de no inferioridad en la tasa de exacerbaciones totales de la EPOC (leves, moderadas o graves) comparado con fluticasona/salmeterol. El número de exacerbaciones totales de la EPOC /paciente-años fue de 3,59 para indacaterol/ glicopirronio (4.531 eventos) y 4,03 para fluticasona/salmeterol (4.969 eventos). indacaterol/ glicopirronio demostró superioridad en la reducción de la tasa anual de exacerbaciones totales en un 11% versus fluticasona/salmeterol (p=0,003).

En comparación con fluticasona/salmeterol, indacaterol/ glicopirronio redujo la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves en un 17% (p<0,001), y de exacerbaciones graves (que requerían hospitalización) en un 13% (p=0,231, estadísticamente no significativo). El número de exacerbaciones moderadas a graves de EPOC/paciente-años fue de 0,98 para indacaterol/ glicopirronio (1.265 eventos) y de 1,19 para fluticasona/salmeterol (1.452 eventos). indacaterol/ glicopirronio aumentó el tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave con una reducción de un 22% en el riesgo de sufrir una exacerbación (p<0,001) y aumentó el tiempo hasta la primera exacerbación grave con una reducción en el riesgo de sufrir una exacerbación del 19% (p=0,046).

La incidencia de neumonía fue de 3,2% en el brazo con indacaterol/ glicopirronio comparado con 4,8% en el brazo con fluticasona/salmeterol (p=0,017). El tiempo hasta la primera neumonía se aumentó con indacaterol/ glicopirronio en comparación con fluticasona/salmeterol (p=0,013).

En otro ensayo que comparaba indacaterol/ glicopirronio (n=258) y fluticasona/salmeterol (n=264) durante 26 semanas, el número de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC/paciente-años fue de 0,15 versus 0,18 (18 eventos versus 22 eventos), respectivamente (p=0,512), y el número de todas las exacerbaciones de la EPOC/paciente-años (leve, moderada o grave) fue de 0,72 versus 0,94 (86 eventos versus 113 eventos), respectivamente (p=0,098).

Uso de medicación de rescate

Durante 26 semanas, el indacaterol/glicopirronio redujo de forma estadísticamente significativa el uso de medicación de rescate (salbutamol) en 0,96 inhalaciones por día (p < 0,001) comparado con el placebo, 0,54 inhalaciones por día (p < 0,001) comparado con el tiotropio y 0,39 inhalaciones por día (p = 0,019) comparado con la fluticasona/salmeterol. A lo largo de 64 semanas, esta reducción fue de 0,76 inhalaciones al día (p < 0,001) en comparación con el tiotropio. A lo largo de 52 semanas, el indacaterol/glicopirronio redujo el uso de medicación de rescate en 0,25 inhalaciones al día en comparación con la fluticasona/salmeterol (p < 0,001).

Tolerancia al ejercicio

indacaterol/ glicopirronio, administrado por la mañana, redujo la hiperinsuflación dinámica y prolongó el tiempo de esfuerzo sostenido desde la primera dosis en adelante. Durante el primer día de tratamiento, la capacidad inspiratoria en ejercicio mejoró significativamente (diferencia de media por MC del tratamiento 250 ml, p<0,001) comparado con placebo. Después de tres semanas de tratamiento, la mejora en la capacidad inspiratoria con indacaterol/ glicopirronio fue superior (diferencia de media por MC del tratamiento 320 ml, p<0,001) y aumentó el tiempo de resistencia al ejercicio (diferencia de media por MC del tratamiento 59,5 segundos, p=0,006) comparado con placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con indacaterol/ glicopirronio en todos los grupos de la población pediátrica en

enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Indacaterol/glicopirronio

Tras la inhalación de indacaterol/ glicopirronio, la mediana del tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de indacaterol y glicopirronio fue aproximadamente de 15 minutos y 5 minutos, respectivamente.

En base a los datos de comportamiento *in vitro*, se espera que la dosis de indacaterol liberada a los pulmones sea similar para indacaterol/ glicopirronio e indacaterol en monoterapia. La exposición a indacaterol en estado estacionario tras la inhalación de indacaterol/ glicopirronio fue similar o ligeramente inferior a la exposición sistémica tras la inhalación de indacaterol en monoterapia.

Tras la inhalación de indacaterol/ glicopirronio, la biodisponibilidad absoluta de indacaterol se ha estimado que variaba entre el 61 y el 85% de la dosis liberada, y la de glicopirronio fue aproximadamente del 47% de la dosis liberada.

La exposición a glicopirronio en estado estacionario tras la inhalación de indacaterol/ glicopirronio fue similar a la exposición sistémica tras la inhalación de glicopirronio en monoterapia.

Indacaterol

Las concentraciones de indacaterol en estado estacionario se alcanzaron entre los 12 y 15 días tras la administración de una dosis única diaria. La tasa de acumulación media de indacaterol, es decir, el AUC durante el periodo de dosificación de 24 horas en el día 14 o día 15 comparado con el día 1, se encontró comprendido entre 2,9 y 3,8 para dosis únicas diarias inhaladas entre 60 microgramos y 480 microgramos (dosis liberada).

Glicopirronio

En pacientes con EPOC, el estado estacionario farmacocinético del glicopirronio se alcanzó en el plazo de una semana después de iniciar el tratamiento. Los promedios en estado estacionario de las concentraciones plasmáticas máxima y mínima del glicopirronio, para un régimen de dosis una vez al día recomendado, fueron de 166 picogramos/ml y 8 picogramos/ml, respectivamente. La exposición a glicopirronio en estado estacionario (AUC en el intervalo de dosis de 24 horas) fue aproximadamente de 1,4 a 1,7 veces más elevada que la observada después de la primera dosis.

Distribución

Indacaterol

Tras la infusión intravenosa el volumen de distribución de indacaterol durante la fase de eliminación terminal fue de 2557 litros, lo cual indica una distribución muy amplia. La unión *in vitro* a proteínas séricas y plasmáticas humanas fue aproximadamente del 95%.

Glicopirronio

Después de la dosis intravenosa, el volumen de distribución del glicopirronio en estado estacionario fue de 83 litros y en la fase terminal de 376 litros. El volumen de distribución aparente en la fase terminal tras la inhalación fue casi 20 veces mayor, reflejando una eliminación mucho más lenta después de la inhalación.

La unión del glicopirronio a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue del 38% al 41% a concentraciones de 1 a 10 nanogramos/ml.

Biotransformación

Indacaterol

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

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

Se hallaron metabolitos oxidativos en incubaciones con CYP1A1, CYP2D6, y CYP3A4 recombinantes. Se concluyó que CYP3A4 es la principal isoenzima responsable de la hidroxilación del indacaterol. Otros estudios *in vitro* indicaron que el indacaterol es un sustrato de baja afinidad de la bomba de flujo P-gp.

Glicopirronio

Los estudios de metabolismo *in vitro* mostraron vías metabólicas concordantes para el bromuro de glicopirronio entre animales y humanos. Se observó hidroxilación dando como resultado una variedad de metabolitos mono y bihidroxilados e hidrólisis directa dando como resultado la formación de un derivado ácido carboxílico (M9). *In vivo*, el M9 se formó a partir de la fracción de dosis tragada del bromuro de glicopirronio inhalado. Se encontraron en orina de humanos conjugados glucurónido y/o sulfato de glicopirronio después de la inhalación repetida, sumando aproximadamente el 3% de la dosis liberada.

Múltiples isoenzimas CYP contribuyen a la biotransformación oxidativa del glicopirronio. No es probable que la inhibición o inducción del metabolismo del glicopirronio dé como resultado un cambio relevante en la exposición sistémica a la sustancia activa.

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 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.

Eliminación

Indacaterol

En los ensayos clínicos, la cantidad de indacaterol que se excretaba inalterado en la orina fue generalmente inferior al 2,5% de la dosis liberada. El aclaramiento renal de indacaterol estuvo comprendido, en promedio, entre 0,46 y 1,2 litros/hora. Comparado con el aclaramiento sérico de indacaterol de 23,3 litros/hora, es evidente que el aclaramiento renal desempeña un papel menor (aproximadamente entre el 2 y el 5% del aclaramiento sistémico) en la eliminación del indacaterol disponible sistémicamente.

En un ensayo ADME en humanos el indacaterol administrado vía oral 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).

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 12-15 días.

Glicopirronio

Después de la administración intravenosa de bromuro de glicopirronio marcado con [³H], la excreción urinaria media de radioactividad en 48 horas representó el 85% de la dosis. En la bilis se encontró un 5% adicional de la dosis.

La eliminación renal del compuesto original representa de un 60 a un 70% aproximadamente del aclaramiento total del 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 del glicopirronio tras la inhalación estuvo entre 17,4 y 24,4 litros/h. La secreción tubular activa contribuye a la eliminación renal del glicopirronio. Hasta el 23% de la dosis liberada 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 horas o más después de la inhalación.

Linealidad/No linealidad

Indacaterol

La exposición sistémica a indacaterol aumentó al aumentar la dosis (liberada) de forma proporcional a la misma (120 microgramos a 480 microgramos).

Glicopirronio

En los pacientes con EPOC, tanto la exposición sistémica como la eliminación urinaria total de glicopirronio en estado estacionario aumentaron de forma prácticamente proporcional a la dosis en el intervalo de dosis (liberada) de 44 a 176 microgramos.

Poblaciones especiales

Indacaterol/ glicopirronio

Un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en pacientes con EPOC realizado tras la inhalación de indacaterol/ glicopirronio reveló efectos significativos de la edad, sexo y peso (corporal magro) sobre la exposición sistémica al indacaterol y al glicopirronio. Se identificó como covariable el peso corporal magro (que depende del peso y la altura). Se observó una correlación inversamente proporcional entre la exposición sistémica y el peso corporal magro (o peso corporal); sin embargo, dada la magnitud de la variación o la precisión predictiva del peso corporal magro, no se recomienda realizar ajustes de la dosis.

El tabaquismo y el FEV₁ basal no tuvieron efectos aparentes sobre la exposición sistémica al indacaterol y al glicopirronio tras la inhalación de indacaterol/ glicopirronio.

Indacaterol

Un análisis farmacocinético de la población mostró que no existe un efecto clínicamente relevante de la edad (adultos hasta 88 años), sexo, peso (32-168 kg) o raza sobre la farmacocinética de indacaterol. No indicó ninguna diferencia entre subgrupos étnicos en esta población.

Glicopirronio

Un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en pacientes con EPOC permitió identificar el peso corporal y la edad como factores que contribuían a la variabilidad interpaciente en cuanto a la exposición sistémica. Glicopirronio a la dosis recomendada puede administrarse de forma segura en todos los grupos de edad y peso.

El sexo, el tabaquismo y el FEV₁ basal carecieron de efectos aparentes sobre la exposición sistémica.

Pacientes con insuficiencia hepática

Indacaterol/ glicopirronio:

En base a las características de la farmacocinética clínica de sus componentes en monoterapia, indacaterol/ glicopirronio se puede usar a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Indacaterol:

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

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.

Pacientes con insuficiencia renal

Indacaterol/ glicopirronio:

En base a las características de la farmacocinética clínica de sus componentes en monoterapia, indacaterol/ glicopirronio se puede usar a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal entre leve y moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal que requieren diálisis, indacaterol/ glicopirronio sólo debe administrarse si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos.

Indacaterol:

Debido a la muy escasa contribución de la vía renal a la eliminación total del organismo del maleato de indacaterol, no se realizó un ensayo en sujetos con insuficiencia renal.

Glicopirronio:

La insuficiencia renal altera la exposición sistémica del bromuro de glicopirronio. Se observó un aumento promedio moderado en la exposición sistémica total (AUC_{last}) de hasta 1,4 veces en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y de hasta 2,2 veces en pacientes con insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal. El bromuro de glicopirronio puede utilizarse a la dosis recomendada en

pacientes con EPOC e insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada, eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Etnicidad

Indacaterol/ glicopirronio:

No hubo diferencias importantes en cuanto a la exposición sistémica total (AUC) para ambos compuestos entre japoneses y caucásicos. No se dispone de datos suficientes sobre la farmacocinética en otras etnias o razas.

Indacaterol:

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

Glicopirronio:

No hubo diferencias importantes en cuanto a la exposición sistémica total (AUC) entre japoneses y caucásicos. No se dispone de datos suficientes sobre la farmacocinética en otras etnias o razas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Indacaterol/ glicopirronio

Los estudios preclínicos incluyeron evaluaciones de la seguridad farmacológica *in vitro* e *in vivo*, estudios de toxicidad por vía inhalatoria a dosis repetidas en ratas y perros y un estudio de desarrollo embrionario por vía inhalatoria en ratas.

Se observó un aumento aparente de la frecuencia cardíaca en perros a todas las dosis de indacaterol/ glicopirronio a cada componente en monoterapia. Los efectos de indacaterol/ glicopirronio sobre la frecuencia cardíaca eran de mayor magnitud y duración que los observados con cada monofármaco por separado, lo cual es indicativo de una respuesta aditiva. También fue aparente el acortamiento de los intervalos electrocardiográficos y la disminución de la presión sanguínea sistólica y diastólica. La administración de indacaterol a perros, solo o como parte de indacaterol/ glicopirronio, se asoció con una incidencia y gravedad similar de lesiones en el miocardio. Las exposiciones sistémicas (AUC) al nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) para las lesiones en el miocardio fueron 64 y 59 veces mayores que las observadas en humanos, para cada componente respectivamente.

No se observaron efectos sobre el embrión o el feto a ningún nivel de dosis de indacaterol/ glicopirronio durante un estudio de desarrollo embrionario en ratas. Las exposiciones sistémicas (AUC) al nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) fueron 79 y 126 veces mayores que en humanos, para indacaterol y glicopirronio respectivamente.

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. Todos estos hallazgos se observaron con exposiciones suficientemente superiores a las esperadas en humanos.

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

metabolitos se transfirieron rápidamente a la leche de ratas lactantes. Indacaterol no fue embriotóxico o teratogénico en ratas o conejos.

Los estudios de genotoxicidad no revelaron ningún poder mutagénico o clastogénico. Se evaluó la carcinogenicidad en un estudio de dos años en ratas y en un estudio transgénico de seis meses en ratones. El aumento de la incidencia de leiomiomas de ovarios benignos e hiperplasia focal del músculo liso de ovarios en ratas fue consistente con hallazgos similares observados con otros agonistas beta₂-adrenérgicos. No se observó evidencia de carcinogenicidad en ratones. En estos estudios, las exposiciones sistémicas (AUC) en ratas y ratones a niveles de efecto adverso no

observable fueron como mínimo 7 y 49 veces superiores, respectivamente, a las observadas en humanos tratados con indacaterol una vez al día a la dosis máxima terapéutica recomendada.

Glicopirronio

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

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 esperada en humanos.

El glicopirronio no fue teratogénico en ratas o conejos tras la administración por inhalación. La fertilidad y desarrollo pre y postnatal no se vieron afectados en ratas. El bromuro de glicopirronio y sus metabolitos no cruzaron significativamente la barrera placentaria en ratones, conejos y perros preñados. El bromuro de glicopirronio (incluidos sus metabolitos) se excretó en la leche de ratas lactantes y alcanzó concentraciones hasta 10 veces más elevadas en la leche que en la sangre de las progenitoras.

Los estudios de genotoxicidad no mostraron ningún efecto mutagénico o clastogénico para el bromuro de 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 (AUC) de aproximadamente 53 veces más elevadas en ratones y de 75 veces más elevadas en ratas que la dosis máxima recomendada una vez al día para humanos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Lactosa monohidrato (puede contener proteína de leche)

Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula

Hipromelosa

Cloruro de potasio

Carragenina

Amarillo FD&C/Tartrazina (E102)

Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

Tras la primera apertura: 90 días (frasco de 90 cápsulas).

El inhalador incluido en cada envase, así como cualquier inhalador reutilizado, debe desecharse transcurridos 90 días desde su primer uso.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blíster: Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Frasco: No conservar a temperatura superior a 30°C.

Las cápsulas se deben conservar en el blíster o frasco original para protegerlas de la humedad y solo deben sacarse inmediatamente antes de su uso.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El cuerpo del inhalador y la tapa blanca están fabricados en acrilonitrilo-butadieno-estireno; los botones pulsadores rojos translúcidos están fabricados en metacrilato de metilo y acrilonitrilo-butadieno-estireno. Las agujas y los resortes están fabricados en acero inoxidable.

Blíster precortado unidosis PA/Al/PVC –PET/Al pelable y frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de polipropileno (PP) con anillo de seguridad de polipropileno (PP).

Envases que contienen 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1 cápsulas duras con inhalador.

Envases que contienen 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 cápsulas duras en blíster.

Envase que contiene 90 cápsulas duras en un frasco, con inhalador.

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

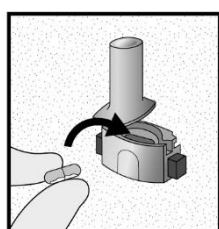
Se debe utilizar el inhalador suministrado con cada nueva receta. El inhalador de cada envase o los inhaladores reutilizados deben desecharse tras 90 días, contados a partir del primer uso del inhalador.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

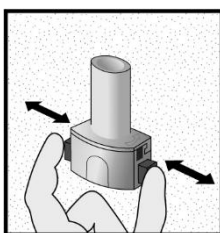
El frasco de HDPE debe cerrarse inmediatamente después de extraer una cápsula.

Instrucciones de manipulación y uso

Lea las **instrucciones de uso** completas antes de utilizar <nombre comercial>.



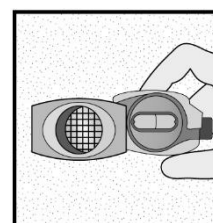
Insertar



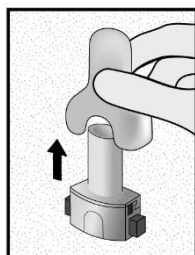
Perfora y suelta



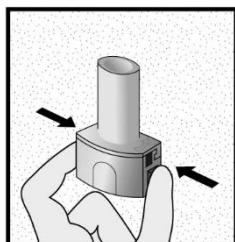
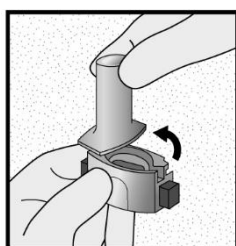
Inhala profundamente



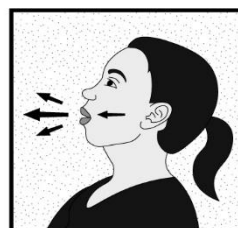
Comprueba que la cápsula esté vacía



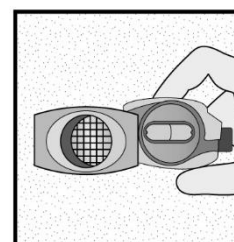
Paso 1a:
Quita la tapa



Paso 2a:
Perfore la cápsula una vez Sostenga el inhalador en posición vertical. Perfore la cápsula presionando firmemente ambos botones laterales al mismo tiempo. Debería oír un clic cuando se perfore la cápsula. Perfore la cápsula solo una vez.



Paso 3a:
Exhala completamente. No soples en el inhalador.



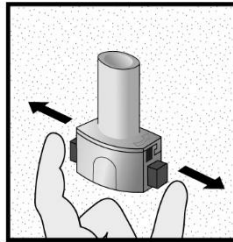
Compruebe que la cápsula esté vacía. Abra el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula.

Si queda polvo en la cápsula:

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

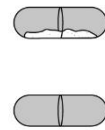
Polvo restante

Paso 1b:
Abrir el inhalador

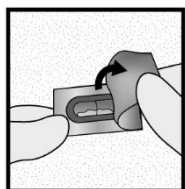
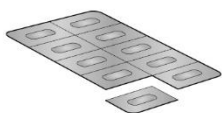


Paso 2b:
Suelte los botones laterales

Paso 3b:
Inhala el medicamento profundamente Sujeta el inhalador como se muestra en la imagen. Introduzca la boquilla en la boca y cierre los labios firmemente alrededor de ella.
No pulse los botones laterales.



Vacía



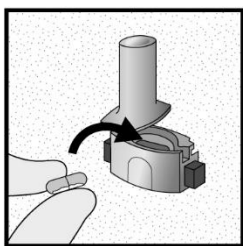
Paso 1c:

Extraiga la cápsula del frasco o del blíster. En caso de blíster, separe una de las cápsulas de la tira del blíster.

Abra el blíster y saque la cápsula.

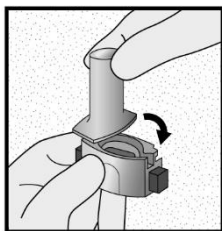
No presione la cápsula a través del papel de aluminio.

No se trague la cápsula.



Paso 1d:

Introduzca la cápsula Nunca coloque una cápsula directamente en la boquilla.



Paso 1e:

Cierre el inhalador

Inspire rápidamente y tan profundamente como pueda.

Durante la inhalación oirá un zumbido.

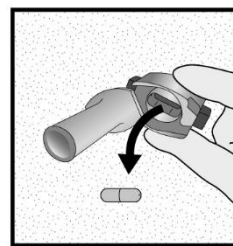
Es posible que note el sabor del medicamento al inhalar



Paso 3c:

Contenga la respiración

Aguanta la respiración durante 5 segundos.



Retire la cápsula vacía

. Deposite la cápsula vacía en la basura doméstica. Cierre el inhalador y vuelva a colocar la tapa.

Información importante

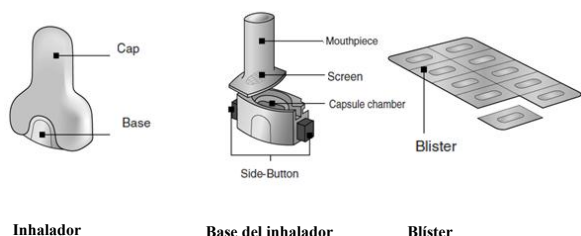
- Las cápsulas de Poupopox deben conservarse siempre en el blíster o el frasco y extraerse solo inmediatamente antes de su uso.
- No presione la cápsula a través del papel de aluminio para sacarla del blíster.
- No ingiera la cápsula.
- No utilice las cápsulas de Poupopox con ningún otro inhalador.
- No utilice el inhalador Poupopox para tomar ningún otro medicamento en cápsulas.
- Nunca introduzca la cápsula en la boca ni en la boquilla del inhalador.
- No pulse los botones laterales más de una vez.
- No sopla en el interior de la boquilla.
- No pulse los botones

laterales mientras inhala a través de la boquilla.

- No manipule las cápsulas con las manos húmedas.
- Nunca lave el inhalador con agua.

El envase del inhalador Poupox contiene:

- Un inhalador Poupox
- Uno o más blíster/frasco, cada uno con cápsulas de indacaterol/glicopirronio para usar en el inhalador



Preguntas frecuentes

¿Por qué el inhalador no ha hecho ruido al inhalar?

Es posible que la cápsula se haya atascado en la cámara de la cápsula. Si esto ocurre, afloje con cuidado la cápsula dando unos golpecitos en la base del inhalador. Vuelva a inhalar el medicamento repitiendo los pasos 3a a 3c.

¿Qué debo hacer si queda polvo dentro de la cápsula?

No ha recibido la dosis completa del medicamento. Cierre el inhalador y repita los pasos 3a a 3c.

He tosido después de inhalar, ¿es grave?

Esto puede ocurrir. Mientras que la cápsula esté vacía, significaba recibido la dosis adecuada de su medicamento.

He notado pequeños trozos de la cápsula en la lengua, ¿es grave?

Esto puede ocurrir. No es perjudicial. Las posibilidades de que la cápsula se rompa en trozos pequeños aumentan si la cápsula se perfora más de una vez.

Limpieza del inhalador:

Limpie la boquilla por dentro y por fuera con un paño limpio, seco y que no suelte pelusa para eliminar cualquier residuo de polvo. Mantenga el inhalador seco. Nunca lave el inhalador con agua.

Deseche el inhalador después de su uso

Cada inhalador debe desecharse una vez que se hayan utilizado todas las cápsulas. Pregunte a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos y los inhaladores que ya no ya no se necesita.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Liconsa S.A.
Calle Dulcinea S/n
Alcala De Henares, 28805,
Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

91.601

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

Septiembre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).