

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

---

**Seebri™ Breezhaler®**

Antagonista muscarínico de acción prolongada.

**DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN****Forma farmacéutica**

50 microgramos ( $\mu\text{g}$ ), polvo para inhalación en cápsulas duras.

Cápsulas transparentes de color naranja que contienen un polvo blanco. Llevan el código del producto (GPL50) impreso en negro sobre una barra negra y el logotipo de la empresa (1) impreso por debajo de una barra negra.

**Sustancia farmacéutica**

Cada cápsula contiene 63  $\mu\text{g}$  de bromuro de glicopirronio (equivalentes a 50  $\mu\text{g}$  de glicopirronio).

La dosis administrada (es decir, la dosis que sale de la boquilla del inhalador de Seebri Breezhaler) equivale a 44  $\mu\text{g}$  de glicopirronio.

**Principio activo**

Glicopirronio.

**Excipientes**

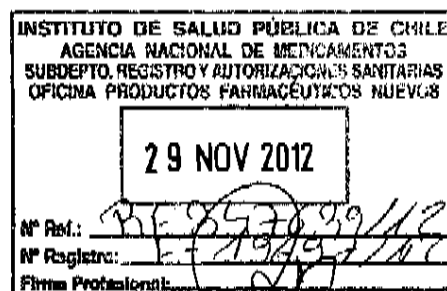
Relleno de la cápsula: Lactosa monohidratada, estearato de magnesio.

Cubiertas de la cápsula: Hipromelosa, agua purificada, carragenina, cloruro de potasio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, óxido de hierro negro, amarillo ocaso FCF (E 110).

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

**INDICACIONES**

Seebri Breezhaler está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento que se administra una vez al día para el alivio de los síntomas de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).



**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF347639/12

Reg. I.S.P. N° F-19697/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

---

## **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

### **Población destinataria general**

La dosis recomendada de Seebri Breezhaler es la inhalación diaria del contenido de una cápsula de 50 µg usando el inhalador de Seebri Breezhaler.

### **Posología en poblaciones especiales**

#### **Disfunción renal**

En los pacientes con disfunción renal leve o moderada, se puede administrar la dosis recomendada de Seebri Breezhaler. En los pacientes con disfunción renal grave o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, Seebri Breezhaler se utilizará solamente si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos. Véase también el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA.

#### **Disfunción hepática**

No se han realizado estudios específicos en pacientes con disfunción hepática. Seebri Breezhaler se elimina principalmente por vía renal, de modo que no cabe esperar un aumento importante de la exposición en tales pacientes.

#### **Pacientes de edad avanzada**

En los pacientes mayores de 75 años, se puede administrar la dosis recomendada de Seebri Breezhaler.

#### **Pacientes pediátricos**

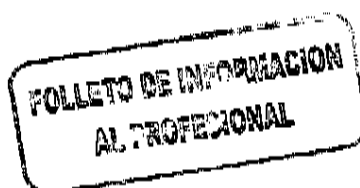
Seebri Breezhaler no debe utilizarse en los pacientes menores de 18 años. La EPOC es una indicación de adultos únicamente.

#### **Modo de administración**

Las cápsulas de Seebri Breezhaler deben administrarse solo por vía inhalatoria oral, usando únicamente el inhalador de Seebri Breezhaler. No deben ingerirse (véase también el apartado SOBREDOSIS).

Se recomienda administrar Seebri Breezhaler una vez al día (u.v.d), a la misma hora del día, todos los días. Si se olvida una dosis, debe administrarse la dosis siguiente cuanto antes. Se debe pedir a los pacientes que no tomen más de una dosis al día.

Las cápsulas de Seebri Breezhaler deben conservarse siempre dentro de los blísteres para protegerlas de la humedad y solo deben extraerse INMEDIATAMENTE ANTES DE USARLAS.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

---

Al prescribir Seebri Breezhaler, se debe enseñar a los pacientes a utilizar correctamente el inhalador.

### **CONTRAINDICACIONES**

Ninguna.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **No debe utilizarse a corto plazo**

Seebri Breezhaler es un tratamiento de mantenimiento a largo plazo que se administra una vez al día y no está indicado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate.

#### **Broncoespasmo paradójico**

Al igual que sucede con otras terapias inhalatorias, la administración de Seebri Breezhaler puede provocar un broncoespasmo paradójico que puede ser mortal. En caso de broncoespasmo, hay que retirar el medicamento de inmediato e instituir un tratamiento alternativo.

#### **Efectos anticolinérgicos**

Como otros anticolinérgicos, Seebri Breezhaler debe utilizarse con cautela en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o con retención urinaria.

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

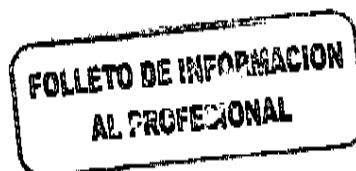
#### **Pacientes con disfunción renal grave**

En los pacientes con disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, Seebri Breezhaler debe utilizarse solamente si los beneficios esperados justifican los posibles riesgos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Es necesario vigilar estrechamente la posible aparición de reacciones adversas en dichos pacientes.

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### **Resumen del perfil toxicológico**

La seguridad y la tolerabilidad de Seebri Breezhaler (en la dosis recomendada de 50 µg, administrada u.v.d.) se evaluaron en 1353 pacientes con EPOC. De dichos pacientes, 842 recibieron tratamiento durante al menos 26 semanas y 351, por lo menos durante 52 semanas.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

Las reacciones adversas más características son los síntomas relacionados con el efecto anticolinérgico del medicamento, como la sequedad bucal; otros efectos gastrointestinales y signos de retención urinaria han sido infrecuentes. Entre las reacciones adversas relacionadas con la tolerabilidad local se han descrito irritaciones de la garganta, rinoфаринgitis, rinitis y sinusitis. Seebri Breezhaler no afecta la tensión arterial ni la frecuencia cardíaca si se administra en la dosis recomendada.

**Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos**

Las reacciones adversas notificadas durante los seis primeros meses de dos ensayos clínicos fundamentales de fase III, de 6 y 12 meses de duración, respectivamente, se han ordenado por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (Tabla 1). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, se indica la correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

**Tabla 1 Reacciones adversas registradas en la base de datos conjuntos de seguridad sobre la EPOC**

Reacciones adversas	Bromuro de glicopirronio (50 µg, una vez al día) n=1075	Placebo n=535	Categoría de frecuencia
	N (%)	N (%)	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
- Sequedad bucal	26 (2,4)	6 (1,1)	Frecuente
- Gastroenteritis	15 (1,4)	5 (0,9)	Frecuente
- Dispepsia	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
- Caries dentales	4 (0,4)	0 (0)	Infrecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
- Insomnio	11 (1,0)	4 (0,8)	Frecuente
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>			
- Dolor en las extremidades	10 (0,9)	1 (0,2)	Infrecuente
- Dolor torácico osteomuscular	8 (0,7)	3 (0,6)	Infrecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
- Exantema	10 (0,9)	2 (0,4)	Infrecuente
<b>Trastornos generales y en el lugar de la administración</b>			
- Fatiga	9 (0,8)	3 (0,6)	Infrecuente
- Astenia	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del</b>			

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

Reacciones adversas	Bromuro de glicopirronio (50 µg, una vez al día) n=1075	Placebo n=535	Categoría de frecuencia
	N (%)	N (%)	
<b>mediastino</b>	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
- Congestión sinusal	7 (0,7)	1 (0,2)	Infrecuente
- Tos productiva	6 (0,6)	1 (0,2)	Infrecuente
- Irritación de garganta	3 (0,3)	1 (0,2)	Infrecuente
- Epistaxis			
<b>Infecciones e infestaciones</b>	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
- Rinitis	3 (0,3)	0 (0)	Infrecuente
- Cistitis			
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	8 (0,7)	2 (0,4)	Infrecuente
- Hiperglucemia			
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	7 (0,7)	1 (0,2)	Infrecuente
- Disuria			
<b>Trastornos cardíacos</b>	6 (0,6)	0 (0)	Infrecuente
- Fibrilación auricular	2 (0,2)	0 (0)	Infrecuente
- Palpitaciones			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	6 (0,6)	0 (0)	Infrecuente
- Hipoestesia			
<b>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas</b>	3 (0,3)	0 (0)	Infrecuente
- Hiperplasia prostática benigna			

En el estudio de 12 meses de duración, los siguientes acontecimientos fueron más frecuentes en el grupo de Seebri Breezhaler que en el del placebo: rinofaringitis (9,0 frente a 5,6%), vómitos (1,3 frente a 0,7%), dolor osteomuscular (1,1 frente a 0,7%), dolor cervical (1,3 frente a 0,7%), diabetes mellitus (0,8 frente a 0%).

#### Descripción de reacciones adversas específicas

El acontecimiento anticolinérgico más frecuente fue la sequedad bucal. La mayoría de los casos de sequedad bucal estaban posiblemente relacionados con el medicamento y eran de naturaleza leve; ninguno de ellos resultó grave. Los pocos exantemas registrados fueron generalmente de naturaleza leve.

#### Poblaciones especiales

En los pacientes mayores de 75 años, se observó una mayor frecuencia de infecciones en las vías urinarias y de cefalca en el grupo de Seebri Breezhaler que en el del placebo (3,0 frente a 1,5% y 2,3 frente a 0%, respectivamente).

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

---

**INTERACCIONES**

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

La administración simultánea de glicopirronio (Seebri Breezhaler) y de indacaterol inhalado por vía oral (un agonista adrenérgico  $\beta_2$ ) no alteró la farmacocinética de ninguno de los dos fármacos en las condiciones del estado estacionario de ambos.

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

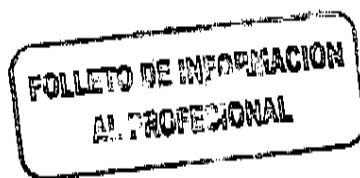
Los estudios *in vitro* revelan que no es probable que Seebri Breezhaler inhiba o induzca el metabolismo de otros fármacos o procesos en los que participan los transportadores de fármacos. El metabolismo mediado por enzimas múltiples desempeña un papel secundario en la eliminación del glicopirronio (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA – BIOTRANSFORMACIÓN Y METABOLISMO Y ELIMINACIÓN). Es poco probable que la inhibición o la inducción del metabolismo del glicopirronio alteren de forma significativa la exposición sistémica al fármaco.

**MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD****Mujeres en edad de procrear**

No existen recomendaciones especiales para las mujeres en edad de procrear.

**Embarazo**

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición al fármaco en las gestantes con EPOC. Seebri Breezhaler no fue teratógeno cuando se administró por inhalación a ratas o conejos (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). En parturientas sometidas a cesárea, 86 minutos después de que recibieran una sola inyección intramuscular de 0,006 mg de bromuro de glicopirronio/kg, las concentraciones plasmáticas de fármaco en el cordón umbilical eran bajas. Dado que no se tiene suficiente experiencia de uso en las gestantes, Seebri Breezhaler debe utilizarse durante el embarazo únicamente si los beneficios esperados para la paciente justifican el posible riesgo para el feto.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

---

**Lactancia**

No se sabe si el bromuro de glicopirronio pasa a la leche humana, pero sí que dicha sustancia y sus metabolitos se eliminan en la leche de las ratas lactantes. El uso de Seebri Breezhaler por parte de las mujeres que amamantan deberá tomarse en consideración solamente si el beneficio esperado para la mujer justifica los posibles riesgos para el lactante. Véase asimismo el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA.

**Fecundidad**

Los estudios de reproducción y otros datos en animales no han revelado problemas de fecundidad en machos o hembras (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

**SOBREDOSIS**

La administración de Seebri Breezhaler (en dosis de 100 y 200 µg) por vía inhalatoria oral una vez al día durante 28 días fue bien tolerada en los pacientes con EPOC.

No es probable que se produzca intoxicación aguda por ingestión fortuita de las cápsulas de Seebri Breezhaler, pues la biodisponibilidad oral es reducida (de un 5%).

Tras la administración intravenosa de 150 µg de bromuro de glicopirronio (equivalentes a 120 µg de glicopirronio) a voluntarios sanos, la concentración plasmática máxima y la exposición sistémica total fueron unas 50 y 6 veces mayores, respectivamente, que las obtenidas en el estado estacionario con la dosis recomendada de Seebri Breezhaler (50 µg, u.v.d.) y fueron bien toleradas.

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA****Modo de acción**

Seebri Breezhaler es un antagonista de los receptores muscarínicos (anticolinérgico), de acción prolongada, que se administra por inhalación una vez al día como tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la EPOC. Los nervios parasimpáticos constituyen la vía neural broncoconstrictora principal de las vías respiratorias, y el tono colinérgico es el componente reversible clave de la obstrucción del flujo de aire en la EPOC. Seebri Breezhaler actúa bloqueando la acción broncoconstrictora de la acetilcolina en las fibras musculares lisas de las vías respiratorias, de modo que estas últimas se dilatan.

De los cinco subtipos de receptores muscarínicos conocidos (M1 a M5), solamente los subtipos M1, M2 y M3 desempeñan una función fisiológica definida en el pulmón humano. El bromuro de glicopirronio es un antagonista de gran afinidad por esos tres subtipos de receptores. En los estudios de fijación competitiva a receptores, su selectividad por los receptores humanos M3 y M1 fue 4 a 5 veces mayor que la que tiene por los receptores humanos M2. Ejerce una acción de inicio rápido, a juzgar por los parámetros cinéticos

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

---

observados de asociación o disociación de los receptores y el comienzo del efecto tras la inhalación en los estudios clínicos.

Su acción prolongada puede atribuirse en parte a la persistencia de las concentraciones del fármaco en los pulmones, la cual es un reflejo de la dilatada semivida de eliminación terminal del glicopirronio inhalado con el inhalador de Seebri Breezhaler, a diferencia de la semivida que se observa con la administración por vía intravenosa (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA – ELIMINACIÓN). Los datos farmacocinéticos obtenidos en pulmones de ratas que inhalaron el bromuro de glicopirronio proporcionan pruebas adicionales de ello.

### **Farmacodinamia**

#### **Efectos farmacodinámicos primarios**

En varios ensayos clínicos de eficacia y farmacodinamia, Seebri Breezhaler produjo una mejora sistemáticamente significativa de la función pulmonar (determinada a través del volumen espiratorio máximo en el primer segundo, FEV<sub>1</sub>) durante un período de 24 horas.

En los estudios fundamentales, Seebri Breezhaler surtió efecto en un plazo de 5 minutos después de la inhalación, con un aumento del FEV<sub>1</sub> de entre 0,091 l y 0,094 l con respecto al inicio. En las 2 horas siguientes a la administración del medicamento, se obtuvo una broncodilatación significativamente mayor con Seebri Breezhaler que con el tiotropio (antagonista muscarínico de acción prolongada); la diferencia entre tratamientos variaba entre 0,041 l y 0,068 l. El efecto broncodilatador de Seebri Breezhaler se mantuvo durante 24 horas. No hubo indicios de taquifilaxia con respecto al efecto broncodilatador después de la administración repetida del medicamento durante 52 semanas como máximo.

#### **Efectos farmacodinámicos secundarios**

Los efectos de la administración intravenosa de 150 µg de bromuro de glicopirronio (= 120 µg de glicopirronio) sobre la frecuencia cardíaca y el intervalo QTc se investigaron en sujetos sanos jóvenes. Se lograron exposiciones máximas (C<sub>máx</sub>) casi 50 veces mayores que las que se obtienen después de la inhalación de Seebri Breezhaler (50 µg) en el estado estacionario, sin que se observara taquicardia ni prolongación del QT(c). Se apreciaron signos insignificantes de bradicardia (diferencia media durante 24 h igual a -2 latidos por minuto en comparación con el placebo), que es un efecto conocido de las exposiciones bajas a compuestos anticolinérgicos en sujetos sanos jóvenes. No se observaron variaciones de la frecuencia cardíaca ni del intervalo QT(c) con la dosis de 200 µg de Seebri Breezhaler en los pacientes con EPOC.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

---

**Pharmacocinética****Absorción**

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

Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta del glicopirronio inhalado con el inhalador de Seebri Breezhaler es de un 40%. En torno al 90% de la exposición sistémica posterior a la inhalación se debe a la absorción pulmonar y el 10% restante se atribuye a la absorción gastrointestinal. Se ha calculado que la biodisponibilidad absoluta del glicopirronio administrado por vía oral es de un 5%.

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

**Distribución**

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

**Biotransformación y metabolismo**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

---

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

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

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

### Eliminación

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

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

En los voluntarios sanos y los pacientes con EPOC que inhalaron dosis de entre 50 y 200  $\mu$ g de glicopirronio una vez al día, de forma única o repetida, la depuración renal media de dicho fármaco fue de entre 17,4 y 24,4 l/h. La secreción tubular activa contribuye a la eliminación renal del glicopirronio. Se ha recuperado en la orina hasta el 20% de la dosis en forma de compuesto original.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

---

sustancia en la circulación general 24 horas después (o más de 24 horas después) de la inhalación.

**Linealidad o no linealidad**

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

**Poblaciones especiales**

Un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en pacientes con EPOC permitió identificar al peso corporal y la edad como factores que contribuían a la variabilidad interindividual de la exposición sistémica. Seebri Breezhaler (50 µg, una vez al día) puede administrarse con toda seguridad a personas de cualquier grupo de edad y peso.

El sexo biológico, el tabaquismo y el FEV<sub>1</sub> carecieron de efectos aparentes sobre la exposición sistémica.

**Pacientes con disfunción hepática**

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. El glicopirronio se elimina de la circulación general principalmente por vía renal (véase el apartado 11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA - ELIMINACIÓN). No cabe esperar que una alteración del metabolismo hepático del glicopirronio vaya a producir un aumento clínicamente importante de la exposición sistémica.

**Pacientes con disfunción renal**

La disfunción renal altera la exposición sistémica al bromuro del glicopirronio. La exposición sistémica total puede llegar a ser hasta 1,4 veces mayor en los sujetos con disfunción renal leve o moderada –lo cual representa un aumento medio moderado– y hasta 2,2 veces mayor en los sujetos con disfunción renal grave y nefropatía terminal. Un análisis farmacocinético poblacional reveló que Seebri Breezhaler puede usarse a la dosis recomendada en los pacientes con EPOC aquejados de disfunción renal entre leve y moderada (tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] ≥ 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

**Origen étnico**

No se apreciaron diferencias importantes en la exposición sistémica total (AUC) entre los sujetos de origen japonés y los sujetos de raza blanca que inhalaron el bromuro de glicopirronio. Se dispone de datos farmacocinéticos insuficientes en personas de otras razas o etnias.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

---

### **ESTUDIOS CLÍNICOS**

El programa de desarrollo clínico de fase III de Seebri Breezhaler consistió en dos estudios claves –un estudio comparativo con placebo de 6 meses de duración y otro estudio comparativo con placebo y con tratamiento activo de 12 meses de duración–, en los que participaron 1888 pacientes con diagnóstico clínico de EPOC, que tenían por lo menos 40 años, antecedentes de tabaquismo (consumo de al menos 10 paquetes de cigarrillos-años), un FEV<sub>1</sub> tras la administración de broncodilatadores <80% y ≥30% del valor normal previsto y una razón (o cociente) de FEV<sub>1</sub>/FVC tras la administración de broncodilatadores inferior al 70%.

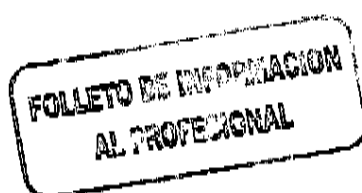
#### **Función pulmonar**

En dichos estudios, Seebri Breezhaler, administrado en dosis de 50 µg una vez al día, produjo mejoras clínicamente significativas de la función pulmonar (según el FEV<sub>1</sub>) durante un periodo de 24 horas. A juzgar por el criterio de valoración principal a las 12 semanas (FEV<sub>1</sub> mínimo a las 24 horas, es decir, el FEV<sub>1</sub> registrado hacia el final del periodo de 24 horas entre una dosis y otra), en los estudios de 6 meses y de 12 meses de duración, Seebri Breezhaler produjo un beneficio broncodilatador de 0,108 l y 0,097 l, respectivamente, en comparación con el placebo ( $p < 0,001$ ). En el estudio de 12 meses, en el grupo que recibió 18 µg de tiotropio una vez al día sin enmascaramiento, la mejora con respecto al placebo fue de 0,083 l ( $p < 0,001$ ).

En ambos estudios, Seebri Breezhaler produjo una broncodilatación rápida. En el estudio de 6 meses, el aumento del FEV<sub>1</sub>, en comparación con el placebo, fue de 0,093 l y de 0,144 l después de 5 y 15 minutos de la primera dosis, respectivamente. En el estudio de 12 meses, el aumento del FEV<sub>1</sub>, en comparación con el placebo, fue de 0,087 l y de 0,143 l después de 5 y 15 minutos de la primera dosis, respectivamente ( $p < 0,001$ ). Con el tiotropio, el aumento del FEV<sub>1</sub>, en comparación con el placebo, fue de 0,045 l y de 0,078 l después de 5 y 15 minutos de la primera dosis, respectivamente ( $p < 0,001$ ).

En los estudios fundamentales, Seebri Breezhaler surtió efecto de forma rápida, en un plazo de 5 minutos después de la inhalación, con un aumento del FEV<sub>1</sub> de entre 0,091 y 0,094 l con respecto al inicio.

El criterio de valoración principal (a las 12 semanas) demostró que la mejora del FEV<sub>1</sub> mínimo (media de valores) se mantenía durante todo el tratamiento en ambos estudios de 6 y de 12 meses de duración. El FEV<sub>1</sub> mínimo (media de valores) aumentó en 0,113 l a la semana 26 del estudio de 6 meses y en 0,108 l a la semana 52 del estudio de 12 meses en comparación con el placebo. Estos datos indican que el efecto broncodilatador de Seebri Breezhaler, valorado a lo largo de 24 horas, se mantiene durante un periodo de un año desde la administración de la primera dosis.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

---

En el estudio de 6 meses, se realizaron espirometrías seriadas el día 1 (Fig 1), a la semana 12 (Fig 2) y a la semana 26. En el estudio de 12 meses, se efectuaron espirometrías seriadas el día 1 (Fig 3), a la semana 12 (Fig 4) y a la semana 52.

Los datos de las espirometrías seriadas sirvieron para calcular el área bajo la curva (AUC) del FEV<sub>1</sub>, normalizada en función del tiempo. En el estudio de 6 meses, a las semanas 12 y 26, Seebri Breezhaler produjo un beneficio de 0,133 l y 0,199 l en el AUC<sub>0-24 h</sub> del FEV<sub>1</sub> en comparación con el placebo, respectivamente ( $p < 0,001$ ). En el estudio de 12 meses, a la semana 12, Seebri Breezhaler proporcionó un beneficio de 0,106 l en el AUC<sub>0-24 h</sub> del FEV<sub>1</sub> ( $p < 0,001$ ) en comparación con el placebo; con el tiotropio, la diferencia terapéutica con respecto al placebo fue de 0,079 l ( $p = 0,014$ ). En el estudio de 12 meses, a la semana 52, Seebri Breezhaler produjo un beneficio de 0,106 l en el AUC<sub>0-24 h</sub> del FEV<sub>1</sub> en comparación con el placebo ( $p < 0,001$ ); con el tiotropio, la diferencia terapéutica con respecto al placebo fue de 0,040 l ( $p = 0,279$ ).

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

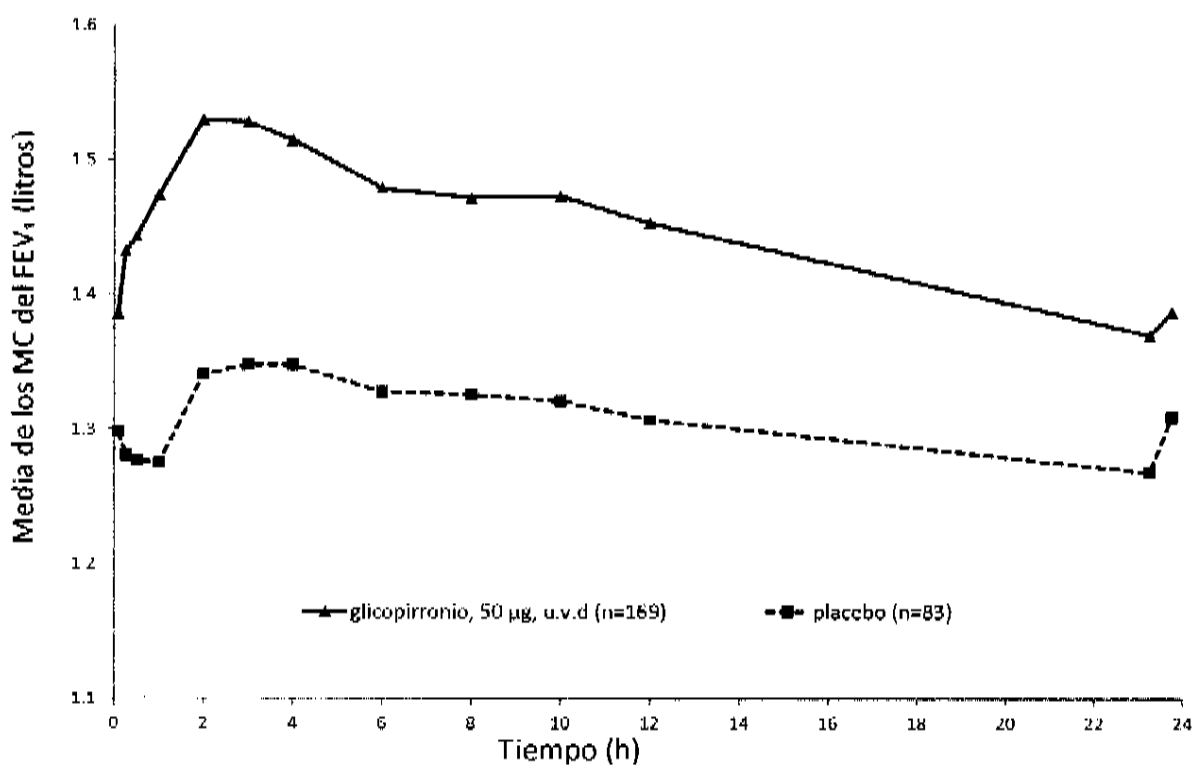
Ref.: RF347639/12

Reg. I.S.P. N° F-19697/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

---

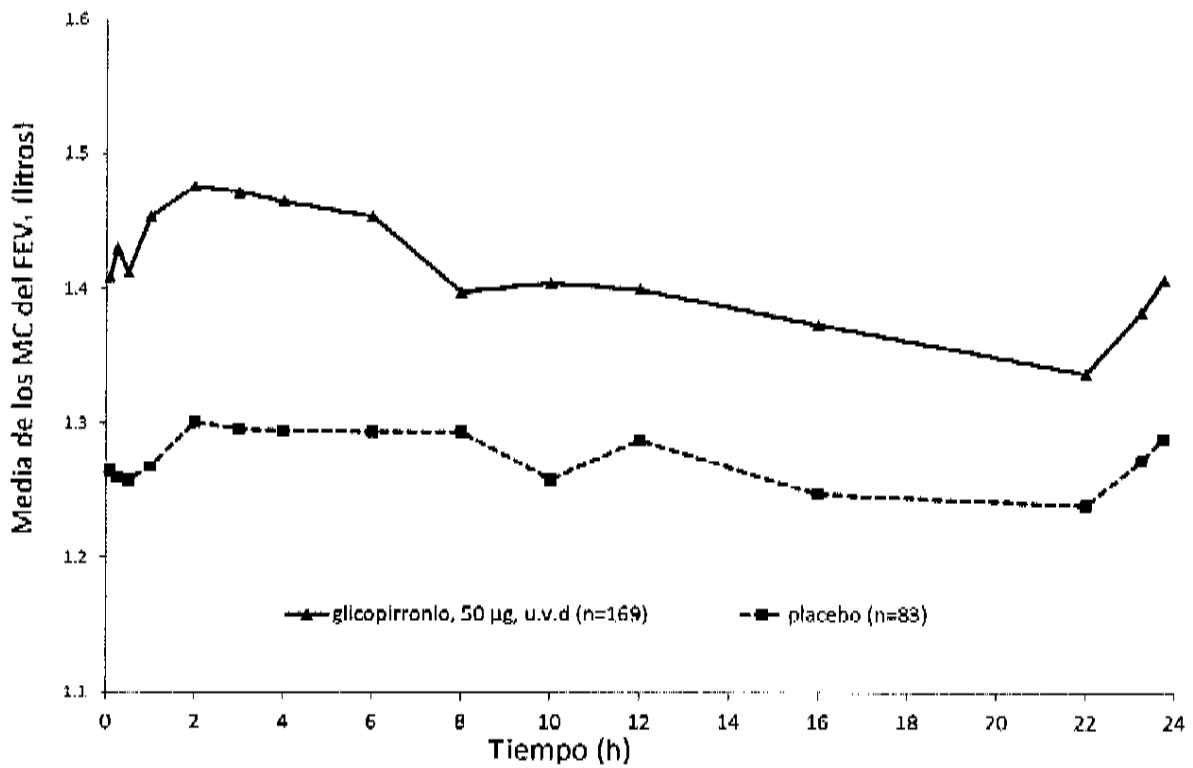
**Figura 1** Estudio fundamental de 6 meses: Datos de las espirometrías seriadas (medias de los mínimos cuadrados del FEV<sub>1</sub> [litros]) tras la primera dosis



FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

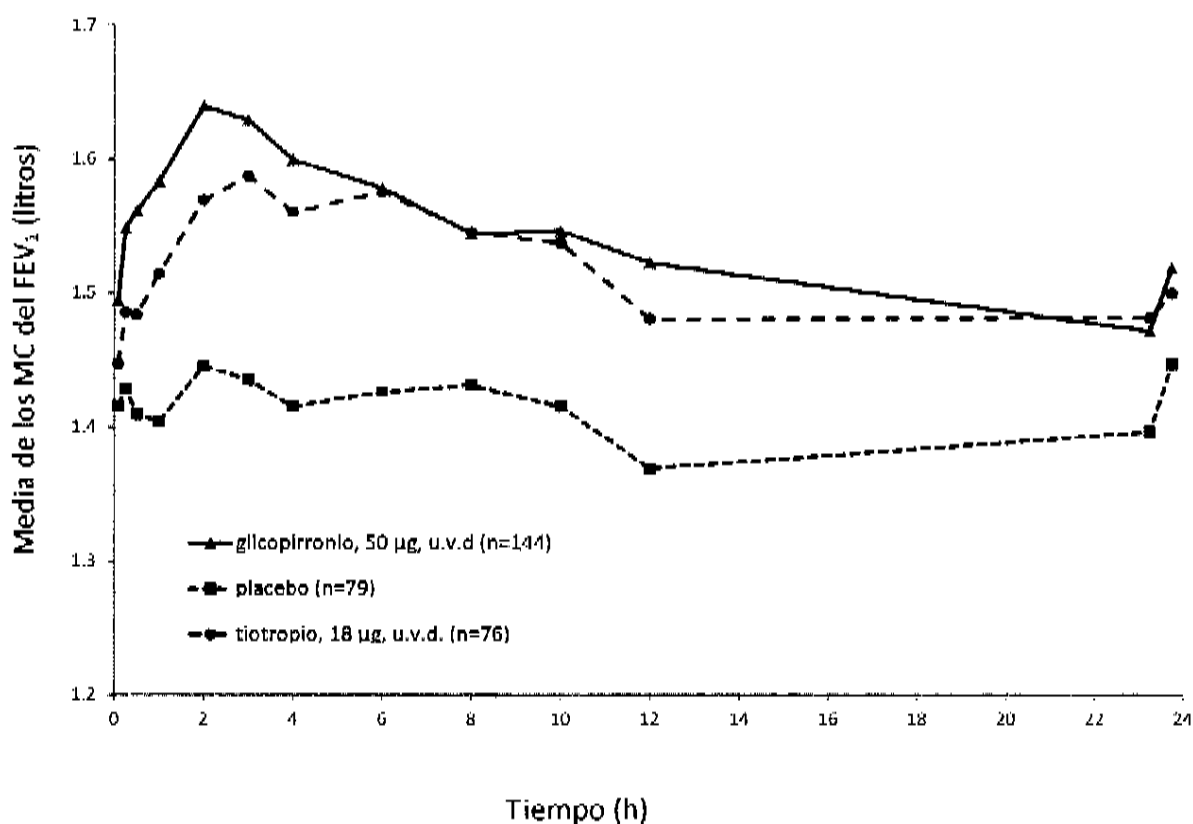
**Figura 2** Estudio fundamental de seis meses: Datos de las espirometrías seriadas (medias de los mínimos cuadrados del FEV<sub>1</sub> [litros]) a la semana 12



**FOLLETO DE INFORMACION  
 AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

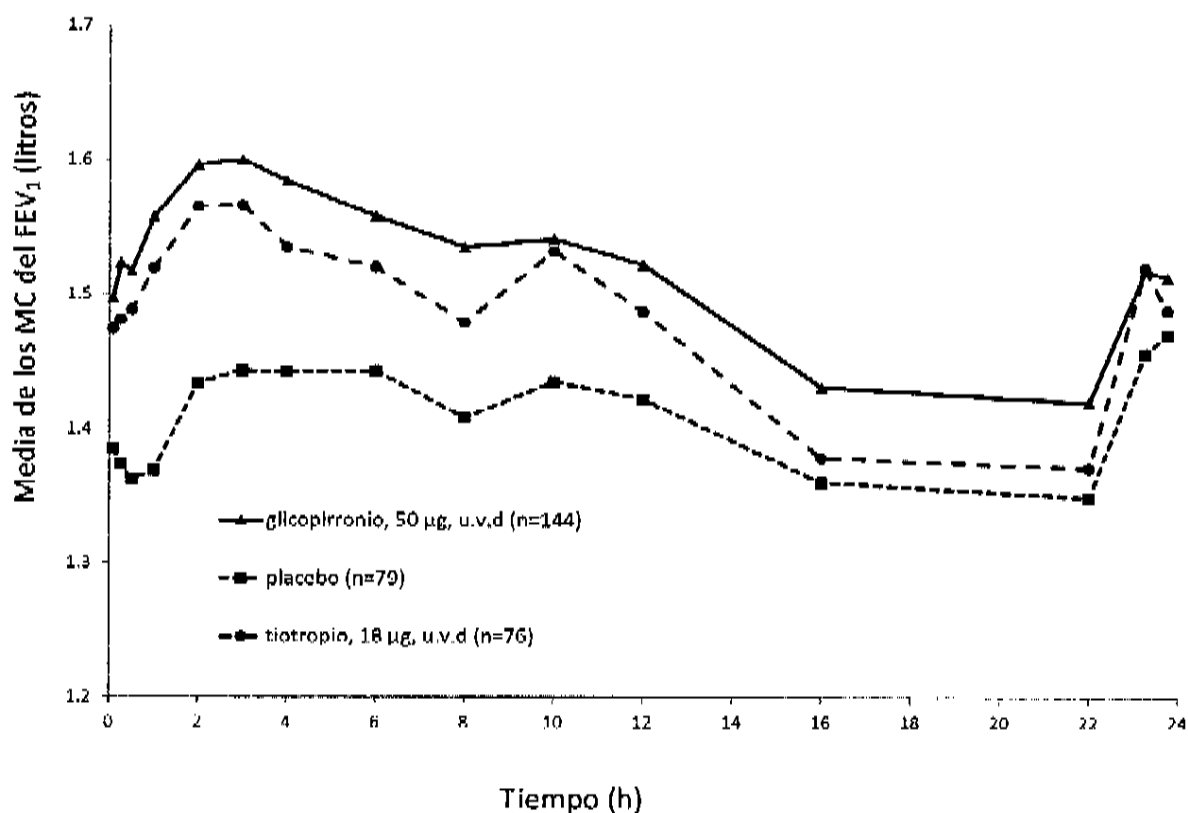
**Figura 3** Estudio fundamental de doce meses: Datos de las espirometrías seriadas (medias de los mínimos cuadrados del FEV<sub>1</sub> [litros]) tras la primera dosis





**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

**Figura 4** Estudio fundamental de doce meses: Datos de las espirometrías seriadas (medias de los mínimos cuadrados del FEV<sub>1</sub> [litros]) a la semana 12



Además de mejorar el FEV<sub>1</sub>, Seebri Breezhaler aumentó sistemáticamente la capacidad vital forzada (FVC) y la capacidad inspiratoria en ambos estudios fundamentales. A la semana 12, en los estudios de 6 y de 12 meses de duración, Seebri Breezhaler aumentó la FVC mínima media en 0,194 l y en 0,183 l, respectivamente en comparación con el placebo ( $p < 0,001$ ). Asimismo, a la semana 12, en los estudios de 6 y de 12 meses de duración, Seebri Breezhaler mejoró la capacidad inspiratoria mínima en 0,097 l y 0,129 l ( $p \leq 0,001$ ), respectivamente, en comparación con el placebo.

#### Beneficio sintomático

Seebri Breezhaler (50 µg, u.v.d.) redujo significativamente la disnea valorada por medio del Índice de Transición de la Disnea (ITD). En un análisis conjunto de los estudios fundamentales de 6 y de 12 meses de duración, el porcentaje de pacientes que respondían al tratamiento con una diferencia clínicamente significativa  $\geq 1$  punto (de mejoría) en la puntuación focal del ITD a la semana 26 fue de 58,4% con Seebri Breezhaler, de 46,4% con el

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

---

placebo y de 53,4% con el tiotropio. La diferencia de porcentaje de pacientes que respondían al tratamiento fue estadísticamente significativa cuando se comparó Seebri Breezhaler con el placebo ( $<0,001$ ) y el tiotropio con el placebo ( $p=0,009$ ).

Seebri Breezhaler (50  $\mu\text{g}$ , u.v.d.) también ejerció un efecto significativo en el estado de salud determinado mediante el Cuestionario Respiratorio Saint George's (SGRQ). Un análisis conjunto de los estudios fundamentales de 6 y de 12 meses de duración reveló que el porcentaje de pacientes que respondían (con una mejora clínicamente importante de la puntuación total del SGRQ [ $\leq -4$ ] a la semana 26) era de 57,8% con Seebri Breezhaler, de 47,6% con el placebo y de 61,0% con el tiotropio. La diferencia de porcentaje de pacientes que respondían al tratamiento fue estadísticamente significativa cuando se comparó Seebri Breezhaler con el placebo ( $<0,001$ ) y el tiotropio con el placebo ( $p=0,004$ ).

En un análisis conjunto de los estudios de 6 y de 12 meses de duración, Seebri Breezhaler (50  $\mu\text{g}$ , u.v.d.) prolongó significativamente el tiempo transcurrido hasta la primera reagudización moderada o grave de la EPOC y redujo la tasa de reagudizaciones moderadas o graves de la EPOC (las reagudizaciones moderadas eran aquellas que requerían tratamiento con antibióticos o con corticosteroides sistémicos, las graves eran las que requerían hospitalización). En el análisis conjunto de la semana 26, la proporción de pacientes con reagudizaciones moderadas o graves de la EPOC fue de 19,8% con Seebri Breezhaler y de 27,2% con el placebo, y la razón (o cociente) estimada de riesgos correspondiente al tiempo transcurrido hasta una reagudización moderada o grave fue de 0,64 [IC del 95%: 0,520, 0,799;  $p < 0,001$ ], lo cual indica una reducción del riesgo del 36% en comparación con el placebo; análogamente, la razón estimada de riesgos correspondiente al tiempo transcurrido hasta la primera reagudización grave que exigió hospitalización fue de 0,39 [IC del 95%: 0,205, 0,728,  $p < 0,003$ ]. En el análisis conjunto de la semana 26 se apreció una menor tasa de reagudizaciones estadísticamente significativa en los pacientes tratados con Seebri Breezhaler que en los que recibieron el placebo; la razón (o cociente) de tasas fue de 0,66 (IC del 95%: 0,525, 0,841;  $p < 0,001$ ).

En los estudios de 6 y de 12 meses de duración, Seebri Breezhaler (50  $\mu\text{g}$ , u.v.d.) redujo significativamente el uso de medicamentos de rescate en 0,46 descargas por día ( $p = 0,005$ ) a lo largo de 26 semanas y en 0,37 descargas por día ( $p = 0,039$ ) a lo largo de 52 semanas, respectivamente, en comparación con el placebo.

El efecto reductor de la hiperinsuflación dinámica de Seebri Breezhaler y las mejoras asociadas de la tolerancia al ejercicio se investigaron en un ensayo aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo con placebo efectuado en 108 pacientes con EPOC entre moderada y grave. Seebri Breezhaler logró su efecto completo de mejorar la capacidad inspiratoria durante el ejercicio (0,23 l) y produjo efectos estadísticamente significativos en el tiempo de resistencia al ejercicio de 43 segundos (un aumento del 10%) después de la primera dosis. Al cabo de tres semanas de tratamiento, Seebri Breezhaler mejoró el tiempo de resistencia al ejercicio en 89 segundos (un aumento del 21%) y aumentó la capacidad inspiratoria durante el ejercicio en 0,20 l.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

---

**DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA**

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

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

Los estudios de genotoxicidad no han revelado indicios de poder mutágeno ni clastógeno por parte del bromuro de glicopirronio. Los estudios de carcinogénesis realizados en ratones transgénicos por vía oral y en ratas por vía inhalatoria no han revelado indicios de carcinogénesis con exposiciones sistémicas (AUC) que eran considerablemente mayores (casi 53 veces mayores en los ratones y cerca de 75 veces mayores en las ratas) que la máxima dosis diaria de 50 µg recomendada para uso humano.

Los datos publicados sobre el bromuro de glicopirronio no han evidenciado problemas de toxicidad para la función reproductora. Seebri Breezhaler no resultó teratógeno cuando se administró por inhalación a ratas o conejos. Los estudios de reproducción en ratas y otros datos obtenidos en animales no han revelado problemas de fecundidad masculina o femenina ni de desarrollo pre y posnatal.

El bromuro de glicopirronio y sus metabolitos no atraviesan significativamente la barrera hemato-placentaria de ratonas, conejas y perras preñadas. El bromuro de glicopirronio y sus metabolitos se eliminan en la leche de las ratas lactantes y alcanzan concentraciones 10 veces mayores en la leche que en la sangre de las progenitoras.

**CONSERVACIÓN**

Véase la caja plegable.



Ref.: RF347639/12

Reg. I.S.P. N° F-19697/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

Seebri Breezhaler no debe utilizarse tras la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

Seebri Breezhaler debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

**INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN**

Para la administración o la utilización correcta del producto, remítase al apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN.

**INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES**

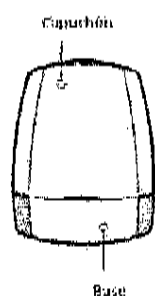
Esta parte del prospecto explica cómo debe utilizarse y cuidarse el inhalador de Seebri Breezhaler. Por favor, léala detenidamente y siga sus instrucciones.

Si tiene dudas, **pregunte al médico o al farmacéutico.**

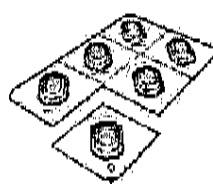
**Envase de Seebri Breezhaler**

Un envase de Seebri Breezhaler contiene:

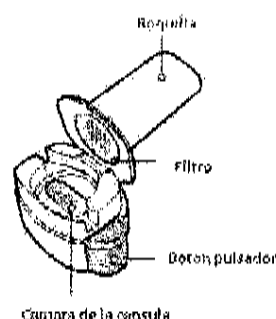
- Un inhalador de Seebri Breezhaler.
- Uno o más blísteres que contienen las cápsulas de Seebri Breezhaler que se introducen en el inhalador.



Inhalador



Tira de blísteres



Base del inhalador

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

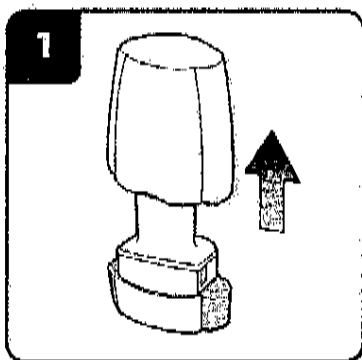
---

Utilice únicamente el inhalador de Seebri Breezhaler contenido en este envase. No utilice las cápsulas de Seebri Breezhaler con otro inhalador, ni use el inhalador de Seebri Breezhaler para tomar otros medicamentos en cápsulas.

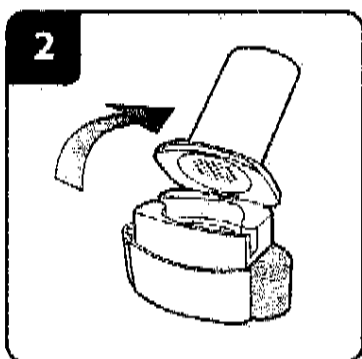
Deseche el inhalador después de 30 días de uso. Pregunte al farmacéutico cómo desechar los medicamentos y los inhaladores que ya no necesita.

No ingiera las cápsulas de Seebri Breezhaler. El polvo de las cápsulas debe inhalarse.

**Cómo utilizar el inhalador**



**Retire el capuchón protector.**



**Abra el inhalador:**

Sujete firmemente la base del inhalador e incline la boquilla para abrirlo.

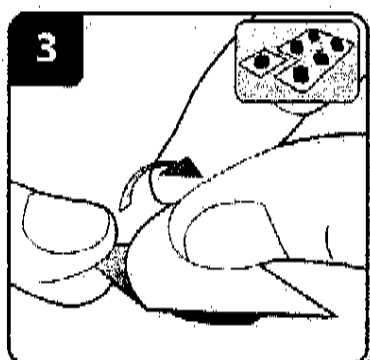
**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF347639/12

Reg. I.S.P. N° F-19697/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

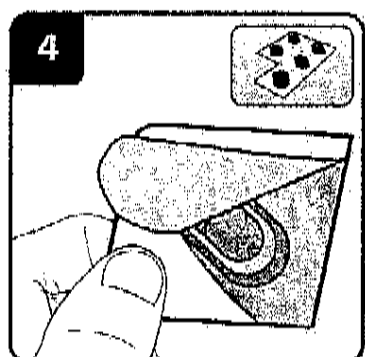
---



**Prepare la cápsula:**

Separe uno de los blísteres de la tira por la línea de perforación.

Despegue la lámina protectora del blíster para exponer la cápsula.

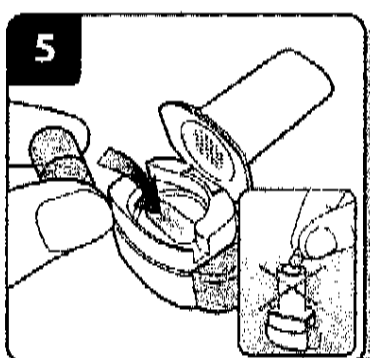


**Extraiga la cápsula:**

Las cápsulas deben conservarse siempre dentro de los blísteres y solo deben retirarse antes de utilizarlas.

Con las manos secas, extraiga la cápsula del blíster.

No ingiera la cápsula.



**Inserte la cápsula:**

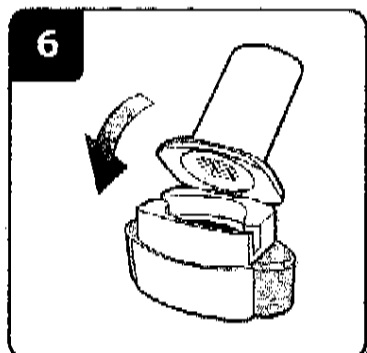
Coloque la cápsula en la cámara del inhalador.

**No coloque nunca la cápsula directamente en la boquilla.**

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

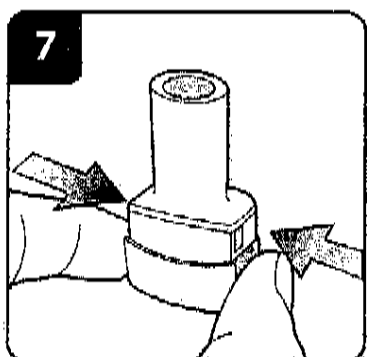
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

---



**Cierre el inhalador:**

Cierre por completo el inhalador. Deberá oír un «clic» en el momento en que se cierre totalmente.



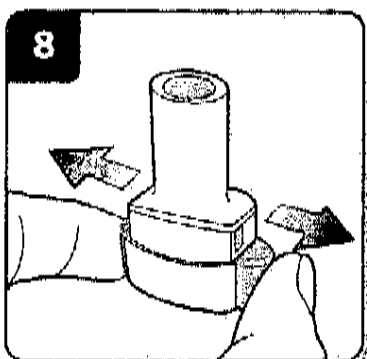
**Perfore la cápsula:**

Sujete el inhalador en posición vertical con la boquilla hacia arriba.

Presione a fondo ambos botones pulsadores una vez. Deberá oír un «clic» en el momento en que se perfora la cápsula.

**No presione más de una vez los botones pulsadores.**

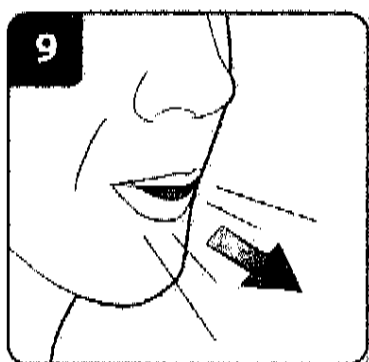
**Suelte del todo los botones pulsadores.**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

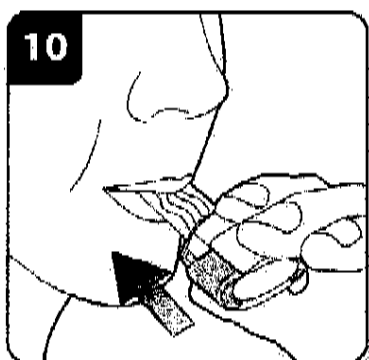
---



**Espire (expulse el aire):**

Antes de introducir la boquilla en la boca, espire (expulse el aire) profundamente.

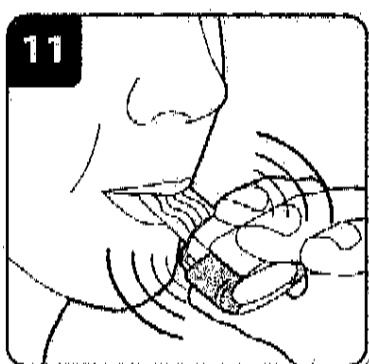
**No sople nunca dentro de la boquilla.**



**Inhale el medicamento:**

Antes de inspirar (tomar aire), introduzca la boquilla en la boca y cierre los labios en torno a ella. Sujete el inhalador de modo que los botones pulsadores queden situados a la derecha y a la izquierda (no arriba y abajo).

Inspire (tome aire) de forma rápida y constante, y tan profundamente como pueda. **No presione los botones pulsadores.**



**Nota:**

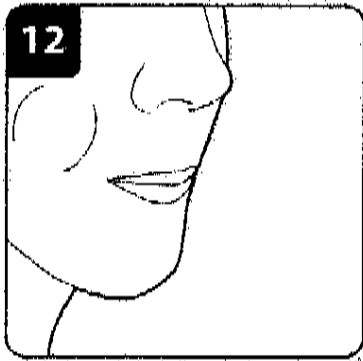
Cuando inspire a través del inhalador, la cápsula girará en la cámara y usted deberá oír un zumbido. Notará un gusto dulzón a medida que el medicamento penetre en los pulmones.

Si no oye un zumbido, puede que la cápsula esté atascada en el compartimento. Si es así, abra el inhalador y libérela con cuidado dando golpecitos en la base del aparato. **No intente liberar la cápsula presionando los botones pulsadores.** En caso necesario, repita los pasos 9 y 10.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

---

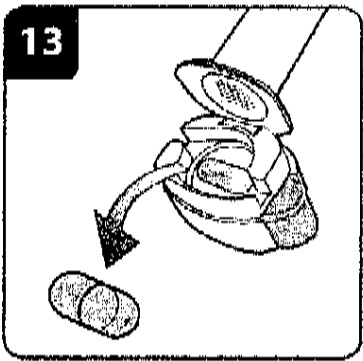


**Contenga la respiración:**

**Contenga la respiración** todo lo posible (por lo menos 5-10 segundos), al tiempo que extrae el inhalador de la boca. Seguidamente espire (expulse el aire).

Abra el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula. Si queda, cierre el inhalador y repita los pasos 9 a 12. La mayoría de las personas son capaces de vaciar la cápsula en una o dos inhalaciones.

Algunas personas ocasionalmente tosen al poco de inhalar el medicamento. En caso de que le ocurra, no se preocupe: si la cápsula está vacía, es que ha recibido la dosis completa.



**Extraiga la cápsula:**

Cuando haya terminado de inhalar su dosis diaria de Seebri Breezhaler, abra de nuevo la boquilla, incline el inhalador para que la cápsula vacía salga y deseche ésta. Cierre el inhalador y coloque de nuevo el capuchón.

No conserve las cápsulas en el inhalador de Seebri Breezhaler.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF347639/12

Reg. I.S.P. N° F-19697/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

---

**RECUERDE:**

- No ingiera las cápsulas de Seebri Breezhaler.
- Utilice únicamente el inhalador de Seebri Breezhaler contenido en este envase.
- Las cápsulas deben conservarse siempre dentro de los blísteres y solo deben retirarse antes de utilizarlas.
- No coloque nunca una cápsula Breezhaler directamente en la boquilla del inhalador de Seebri Breezhaler.
- No presione más de una vez los botones pulsadores.
- No sople nunca dentro de la boquilla del inhalador de Seebri Breezhaler.
- Suelte siempre los botones pulsadores antes de inhalar.
- No lave nunca con agua el inhalador de Seebri Breezhaler. Manténgalo seco. Véase más adelante «Cómo limpiar el inhalador».
- No desmonte nunca el inhalador de Seebri Breezhaler.
- Utilice siempre el inhalador de Seebri Breezhaler nuevo incluido en cada caja nueva del medicamento Seebri Breezhaler.
- No conserve las cápsulas en el inhalador de Seebri Breezhaler.
- Mantenga siempre el inhalador de Seebri Breezhaler y las cápsulas de Seebri Breezhaler en un lugar seco.

**Información complementaria**

Ocasionalmente, fragmentos muy pequeños de la cápsula pueden atravesar el filtro y penetrar en la boca. En tal caso, puede que note esos fragmentos en la lengua. No es peligroso ingerirlos ni inhalarlos. Las probabilidades de que la cápsula se fragmente aumentan si se perfora más de una vez (paso 7).

**Cómo limpiar el inhalador**

No lave nunca con agua el inhalador de Seebri Breezhaler. Si desea limpiarlo, frote la boquilla por dentro y por fuera con un paño limpio y seco que no deje pelusa para eliminar los restos de polvo. Manténgalo seco.

**Fabricante:**

Véase la caja plegable.

**Prospecto internacional**

Información publicada en: Octubre de 2011



Ref.: RF347639/12

Reg. I.S.P. N° F-19697/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SEEBRI BREEZHALER POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 50 mcg**

---

~~® = marca registrada~~

**Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza**

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

