

Departamento de Registro Farmacéutico

ULTIBRO[®] BREEZHALER[®]

(combinación en dosis fijas de maleato de indacaterol y
bromuro de glicopirronio)

110 µg y 50 µg, polvo para inhalación en cápsulas duras

Prospecto internacional

Autor del IPL:	Sravanthi Diddi
Autor de la CDS:	Souhayla El Maadid
Aprobación por GLC:	9 de junio de 2020
Fecha de entrada en vigor:	23 de junio de 2020
N.º de referencia:	2020-PSB/GLC-1126-s
Versión del documento:	Última

Ultibro® Breezhaler®

Agonista adrenérgico β_2 y anticolinérgico

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Polvo para inhalación en cápsulas duras de 110 μg de indacaterol y 50 μg de glicopirronio.

Cápsulas de polvo blanco o casi blanco compuestas de una parte superior de color amarillo transparente, en la que está impreso en tinta negra el logotipo de la empresa () y de una parte inferior incolora transparente en la que está impreso el código IGP110.50 del producto en tinta azul bajo dos barras azules.

Sustancias activas

Cada cápsula contiene 143 μg de maleato de indacaterol (que equivalen a 110 μg de indacaterol) y 63 μg de bromuro de glicopirronio (que equivalen a 50 μg de glicopirronio).

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

Código ATC: R03AL04

Grupo terapéutico: Inhaladores adrenérgicos. Adrenérgicos en asociación con anticolinérgicos, incluyendo asociaciones triples con corticosteroides.

Excipientes

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

Componentes de la cubierta de la cápsula: hipromelosa, agua purificada, carragenina, cloruro de potasio, tartrazina.

La información puede diferir en algunos países.

INDICACIONES

Ultibro Breezhaler está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento que se administra una vez al día para el alivio de los síntomas y la disminución de las reagudizaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Población destinataria general

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

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Ultibro Breezhaler puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes con disfunción renal leve o moderada. En los pacientes con disfunción renal severa o con insuficiencia renal crónica terminal que necesitan diálisis sólo puede administrarse en la dosis recomendada si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos. Véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA.

Disfunción hepática

Ultibro Breezhaler puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes con disfunción hepática leve o moderada. No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática grave. Véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

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

Pacientes geriátricos (mayores de 75 años)

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

Modo de administración

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

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

Las cápsulas de Ultibro Breezhaler deben conservarse siempre dentro de los blísteres para protegerlas de la humedad y solo deben extraerse INMEDIATAMENTE ANTES DE USARLAS (véase el apartado CONSERVACIÓN).

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Ultibro Breezhaler no debe administrarse con productos que contienen otros agonistas adrenérgicos β de acción prolongada o antagonistas muscarínicos de acción prolongada, que son las clases farmacológicas a las que pertenecen los componentes de Ultibro Breezhaler (véase el apartado INTERACCIONES).

Asma

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

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

No debe utilizarse contra episodios agudos

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

Hipersensibilidad

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

Broncoespasmo paradójico

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

Efectos anticolinérgicos vinculados al glicopirronio

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

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

Pacientes con disfunción renal severa

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

Efectos sistémicos de los agonistas β

Por lo general, no se observan efectos clínicamente importantes sobre el aparato cardiovascular tras la administración de Ultibro Breezhaler en la dosis recomendada; no obstante, como todos los compuestos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Ultibro Breezhaler debe utilizarse con cautela en los pacientes con trastornos cardiovasculares (coronariopatías, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión), en los pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis y en aquellos extremadamente sensibles a los agonistas adrenérgicos β_2 .

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

Efectos cardiovasculares de los agonistas β

Como otros fármacos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Ultibro Breezhaler puede provocar un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, que se refleja en aumentos del pulso, la tensión arterial o los síntomas. Ante tales manifestaciones, podría ser necesario retirar el medicamento. Además, los agonistas adrenérgicos β pueden producir alteraciones del ECG, como el aplanamiento de la onda T, la prolongación del intervalo QT y la depresión del segmento ST, si bien se desconoce la importancia clínica de tales anomalías. Por lo tanto, los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA) o los productos combinados que contengan LABA, como Ultibro Breezhaler, se deben usar con precaución en pacientes con prolongación conocida o presunta del intervalo QT o que estén siendo tratados con medicamentos que afectan dicho intervalo.

Hipopotasemia con los agonistas β

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

En los estudios clínicos en los que Ultibro Breezhaler se administró en la dosis terapéutica recomendada no se ha observado que la hipopotasemia produzca efectos clínicamente importantes (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Hiper glucemia con los agonistas β

La inhalación de dosis elevadas de agonistas adrenérgicos β_2 puede aumentar la glucosa plasmática. Tras el inicio del tratamiento con Ultibro Breezhaler es necesaria una vigilancia más estrecha de la glucemia en los pacientes diabéticos. En los estudios clínicos prolongados (ENLIGHTEN y RADIATE), más pacientes del grupo de Ultibro Breezhaler (4,9%) que del grupo del placebo (2,7%) experimentaron variaciones clínicamente notables de la glucemia. No se ha investigado Ultibro Breezhaler en pacientes con diabetes mellitus que no estuviera adecuadamente compensada.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil toxicológico de Ultibro Breezhaler se basa en la experiencia de uso del medicamento y de los fármacos que lo componen por separado.

Resumen del perfil toxicológico

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

El programa de estudios clínicos de fase III de Ultibro Breezhaler constó de 11 estudios e incluyó a más de 10.000 pacientes con diagnóstico clínico de EPOC de moderada a muy severa. Se agruparon los datos de seguridad de 4352 pacientes que participaron en 9 de tales estudios en los que Ultibro Breezhaler (110/50 μg) se administró una vez al día durante al menos 4 semanas.

Los síntomas característicos del perfil toxicológico son los típicamente anticolinérgicos y adrenérgicos β que se relacionan con los fármacos componentes de la combinación por separado. Las otras reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el producto farmacéutico (descritas con una frecuencia de $\geq 3\%$ y con mayor asiduidad que con el placebo) fueron la cefalea, la tos y la rinofaringitis.

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

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (Tabla 1). La frecuencia de las reacciones adversas se determinó a partir de un conjunto de 3 ensayos comparativos con placebo de fase III de 6 y 12 meses de duración. Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Ultibro Breezhaler produjo reacciones adversas similares a las de los fármacos que lo componen por separado. Como Ultibro Breezhaler contiene indacaterol y glicopirronio, cabe esperar que se produzcan reacciones adversas del mismo tipo y severidad que las que se asocian a tales componentes por separado.

Tabla 1 Gráfica de Kaplan-Meier de la incidencia acumulada (%) de las reacciones adversas en la semana 52 (población de EPOC comparativa con placebo)

Reacciones adversas	Indacaterol/glicopirronio 110/50 µg una vez al día N = 1106 Tasa (IC del 95%)	Placebo N = 748 Tasa (IC del 95%)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior	16,96 (14,53; 19,74)	19,64 (16,67; 23,06)	Muy frecuente
Nasofaringitis	9,03 (7,26; 11,20)	8,78 (6,77; 11,37)	Frecuente
Infección del tracto urinario	2,86 (1,91; 4,29)	1,49 (0,80; 2,75)	Frecuente
Sinusitis	1,8 (1,11; 2,93)	1,54 (0,82; 2,88)	Frecuente
Rinitis	1,86 (1,16; 2,99)	2,98 (1,16; 2,99)	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad	2,06 (1,31; 3,21)	1,90 (1,04; 3,47)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hiperglucemia y diabetes mellitus	1,65 (0,92; 2,95)	2,42 (1,46; 4,00)	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	0,81 (0,37; 1,76)	0,98 (0,44; 2,21)	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos	1,74 (1,05; 2,88)	0,95 (0,42; 2,14)	Frecuente
Cefalea	3,24 (2,28; 4,60)	2,66 (1,64; 4,29)	Frecuente
Parestesias	0,09 (0,01; 0,64)	(0)	Rara
Trastornos oculares			
Glaucoma*	0,19 (0,05; 0,75)	(0)	Infrecuente
Trastornos cardíacos			
Cardiopatía isquémica	0,67 (0,32; 1,41)	0,78 (0,29; 2,12)	Infrecuente
Fibrilación auricular	0,8 (0,33; 1,95)	0,24 (0,03; 1,68)	Infrecuente
Taquicardia	0,39 (0,15; 1,04)	0,7 (0,29; 1,66)	Infrecuente
Palpitaciones	0,73 (0,34; 1,56)	1,38 (0,68; 2,80)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	6,84 (5,38; 8,68)	5,94 (4,30; 8,17)	Frecuente
Dolor orofaríngeo, incluida la irritación de garganta	2,95 (2,05; 4,23)	2,71 (1,70; 4,29)	Frecuente
Epistaxis	0,28 (0,09; 0,85)	0,24 (0,03; 1,68)	Infrecuente
Broncoespasmo paradójico	0,18 (0,05; 0,73)	0,51 (0,16; 1,64)	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales			
Dispepsia	2,29 (1,49; 3,51)	2,25 (1,32; 3,81)	Frecuente
Caries dental	1,39 (0,79; 2,44)	0,97 (0,43; 2,19)	Frecuente
Boca seca	0,64 (0,31; 1,34)	0,45 (0,14; 1,39)	Infrecuente
Gastroenteritis	0,28 (0,06; 1,18)	0,97 (0,43; 2,18)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Prurito o erupción	0,56 (0,25; 1,25)	0,91 (0,37; 2,24)	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético	0,92 (0,47; 1,81)	1,3 (0,60; 2,78)	Infrecuente
Espasmo muscular	0,85 (0,41; 1,73)	0,44 (0,14; 1,37)	Infrecuente
Dolor en una extremidad	0,74 (0,37; 1,47)	0,14 (0,02; 0,98)	Infrecuente

Reacciones adversas	Indacaterol/glicopirronio 110/50 µg una vez al día N = 1106 Tasa (IC del 95%)	Placebo N = 748 Tasa (IC del 95%)	Categoría de frecuencia
Mialgia	0,57 (0,25; 1,26)	0,53 (0,17; 1,70)	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios			
Obstrucción de la vejiga y retención urinaria	1,03 (0,52; 2,03)	(0)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Pirexia*	1,96 (1,26; 3,05)	1,47 (0,79; 2,72)	Frecuente
Dolor torácico	1,85 (1,13; 3,02)	1,5 (0,77; 2,92)	Frecuente
Edema periférico	0,65 (0,28; 1,48)	1,09 (0,51; 2,33)	Infrecuente
Fatiga	0,83 (0,41; 1,68)	0,54 (0,20; 1,43)	Infrecuente
De los 1106 pacientes tratados con Ultibro Breezhaler, 946 (86%) estuvieron expuestos durante al menos 26 semanas y 447 (40%) estuvieron expuestos durante al menos 52 semanas. De los 748 pacientes tratados con placebo, 588 (79%) estuvieron expuestos durante al menos 26 semanas y 339 (45%) estuvieron expuestos durante al menos 52 semanas.			
*Reacción adversa observada con Ultibro Breezhaler, pero no con los fármacos que lo componen por separado.			

Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Durante el uso comercial de Ultibro Breezhaler se han registrado las reacciones adversas que se detallan a continuación. Dado que se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que ésta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema inmunológico

Angioedema

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disfonía

Descripción de reacciones adversas específicas

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

Algunos eventos adversos graves, como la hipersensibilidad y la cardiopatía isquémica, se han notificado como reacciones adversas al indacaterol en monoterapia. La frecuencia notificada de hipersensibilidad y de cardiopatía isquémica con Ultibro Breezhaler fue del

2,06% (frente al 1,9% con el placebo) y del 0,67% (frente al 0,78% con el placebo), respectivamente.

INTERACCIONES

Interacciones vinculadas a Ultibro Breezhaler

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

No se han realizado estudios de interacción farmacológica específicos con Ultibro Breezhaler. La información sobre las posibles interacciones de Ultibro Breezhaler se basa en el potencial de interacción de los dos fármacos que lo componen por separado.

Interacciones vinculadas al indacaterol

Los estudios *in vitro* han indicado que el indacaterol tiene escaso potencial de interacción metabólica con fármacos en los niveles de exposición sistémicos que se alcanzan en la práctica clínica (véanse los epígrafes *Biotransformación y metabolismo* y *Eliminación* del apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Bloqueantes adrenérgicos β

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

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

Fármacos que prolongan el intervalo QTc

Ultibro Breezhaler, como otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , debe administrarse con cautela a pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresores tricíclicos o fármacos que prolongan el intervalo QT, pues cabe la posibilidad de que se potencien los efectos de tales sustancias sobre dicho intervalo. Los fármacos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Simpaticomiméticos

La administración concurrente de otros simpaticomiméticos (solos o en combinación) puede potenciar los efectos no deseados del indacaterol (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Hipopotasemia

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

Interacciones farmacológicas basadas en el metabolismo y el transporte

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

Interacciones vinculadas al glicopirronio

Los estudios *in vitro* revelan que no es probable que el glicopirronio inhiba o induzca el metabolismo de otros fármacos ni procesos en los que participan transportadores de fármacos. El metabolismo que involucra la participación de varias enzimas desempeña un papel secundario en la eliminación del glicopirronio (véanse los epígrafes *Biotransformación y metabolismo* y *Eliminación* del apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Es poco probable que la inhibición o la inducción del metabolismo del glicopirronio alteren de forma significativa la exposición sistémica al fármaco.

Anticolinérgicos

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

Cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos

En un estudio clínico efectuado en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que contribuye supuestamente 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 produzcan interacciones farmacológicas de interés clínico cuando se administra el glicopirronio junto con cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas que permitan informar de un riesgo asociado al producto. Tampoco se dispone de datos sobre el uso de indacaterol o de glicopirronio en mujeres embarazadas.

En un estudio del desarrollo embriofetal en ratas no se observaron efectos en los embriones o los fetos con ninguna de las dosis de Ultibro Breezhaler. El indacaterol y el glicopirronio no fueron teratógenos cuando se administraron, respectivamente, por vía subcutánea e inhalatoria a ratas y conejos.

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

Consideraciones clínicas

Parto

Información relacionada con el indacaterol

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

Información relacionada con el glicopirronio

En mujeres embarazadas sometidas a cesárea, 86 minutos después de que recibieran una única inyección intramuscular de 0,006 mg de bromuro de glicopirronio/kg, las concentraciones plasmáticas venosas (0,28 [0,25] ng/ml) y arteriales (0,18 [0,11] ng/ml) de glicopirronio en el cordón umbilical eran bajas (clínicamente insignificantes).

Datos

Datos en animales

Indacaterol: En conejas, solo se registraron efectos adversos en la gestación y el desarrollo embriofetal cuando se administraban dosis subcutáneas que eran más de 500 veces mayores que la dosis humana diaria inhalada de 150 μ g (exposición basada en el AUC_{0-24 h}).

Glicopirronio: El glicopirronio no resultó teratogénico 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 desarrollo pre- y posnatal. El glicopirronio y sus metabolitos no atraviesan significativamente la barrera placentaria de ratonas, conejas y perras preñadas. Los datos publicados sobre el glicopirronio en animales no indican que existan problemas de toxicidad para la función reproductora.

Lactancia

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

Mujeres y varones con capacidad de procrear

No existen recomendaciones especiales.

Infertilidad

Información relacionada con el indacaterol y el glicopirronio

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

SOBREDOSIS

Información relacionada con Ultibro Breezhaler

En un estudio de dosis únicas efectuado en voluntarios sanos, el cuádruplo de la dosis terapéutica de Ultibro Breezhaler (es decir, cuatro dosis de 110/50 µg administradas con una hora de diferencia entre sí) fue bien tolerado y no tuvo efectos importantes en la frecuencia cardíaca, el intervalo QTc, el potasio sérico o la glucemia.

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

Una sobredosis puede provocar los efectos extremos típicos de los estimulantes adrenérgicos β_2 , a saber, taquicardia, temblores, palpitaciones, cefalea, náuseas, vómitos, somnolencia,

arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipopotasemia e hiperglucemia, o puede inducir efectos anticolinérgicos, como presión intraocular elevada (causante de dolor, trastornos visuales o enrojecimiento de los ojos), obstipación o dificultades de evacuación. Está indicado un tratamiento sintomático y de apoyo. En casos graves debe hospitalizarse al paciente. Cabe la posibilidad de utilizar betabloqueantes cardioselectivos para el tratamiento de los efectos adrenérgicos β_2 , pero solo bajo la supervisión de un médico y con extrema precaución, ya que el uso de betabloqueantes pueden provocar broncoespasmo.

Información relacionada con el indacaterol

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

Información relacionada con el glicopirronio

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

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

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

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

Ultibro Breezhaler

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

Indacaterol

El indacaterol es un agonista adrenérgico β_2 de acción ultraprolongada, que se administra una vez al día. Los efectos farmacológicos de los agonistas adrenérgicos β_2 , como el indacaterol, se atribuyen, al menos parcialmente, a la estimulación de la adenilato-ciclasa intracelular, la

enzima que cataliza la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) en 3',5'-monofosfato de adenosina (monofosfato cíclico o AMPc). Las concentraciones elevadas de AMPc relajan el músculo liso de los bronquios. Los estudios *in vitro* indican que el indacaterol ejerce una mayor actividad agonista en los receptores β_2 que en los receptores β_1 y β_3 (más de 24 veces y 20 veces mayor, respectivamente). Dicha selectividad es similar a la del formoterol.

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

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

Glicopirronio

El glicopirronio es un antagonista (anticolinérgico) de los receptores muscarínicos de acción prolongada, que se administra por inhalación una vez al día como broncodilatador de mantenimiento en el tratamiento 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 bloquea la acción broncoconstrictora de la acetilcolina en las fibras musculares lisas de las vías respiratorias y eso hace que estas últimas se dilaten.

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

Su acción prolongada puede atribuirse en parte a la concentración persistente de fármaco en los pulmones, que es un reflejo de la dilatada vida media de eliminación terminal que tiene el glicopirronio una vez que se inhala con el dispositivo correspondiente, a diferencia de la vida media que se observa tras la administración intravenosa (véase el epígrafe *Eliminación* del apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Los datos farmacocinéticos obtenidos en pulmones de ratas que inhalaban el bromuro de glicopirronio proporcionan pruebas adicionales de ello.

Farmacodinamia

Efectos farmacodinámicos primarios

La combinación de indacaterol y glicopirronio en Ultibro Breezhaler comienza a surtir efecto en los 5 minutos posteriores a su administración (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS, Tabla 4). El efecto permanece constante durante el intervalo de administración de 24 horas (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS, Figuras 1 y 2).

Según las determinaciones seriadas del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) realizadas por espacio de 24 horas, el efecto broncodilatador medio fue de 0,32 litros al cabo de 26 semanas de tratamiento en comparación con el placebo. Se observó un efecto significativamente mayor con Ultibro Breezhaler que con el indacaterol, el glicopirronio o el tiotropio en monoterapia (la diferencia fue de 0,11 litros para cada comparación en el subgrupo de pacientes sometidos a espirometrías seriadas).

Con el paso del tiempo no hubo signos de taquifilaxia frente al efecto de Ultibro Breezhaler en comparación con el placebo o los fármacos que lo componen por separado.

Efectos farmacodinámicos secundarios

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

Efectos sobre la frecuencia cardíaca

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

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

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

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

Intervalo QT

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

Los efectos de Ultibro Breezhaler sobre el intervalo QTc se investigaron en voluntarios sanos tras la inhalación de 440/200 µg del medicamento (la dosis se repartió en cuatro partes que se administraron con una hora de diferencia entre sí). La mayor diferencia con respecto al placebo a tiempos equiparables fue de 4,62 ms (IC del 90%: 0,40; 8,85 ms) y la mayor disminución a tiempos equiparables fue de -2,71 ms (IC del 90%: -6,97; 1,54 ms), lo cual indica que, como cabía esperar de las propiedades de sus fármacos componentes, Ultibro Breezhaler no ejerce ningún efecto importante sobre el intervalo QT.

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

Potasio sérico y glucemia

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

Farmacocinética

Absorción

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

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

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

La exposición al glicopirronio en el estado estacionario tras la inhalación de 110/50 µg de Ultibro Breezhaler era similar a la exposición sistémica que se obtenía con la inhalación del producto de 50 µg de glicopirronio en monoterapia.

Indacaterol

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

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

Glicopirronio

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

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

Distribución

Indacaterol

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

Glicopirronio

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución en el estado estacionario (V_{ss}) del glicopirronio era de 83 l y su volumen de distribución en la fase terminal (V_z), de 376 l. El volumen aparente de distribución en la fase terminal tras la inhalación (V_z/F) era de 7310 l, lo cual es un reflejo de la eliminación mucho más lenta después de la inhalación. La

fijación del glicopirronio a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* era de entre 38 y 41% en la gama de concentraciones de 1 a 10 ng/ml. Dichas concentraciones eran por lo menos 6 veces mayores que la concentración máxima media del estado estacionario que se obtenía en el plasma con la pauta de administración de 50 µg una vez al día.

Biotransformación y metabolismo

Indacaterol

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

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

Glicopirronio

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

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 al 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 intravenosa, el compuesto M9 representa una porción pequeña en la circulación (de alrededor del 4% de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del compuesto original), se presupone que el M9 se forma mediante hidrólisis presistémica o a través de un metabolismo de primer paso hepático a partir de la fracción ingerida de la dosis de bromuro de glicopirronio inhalada por vía oral. Después de la inhalación o de la administración intravenosa, 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 destacable para inhibir las isoformas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5, los transportadores (bombas) de expulsión MDR1, MRP2 o MXR y los transportadores (bombas) de captación OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 o OCT2. Los estudios de inducción enzimática *in vitro* no han arrojado indicios de que el bromuro de glicopirronio indujese de forma clínicamente importante las isoformas investigadas del citocromo P450 o la UGT1A1 y los transportadores MDR1 y MRP2.

Eliminación

Indacaterol

En los ensayos clínicos en los que se recogieron muestras de orina, la cantidad de indacaterol que se excretaba inalterado por vía urinaria era generalmente inferior al 2% de la dosis. La depuración renal del indacaterol era de entre 0,46 y 1,20 l/h en promedio. Comparada con la depuración sérica del indacaterol (de entre 18,8 y 23,3 l/h), es evidente que la depuración renal desempeña un papel minoritario (aproximadamente entre el 2 y el 6% de la depuración sistémica) en la eliminación del indacaterol disponible sistémicamente.

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

El descenso de las concentraciones séricas de indacaterol era multifásico, con un promedio de vida media terminal comprendido entre 45,5 y 126 horas. La vida media efectiva, calculada a partir de la acumulación de indacaterol tras dosis repetidas, variaba entre 40 y 56 horas, lo que es coherente con los 12 a 15 días que se tarda aproximadamente en alcanzar el estado estacionario.

Glicopirronio

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

La eliminación renal del compuesto original representa entre el 60 y el 70% de la depuración total 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 inhalaban dosis de entre 50 y 200 µg de glicopirronio una vez al día durante uno o varios días, la depuración renal media de dicho fármaco era de entre 17,4 y 24,4 l/h. La secreción tubular activa contribuye a la eliminación

renal 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. El promedio de vida media de eliminación terminal fue más prolongado (33 a 57 horas) tras la inhalación que luego de la administración intravenosa (6,2 horas) u oral (2,8 horas). La pauta de eliminación sugiere una absorción pulmonar sostenida de glicopirronio o el ingreso de dicha sustancia en la circulación general 24 horas o más de 24 horas después de la inhalación.

Linealidad o no linealidad

Indacaterol

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

Glicopirronio

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

Poblaciones especiales

Ultibro Breezhaler

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

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

Indacaterol

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

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

Glicopirronio

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

El sexo biológico, el tabaquismo y el FEV₁ inicial no tuvieron efectos evidentes sobre la exposición sistémica.

Disfunción hepática

La farmacocinética clínica de los fármacos que componen Ultibro Breezhaler por separado indica que este medicamento puede usarse en la dosis recomendada en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática grave.

Los pacientes con disfunción hepática leve o moderada no presentaban diferencias importantes en la C_{máx} o el AUC del indacaterol. Tampoco la fijación a proteínas era diferente entre los sujetos con disfunción leve o moderada y los sujetos sanos de referencia.

No se realizaron estudios en sujetos con disfunción hepática severa, ni se efectuaron estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. El glicopirronio se elimina de la circulación general principalmente por vía renal (véase el epígrafe *Eliminación* del apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). No cabe esperar que una alteración del metabolismo hepático del glicopirronio vaya a producir un aumento clínicamente importante de la exposición sistémica.

Disfunción renal

La farmacocinética clínica de los fármacos que componen Ultibro Breezhaler por separado indica que este medicamento puede usarse en la dosis recomendada en pacientes con disfunción renal entre leve y moderada. En los pacientes con disfunción renal severa o con insuficiencia renal crónica terminal que necesitan diálisis solo puede administrarse en la dosis recomendada si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos.

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

Glicopirronio: La disfunción renal afecta la exposición sistémica al glicopirronio. Se observó un aumento medio moderado en la exposición sistémica total (AUC) de hasta 1,4 veces mayor en los sujetos con disfunción renal leve o moderada y hasta 2,2 veces mayor en los sujetos con disfunción renal severa o insuficiencia renal crónica terminal. No obstante, un análisis farmacocinético poblacional reveló que el glicopirronio puede usarse en la dosis recomendada en pacientes con EPOC y disfunción renal leve o moderada (filtración glomerular estimada de ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Raza y grupo étnico

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

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

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

El programa de estudios clínicos de fase III de Ultibro Breezhaler (IGNITE) comprendió seis estudios en los que se incluyó a más de 8000 pacientes: el SHINE, un ensayo de 26 semanas de duración, comparativo con placebo y con tratamiento activo (150 µg de indacaterol una vez al día, 50 µg de glicopirronio una vez al día y 18 µg de tiotropio una vez al día sin enmascaramiento); el ILLUMINATE, un ensayo de 26 semanas de duración, comparativo con tratamiento activo (500/50 µg de la combinación de fluticasona y salmeterol dos veces al día); el SPARK, un ensayo de 64 semanas de duración, comparativo con tratamiento activo (50 µg de glicopirronio una vez al día, 18 µg de tiotropio una vez al día sin enmascaramiento); el ENLIGHTEN, un ensayo de 52 semanas de duración, comparativo con placebo; el BRIGHT, un estudio de tolerancia al ejercicio, de 3 semanas de duración, comparativo con placebo y con tratamiento activo (tiotropio una vez al día); y el FLAME, un estudio de 52 semanas de duración, comparativo con tratamiento activo (500/50 µg de la combinación de fluticasona y salmeterol dos veces al día).

Dichos estudios incluyeron pacientes con diagnóstico clínico de EPOC entre moderada y muy severa, que tenían como mínimo 40 años de edad y un índice de consumo de cigarrillos mayor o igual a 10 años a razón de un paquete diario. De esos 5 estudios, los ensayos SHINE y ENLIGHTEN revelaron un FEV₁ tras el tratamiento broncodilatador de entre < 80% y ≥ 30% del valor normal predicho y un cociente FEV₁/FVC posterior a la administración del broncodilatador inferior al 70%. El estudio ILLUMINATE de 26 semanas y comparación con tratamiento activo incluyó pacientes con un FEV₁ tras el tratamiento broncodilatador de entre < 80% y ≥ 40% del valor normal predicho, mientras que el estudio SPARK de 64 semanas incluyó pacientes con EPOC entre severa y muy severa, con antecedentes de ≥ 1 reagudización moderada o severa de la EPOC en el año anterior, y un FEV₁ tras el tratamiento broncodilatador de < 50% del valor normal predicho. El FLAME, el estudio de 52 semanas de duración comparativo con tratamiento activo, incluyó pacientes con EPOC entre moderada y muy severa, con antecedentes de ≥ 1 reagudización moderada o severa de la EPOC en el año anterior, y un FEV₁ tras el tratamiento broncodilatador de entre ≥ 25 y < 60% del valor normal predicho.

Efectos sobre la función pulmonar

Ultibro Breezhaler administrado en dosis de 110/50 µg una vez al día produjo mejoras clínicamente importantes en la función pulmonar (medida a través del volumen espiratorio

máximo en el primer segundo, FEV₁) en varios estudios clínicos. En los estudios de fase III, los efectos broncodilatadores se observaron en un plazo de 5 minutos después de la administración de la primera dosis y se mantuvieron desde la primera dosis hasta el fin del intervalo de administración de 24 horas. No hubo atenuación del efecto broncodilatador con el transcurso del tiempo durante los estudios SHINE (26 semanas de duración) o ENLIGHTEN (52 semanas de duración).

FEV₁ mínimo

En el estudio SHINE, Ultibro Breezhaler aumentó el FEV₁ mínimo después de la administración en 200 ml en comparación con el placebo en el momento del análisis principal (semana 26; $p < 0,001$) y produjo aumentos significativos en comparación con cada fármaco por separado (indacaterol y glicopirronio) y con el tiotropio (véase la Tabla 3).

Tabla 3 FEV₁ mínimo después de la administración (media minimocuadrática) en el día 1 y en la semana 26 (criterio de valoración principal)

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

El FEV₁ medio antes de la administración (promedio de valores determinados 45 y 15 minutos antes de administrar la dosis matinal del fármaco en estudio) fue clínicamente importante y estadísticamente significativo a favor de Ultibro Breezhaler a la semana 26 en comparación con la combinación de fluticasona y salmeterol (100 ml, $p < 0,001$) (ILLUMINATE), a la semana 52 en comparación con el placebo (189 ml, $p < 0,001$) (ENLIGHTEN) y en todas las visitas efectuadas hasta la semana 64 en comparación con el glicopirronio (70-80 ml, $p < 0,001$) y el tiotropio (60-80 ml, $p < 0,001$) (SPARK). En el estudio FLAME, el FEV₁ medio antes de la administración fue clínicamente importante y estadísticamente significativo a favor de Ultibro Breezhaler en todas las visitas efectuadas hasta la semana 52 en comparación con la combinación de fluticasona y salmeterol (62-86 ml, $p < 0,001$).

FEV₁ máximo

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

AUC del FEV₁

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

Inicio del efecto

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

Tabla 4 Inicio del efecto en comparación con el placebo, el tiotropio y la combinación de fluticasona y salmeterol a los 5 y 30 minutos del día 1 y en la semana 26

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

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

Subgrupo de pacientes sometidos a espirometrías seriadas

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

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

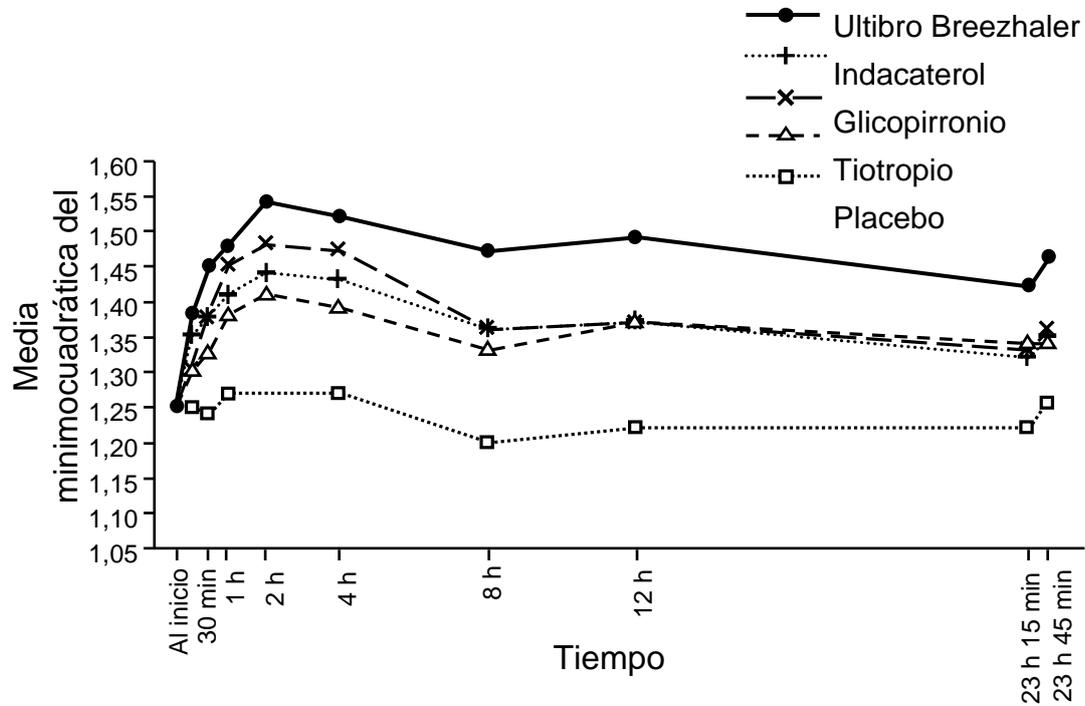
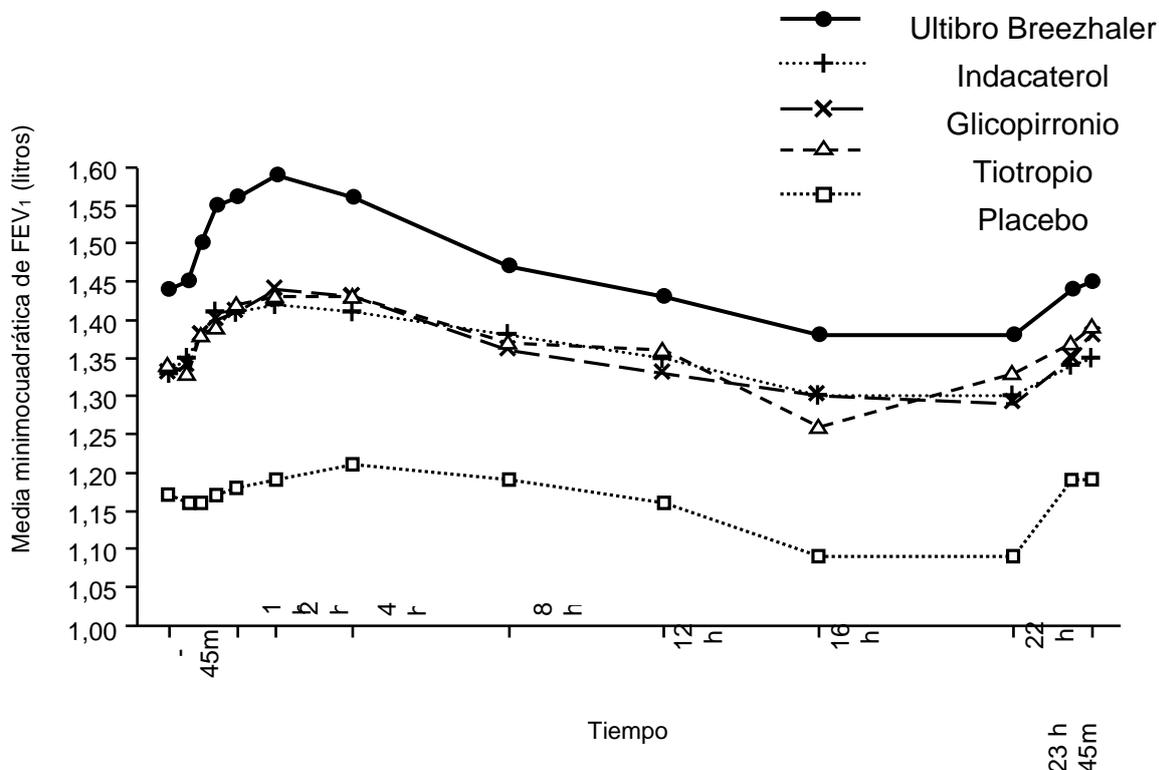


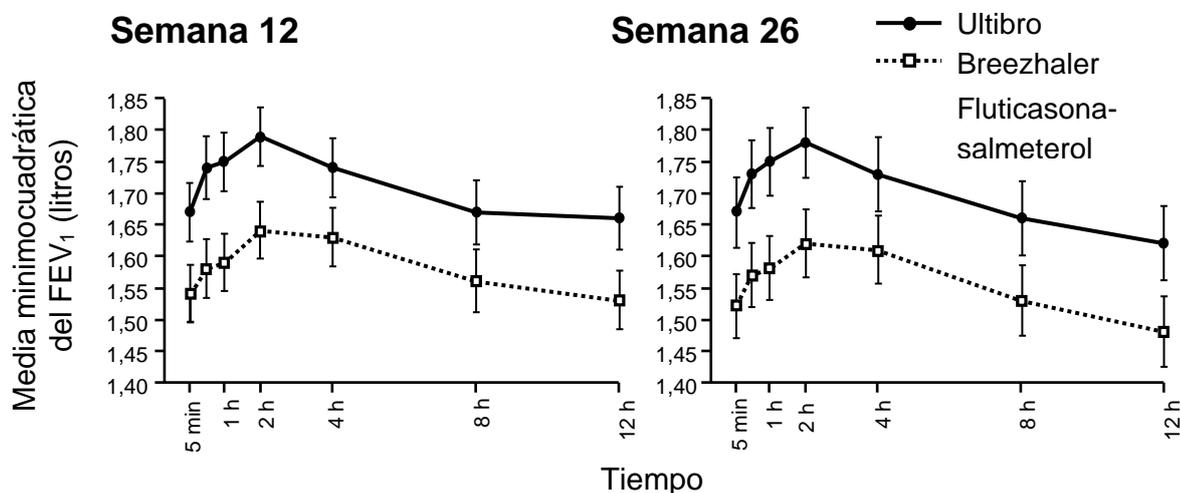
Figura 2 Curva de 23 h 45 min de las medias minimocuadráticas del FEV₁ (litros) tras 26 semanas de tratamiento (grupo completo de análisis, subgrupo de pacientes sometidos a espirometrías seriadas)



En el subgrupo de pacientes sometidos a espirometrías seriadas del estudio SHINE, Ultibro Breezhaler produjo en la semana 26 una mejora estadísticamente significativa del FEV₁ en comparación con el placebo (400 ml, $p < 0,001$) y el tiotropio (160 ml, $p < 0,001$) a las 2 horas de la administración.

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

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



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

Criterios sintomáticos

Disnea

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

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

Calidad de vida relacionada con la salud

Ultibro Breezhaler administrado una vez al día también produjo un efecto estadísticamente significativo en la calidad de vida relacionada con la salud valorada a través del Cuestionario de salud respiratoria del *St. George's Hospital* (SGRQ) a la semana 26, a juzgar por la reducción de la puntuación total del SGRQ en comparación con el placebo ($-3,01$, $p = 0,002$) y el tiotropio ($-2,13$, $p = 0,009$) (SHINE), así como a la semana 64 en comparación con el

tiotropio ($-2,69$, $p < 0,001$) (SPARK) y a la semana 52 en comparación con la combinación de fluticasona y salmeterol ($-1,3$; $p = 0,003$) (FLAME). Además, las mejoras de la puntuación de los dominios del SGRQ «síntomas», «actividad» e «impacto sobre las actividades de la vida cotidiana» resultaron todas estadísticamente significativas con respecto al tiotropio a la semana 64 («síntomas»: $-3,06$, $p = 0,003$, «actividad»: $-3,14$, $p < 0,001$, «impacto sobre las actividades de la vida cotidiana»: $-2,24$, $p = 0,008$) [SPARK]).

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

Actividades de la vida cotidiana

Ultibro Breezhaler produjo una mejora estadísticamente superior con respecto al tiotropio en el porcentaje de «días en que el paciente era capaz de llevar a cabo las actividades de la vida cotidiana» en el período de 26 semanas (8,45%, $p < 0,001$) (SHINE), así como una mejora numérica con respecto al glicopirronio (1,87; $p = 0,195$) y una mejora estadística con respecto al tiotropio (4,95; $p = 0,001$) (SPARK).

Reagudizaciones de la EPOC

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

Además, Ultibro Breezhaler demostró ser clínica y estadísticamente superior al glicopirronio y al tiotropio a la hora de reducir la tasa general de reagudizaciones de la EPOC (leves, moderadas o severas): la reducción porcentual fue del 15% en comparación con el glicopirronio ($p = 0,001$) y del 14% en comparación con el tiotropio ($p = 0,002$).

Con respecto al tiempo transcurrido hasta la primera reagudización moderada o severa de la EPOC, Ultibro Breezhaler redujo el riesgo en un 7% en comparación con el glicopirronio ($p = 0,319$).

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

En el estudio de 52 semanas de duración comparativo con tratamiento activo (FLAME), Ultibro Breezhaler administrado una vez al día cumplió el objetivo principal del estudio de no inferioridad en la tasa general de reagudizaciones de la EPOC (leves, moderadas o severas) en comparación con la combinación de fluticasona y salmeterol. Ultibro Breezhaler mostró además superioridad a la hora de reducir la tasa general anualizada de reagudizaciones de la EPOC en un 11% frente a la combinación de fluticasona y salmeterol (3,59 frente a 4,03, $p = 0,003$) y prolongó el tiempo transcurrido hasta la primera reagudización, dando lugar a

una reducción del 16% del riesgo de sufrir una reagudización (mediana de tiempo: 71 días para Ultibro Breezhaler frente a 51 días para la combinación de fluticasona y salmeterol, $p < 0,001$).

Ultibro Breezhaler redujo la tasa anualizada de reagudizaciones moderadas o severas de la EPOC en un 17% frente a la combinación de fluticasona y salmeterol (0,98 frente a 1,19, $p < 0,001$) y prolongó el tiempo transcurrido hasta la primera reagudización moderada o severa, dando lugar a una reducción del 22% del riesgo de sufrir una reagudización (centil 25: 127 días para Ultibro Breezhaler frente a 87 días para la combinación de fluticasona y salmeterol, $p < 0,001$). Menos del 50% de pacientes del grupo de Ultibro Breezhaler presentó una reagudización, por lo que el tiempo transcurrido hasta la primera reagudización moderada o severa se calculó para el primer cuartil de pacientes.

Ultibro Breezhaler redujo numéricamente la tasa anualizada de exacerbaciones severas en un 13% frente a la combinación de fluticasona y salmeterol (0,15 frente a 0,17, $p = 0,231$). Ultibro Breezhaler prolongó el tiempo transcurrido hasta la primera reagudización severa, dando lugar a una reducción del 19% del riesgo de reagudización ($p = 0,046$).

La incidencia de neumonía (confirmada mediante técnicas de diagnóstico por imagen, es decir, radiografía de tórax o TAC) fue del 3,2% en el grupo de Ultibro Breezhaler en comparación con el 4,8% en el grupo de fluticasona y salmeterol ($p = 0,017$). El tiempo transcurrido hasta la primera neumonía se prolongó en el grupo de Ultibro Breezhaler en comparación con el grupo de fluticasona y salmeterol ($p = 0,013$).

Uso del medicamento de rescate

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

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

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

Tolerancia al ejercicio

En un estudio de 3 semanas de duración (BRIGHT) en el que se determinó por cicloergometría la tolerancia al ejercicio a submáxima capacidad de esfuerzo (75%) (prueba de tolerancia al ejercicio submáximo), Ultibro Breezhaler (administrado por la mañana) redujo la hiperinsuflación dinámica y prolongó el tiempo de esfuerzo sostenido desde la primera administración. Durante el primer día de tratamiento, la capacidad inspiratoria en ejercicio mejoró significativamente (250 ml, $p < 0,001$) en comparación con el placebo. Al cabo de tres semanas de tratamiento, Ultibro Breezhaler mejoró más la capacidad inspiratoria

(320 ml, $p < 0,001$) y el tiempo de resistencia al ejercicio (59,5 segundos, $p = 0,006$) que el placebo. Con el tiotropio se obtuvieron resultados similares.

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

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Información relacionada con Ultibro Breezhaler

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

Información relacionada con el indacaterol

Los datos sobre toxicidad preclínica, basados en los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, poder cancerígeno y toxicidad para la función reproductora no revelan peligros especiales para el ser humano. En los estudios caninos de toxicidad, los efectos del indacaterol se produjeron principalmente en el aparato cardiovascular y consistieron en taquicardia, arritmias y lesiones miocárdicas. Se trata

de efectos farmacológicos conocidos atribuibles a las propiedades agonistas adrenérgicas β_2 del fármaco. Otros efectos de interés observados en los estudios de toxicidad tras dosis repetidas fueron la leve irritación de las vías respiratorias altas en las ratas, manifestada por rinitis y alteraciones del epitelio de las fosas nasales y la laringe. Todos esos efectos se observaron únicamente con exposiciones bastante superiores a la exposición humana máxima, lo cual reviste escaso interés a efectos del uso clínico.

Solo se registraron efectos adversos en la fecundidad, el embarazo, el desarrollo embrionario o el desarrollo pre- y posnatal cuando se administraban dosis que eran más de 500 veces mayores que la dosis diaria inhalada de 150 μg recomendada en el ser humano (exposición basada en el $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}$). Los efectos, en concreto un aumento de la incidencia de una anomalía ósea, se observaron en los conejos. El indacaterol no fue teratógeno cuando se administró por vía subcutánea a ratas o conejas. Los estudios de genotoxicidad no revelaron ningún poder mutágeno o clastógeno. El poder cancerígeno del indacaterol se evaluó en un estudio de 2 años de duración de administración por inhalación en ratas y en un estudio de 26 semanas de administración oral en ratones transgénicos. El tratamiento vitalicio de ratas con dosis que eran unas 30 veces mayores que la dosis recomendada en el ser humano de 150 μg una vez al día (exposición basada en el $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}$) aumentó la incidencia de leiomiomas ováricos benignos y de hiperplasia focal del músculo liso ovárico. Con otros agonistas adrenérgicos β_2 se han observado aumentos similares de la incidencia de leiomiomas en el aparato genital de ratas hembra. Un estudio de 26 semanas de duración del indacaterol en ratones hemicigóticos CB6F1/TgrasH2 no evidenció signos de poder oncógeno cuando se administraron dosis que eran por lo menos 103 veces mayores que la dosis de 150 μg una vez al día recomendada en el ser humano (exposición basada en el $\text{AUC}_{0-24\text{ h}}$).

Información relacionada con el glicopirronio

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

Los efectos observados en los estudios de toxicidad en los que se administraron dosis inhaladas de forma repetida se atribuyeron a exacerbaciones del efecto farmacológico previsto del glicopirronio o a una irritación local leve. Dichos efectos consistieron en aumentos leves o moderados de la frecuencia cardíaca en los perros y varias alteraciones reversibles en las ratas y los perros derivadas de una menor secreción por parte de las glándulas salivales, lagrimales y paratiroides y en la faringe. La opacificación del cristalino observada en los estudios crónicos en ratas se ha descrito con otros antagonistas muscarínicos y se la considera específica de dicha especie animal y de escasa importancia a efectos del uso terapéutico en los pacientes. Entre las anomalías detectadas en las vías respiratorias de las ratas se apreciaron alteraciones degenerativas o regenerativas y una inflamación de la cavidad nasal y la laringe, que son compatibles con una irritación local leve. En las ratas también se observaron alteraciones epiteliales mínimas del pulmón (en la unión bronquioloalveolar), que se consideran reacciones adaptativas leves. Todas estas anomalías se observaron a 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 glicopirronio. Los estudios de carcinogénesis realizados en ratones transgénicos por vía oral y en ratas por vía inhalatoria no han revelado indicios de carcinogénesis a exposiciones sistémicas ($AUC_{0-24\text{ h}}$) que eran casi 53 veces mayores, en los ratones, y cerca de 75 veces mayores, en las ratas, que la dosis de 50 μg una vez al día recomendada para uso humano.

Los datos publicados sobre el glicopirronio no indican que existan problemas de toxicidad para la función reproductora. El glicopirronio 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 glicopirronio y sus metabolitos no atraviesan significativamente la barrera placentaria de ratonas, conejas y perras preñadas. El 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

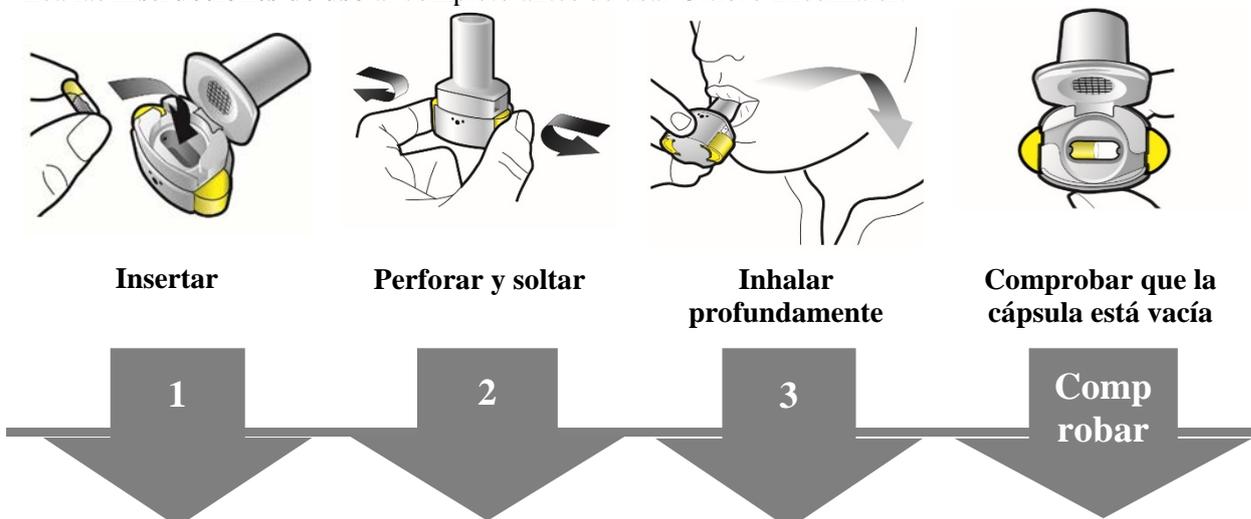
Véase la caja plegable.

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

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

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Lea las **instrucciones de uso** al completo antes de usar Ultibro Breezhaler.

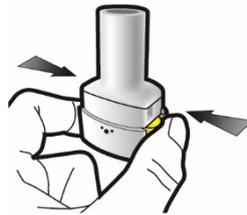
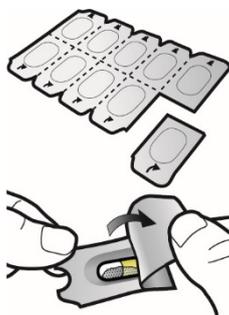




Paso 1a:
Retirar el capuchón protector



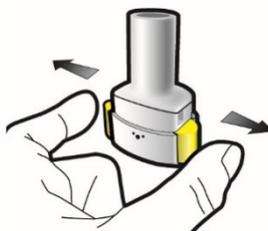
Paso 1b:
Abrir el inhalador



Paso 2a:
Perforar la cápsula una vez

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

Perfore la cápsula solo una vez.



Paso 2b:
Soltar los botones pulsadores



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



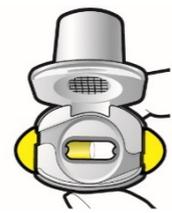
Paso 3b:
Inhalar el medicamento profundamente
Sujete el inhalador como se muestra en la figura.

Introduzca la boquilla en la boca y cierre firmemente los labios en torno a ella.

No presione los botones pulsadores.
Inspire (llene los pulmones) con rapidez y tan profundamente como pueda.

Durante la inhalación deberá oír un zumbido.

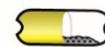
Puede que note el sabor del medicamento a medida que inhale.



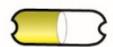
Comprobar que la cápsula está vacía
Abra el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula.

Si todavía queda polvo en la cápsula:

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



Polvo restante



Vacía



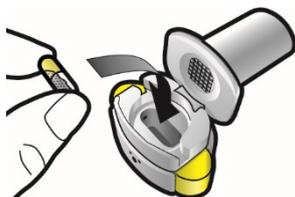
Paso 1c:
Extraer la cápsula

Separe uno de los blísteres de la tira.

Abra el blíster y retire la cápsula.

No presione la cápsula para que atraviese la lámina.

No ingiera la cápsula.



Paso 1d:
Insertar la cápsula
No coloque nunca la cápsula directamente en la boquilla.



Paso 1e:
Cerrar el inhalador



Paso 3c:
Contener la respiración

Contenga la respiración hasta un máximo de 5 segundos.

Extraer la cápsula

Deseche la cápsula vacía en la basura doméstica.

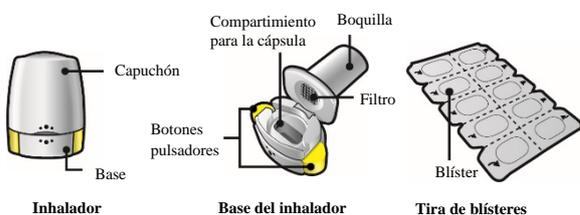
Cierre el inhalador y coloque de nuevo el capuchón.

Información importante

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

Su envase de Ultibro Breezhaler contiene:

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



Preguntas frecuentes

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

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

¿Qué debo hacer si todavía queda polvo en la cápsula?

No ha recibido suficiente cantidad del medicamento. Cierre el inhalador y repita los pasos 3a a 3c.

Tosí después de inhalar, ¿esto importa?

Puede que esto suceda. Siempre que la cápsula esté vacía, ha recibido suficiente cantidad de medicamento.

Sentí pequeños fragmentos de la cápsula en la lengua, ¿esto importa?

Puede suceder. No es perjudicial. Las probabilidades de que la cápsula se fragmente aumentan si se perfora más de una vez.

Limpiar el inhalador

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

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: Junio de 2020

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza