

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ultibro® Breezhaler®, 85 mikrograma/43 mikrograma, prašak za inhalaciju, tvrde kapsule

INN: indakaterol/glikopironijum-bromid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 143 mikrograma indakaterol-maleata što odgovara 110 mikrograma indakaterola i 63 mikrograma glikopironijum-bromida što odgovara 50 mikrograma glikopironijuma.

Jedna oslobođena doza (doza koja izlazi iz nastavka za usta inhalatora) sadrži 110 mikrograma indakaterol-maleata što odgovara 85 mikrograma indakaterola i 54 mikrograma glikopironijum-bromida što odgovara 43 mikrograma glikopironijuma.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula sadrži 23,5 mg laktoze (u obliku monohidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za inhalaciju, tvrda kapsula.

Beo do skoro beo prašak u kapsulama sa providnom kapom žute boje i providnim, bezbojnim telom; na telu kapsule se nalazi oznaka „IGP110.50“ plave boje ispod dve plave linije; na kapi kapsule se nalazi logo proizvođača (b) crne boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Ultibro Breezhaler je indikovao kao terapija održavanja bronhodilatatorima za olakšanje simptoma kod odraslih pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza je inhalacija sadržaja jedne kapsule jednom dnevno korišćenjem Ultibro Breezhaler inhalatora.

Preporučuje se da se lek Ultibro Breezhaler primenjuje u isto vreme svakoga dana. Ako se doza preskoči, treba je uzeti što pre istoga dana. Pacijente posavetovati da ne uzimaju više od jedne doze dnevno.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Lek Ultibro Breezhaler se može koristiti u preporučenoj dozi kod starijih pacijenata (starosti od 75 i više godina).

Oštećenje funkcije bubrega

Lek Ultibro Breezhaler se može koristiti u preporučenoj dozi kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili oboljenjem bubrega u terminalnoj fazi koje zahteva dijalizu sme se koristiti samo ako očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Lek Ultibro Breezhaler se može koristiti u preporučenoj dozi kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema dostupnih podataka o primeni leka Ultibro Breezhaler kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, pa je potreban oprez kod tih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Primena leka Ultibro Breezhaler nije relevantna u pedijatrijskoj populaciji (mlađi od 18 godina) u indikaciji HOBP-a. Bezbednost i efikasnost leka Ultibro Breezhaler kod dece nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Samo za inhalacionu upotrebu. Kapsule se ne smeju gutati.

Kapsule se moraju primenjivati isključivo korišćenjem inhalatora Ultibro Breezhaler (videti odeljak 6.6).

Treba koristiti inhalator koji se dobije sa svakim novim receptom.

Pacijente treba savetovati kako pravilno da primenjuju lek. Pacijente koji ne osećaju poboljšanje u disanju treba upitati da li su gutali lek umesto da ga inhaliraju.

Za uputstvo o upotrebi ovog leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Ultibro Breezhaler ne treba primenjivati istovremeno sa lekovima koji sadrže druge dugodelujuće beta-adrenergičke agoniste ili dugodelujuće muskarinske antagoniste, farmakoterapijske grupe lekova kojima pripadaju aktivne supstance leka Ultibro Breezhaler (videti odeljak 4.5).

Astma

Lek Ultibro Breezhaler ne treba koristiti za lečenje astme, jer ne postoje podaci o primeni u ovoj indikaciji.

Dugodelujući beta-2 adrenergički agonisti mogu da povećaju rizik od ozbiljnih neželjenih događaja povezanih sa astmom, uključujući smrtno slučajevne povezane sa astmom, kada se koriste u terapiji astme.

Nije za akutnu primenu

Lek Ultibro Breezhaler nije indikovano za lečenje akutnih epizoda bronhospazama.

Preosetljivost

Rane reakcije preosetljivosti su bile prijavljene nakon primene indakaterola ili glikopironijuma, aktivnih supstanci leka Ultibro Breezhaler. Ako se pojave znaci koji ukazuju na alergijsku reakciju, posebno angioedem (otežano disanje ili gutanje, oticanje jezika, usana i lica), urtikarija ili osip na koži, lečenje treba odmah prekinuti i započeti alternativnu terapiju.

Paradoksalni bronhospazam

Primena leka Ultibro Breezhaler može da dovede do paradoksalnog bronhospazma koji može biti opasan po život. Ako dođe do toga, lečenje treba odmah prekinuti i započeti alternativnu terapiju.

Antiholinergička dejstva povezana sa glikopironijumom

Glaukom uskog ugla

Nema dostupnih podataka kod pacijenata sa glaukomom uskog ugla, zbog čega se lek Ultibro Breezhaler mora koristiti sa oprezom kod ovih pacijenata.

Pacijente treba obavestiti o znacima i simptomima akutnog glaukoma uskog ugla i uputiti ih da prestanu sa korišćenjem leka Ultibro Breezhaler ako se pojavi bilo koji od tih znakova i simptoma.

Retencija urina

Nema dostupnih podataka kod pacijenata sa retencijom urina, zbog čega se lek Ultibro Breezhaler mora koristiti uz oprez kod tih pacijenata.

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega

Umereno srednje povećanje vrednosti ukupne sistemske izloženosti (engl. AUC_{last}) glikopironijuma do 1,4 puta bilo je uočeno kod ispitanika sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega, i do 2,2 puta kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i bolešću bubrega u terminalnoj fazi. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (procenjena glomerularna filtracija manja od 30 mL/min/1,73 m²), uključujući i one sa bolešću bubrega u terminalnoj fazi koja zahteva dijalizu, lek Ultibro Breezhaler treba koristiti samo ako očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik (videti odeljak 5.2). Ove pacijente treba pažljivo pratiti zbog potencijalnih neželjenih reakcija.

Kardiovaskularna dejstva

Lek Ultibro Breezhaler treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa kardiovaskularnim poremećajima (bolest koronarnih arterija, akutni infarkt miokarda, srčane aritmije, hipertenzija).

Beta-2 adrenergički agonisti mogu proizvesti klinički značajna kardiovaskularna dejstva kod nekih pacijenata kao što su ubrzanje pulsa, porast krvnog pritiska i/ili druge simptome. Ukoliko se javi neki od ovih efekata pri primeni leka Ultibro Breezhaler, treba razmotriti obustavu terapije. Takođe je prijavljeno da su beta-adrenergički agonisti uzrokovali promene na elektrokardiogramu (EKG), kao što su zaravnjenje T talasa, produženje QT intervala i depresija ST segmenta, iako nije poznata klinička važnost tih pojava. Zbog toga dugodelujuće beta-2 adrenergičke agoniste treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa poznatim ili suspektim produženjem QT intervala ili kod onih koji su na terapijilekovima koji utiču na QT interval.

Pacijenti sa nestabilnom ishemijskom bolešću srca, insuficijencijom leve komore, anamnezom infarkta miokarda, aritmijom (isključujući hroničnu stabilnu atrijalnu fibrilaciju), sindromom produženog QT intervala u anamnezi ili pacijenti čiji je QTc (Fridericijina metoda) bio produžen (>450 milisekundi) bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja, pa nema iskustava sa tim grupama pacijenata. Lek Ultibro Breezhaler treba koristiti uz oprez kod tih grupa pacijenata.

Hipokalemija

Beta-2 adrenergički agonisti mogu uzrokovati značajnu hipokalemiju kod nekih pacijenata, što može uzrokovati kardiovaskularna neželjena dejstva. Smanjenje koncentracije kalijuma u serumu je obično prolazno i ne zahteva nadoknađivanje kalijuma. Kod pacijenata sa teškom HOBP, hipokalemija može biti potencirana hipoksijom i istovremeno primenjenim lekovima, što može povećati osetljivost za srčane aritmije (videti odeljak 4.5).

U kliničkim ispitivanjima sa lekom Ultibro Breezhaler nisu bili uočeni klinički značajna dejstva hipokalemije pri preporučenoj terapijskoj dozi (videti odeljak 5.1).

Hiperglikemija

Inhalacija visokih doza beta-2 adrenergičkih agonista može da dovede do povećanja koncentracije glukoze u plazmi. Nakon početka lečenja lekom Ultibro Breezhaler, kod pacijenata sa dijabetesom treba pažljivo pratiti koncentraciju glukoze u plazmi.

Tokom kliničkih ispitivanja, više pacijenata koji su koristili lek Ultibro Breezhaler imalo je klinički značajne promene koncentracije glukoze u krvi (4,9%) pri preporučenoj dozi nego kod primene placeba (2,7%). Lek

Ultibro Breezhaler nije bio ispitivan kod pacijenata sa loše kontrolisanim dijabetes melitusom, pa se kod ovih pacijenata savetuje oprez i odgovarajuće praćenje.

Opšti poremećaji

Lek Ultibro Breezhaler potrebno je koristiti uz oprez kod pacijenata sa konvulzivnim poremećajima ili tireotoksikozom i kod pacijenata koji imaju neuobičajen odgovor na beta-2 adrenergičke agoniste.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozo-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena oralno inhaliranog indakaterola i glikopironijuma, u uslovima stanja ravnoteže za obe aktivne supstance, nije uticala na farmakokinetiku bilo koje od aktivnih supstanci.

Nisu sprovedene specifične studije interakcija sa lekom Ultibro Breezhaler. Informacije o mogućim interakcijama su zasnovane na interakcijama svake aktivne supstance zasebno.

Istovremena upotreba se ne preporučuje

Beta-adrenergički blokatori

Beta-adrenergički blokatori mogu umanjiti ili delovati antagonistički na dejstvo beta-2 adrenergičkih agonista. Zbog toga lek Ultibro Breezhaler ne treba primenjivati istovremeno sa beta-adrenergičkim blokatorima (uključujući kapi za oči), osim ako za to ne postoje uverljivi razlozi. Kada je potrebno, prednost treba dati kardioselektivnim beta-adrenergičkim blokatorima, iako ih treba oprezno primenjivati.

Antiholinergici

Istovremena primena leka Ultibro Breezhaler sa drugim lekovima koji sadrže antiholinergike nije bila ispitivana pa se stoga ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

Simpatomimetici

Istovremena primena drugih simpatomimetika (pojedinačno ili u kombinovanoj terapiji) može potencirati neželjene događaje indakaterola (videti odeljak 4.4).

Potreban je oprez kod istovremene primene

Hipokalemijska terapija

Istovremena hipokalemijska terapija derivatima metilksantina, steroidima ili diureticima koji ne štede kalijum može potencirati mogući hipokalemijsko dejstvo beta-2 adrenergičkih agonista, pa ih zato treba uz oprez primenjivati (videti odeljak 4.4).

Uzeti u obzir kod istovremene primene

Metaboličke interakcije i interakcije koje uključuju transportere

Inhibicija ključnih činilaca koji doprinose klirensu indakaterola, CYP3A4 i P-glikoprotein (P-gp), povećava sistemsku izloženost indakaterolu do dva puta. Opseg povećanja izloženosti zbog interakcija ne zahteva bezbednosna upozorenja s obzirom na iskustvo o bezbednoj primeni terapije indakaterolom u kliničkim ispitivanjima u trajanju do jedne godine pri dozama koje su do dva puta veće od najviše preporučene doze indakaterola.

Cimetidin ili drugi inhibitori transporta organskih katjona

U kliničkom ispitivanju kod zdravih dobrovoljaca, cimetidin, inhibitor transporta organskih katjona za koga se smatra da doprinosi izlučivanju glikopironijuma putem bubrega, povećao je ukupnu izloženost (PIK) glikopironijumu za 22% i smanjio bubrežni klirens za 23%. Na osnovu veličine ovih promena, ne očekuje se klinički značajna interakcija kada se glikopironijum primenjuje istovremeno sa cimetidinom ili drugim inhibitorima transporta organskih katjona.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primeni leka Ultibro Breezhaler kod trudnica. Studije na životinjama ne ukazuju na direktan ili indirektan štetan uticaj na reproduktivnu toksičnost pri klinički značajnoj izloženosti (videti odeljak 5.3).

Indakaterol može da inhibira porođaj zbog relaksantnog dejstva na glatke mišiće materice. Stoga lek Ultibro Breezhaler ne treba koristiti tokom trudnoće, osim ako očekivana korist za pacijenta opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se indakaterol, glikopironijum i njihovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Dostupni farmakokinetički/toksikološki podaci ukazuju na izlučivanje indakaterola, glikopironijuma i njihovih metabolita u mleko pacova u periodu laktacije. Primenu leka Ultibro Breezhaler kod dojilja treba uzeti u obzir samo ako je očekivana korist za pacijentkinju veća od bilo kog mogućeg rizika za odojče (videti odeljak 5.3).

Plodnost

Studije reproduktivnosti i drugi podaci kod životinja ne ukazuju na rizik povezan sa plodnošću žena ili muškaraca.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ovaj lek nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ipak, pojava vrtoglavice može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Prikaz bezbednosnog profila je zasnovan na iskustvu sa lekom Ultibro Breezhaler i pojedinačnim aktivnim supstancama.

Sažetak bezbednosnog profila

Iskustvo sa bezbednošću leka Ultibro Breezhaler obuhvata izloženost u trajanju do 15 meseci pri preporučenoj terapijskoj dozi.

Lek Ultibro Breezhaler imao je slične neželjene reakcije kao i pojedinačne aktivne supstance. S obzirom da sadrži indakaterol i glikopironijum, vrsta i težina neželjenih reakcija povezanih sa svakom od ovih aktivnih supstanci može se očekivati i u kombinaciji.

Bezbednosni profil se karakteriše tipičnim antiholinergičkim i beta-adrenergičkim simptomima povezanim sa pojedinačnim aktivnim supstancama kombinacije. Druge najčešće neželjene reakcije povezane sa lekom (kod najmanje 3% pacijenta sa lekom Ultibro Breezhaler i to češće nego kod placeba) bili su kašalj, nazofaringitis i glavobolja.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije zabeležene tokom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja leka u promet navedene su prema MedDRA klasi sistema organa (Tabela 1). U okviru svake klase sistema organa, neželjene reakcije su poredane prema učestalosti, gde je prva navedena najučestalija reakcija. U okviru svake kategorije učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti. Dodatno, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju je definisana na osnovu sledeće konvencije: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1 Neželjene reakcije

Neželjene reakcije	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	
Infekcija gornjih disajnih puteva	Veoma često
Nazofaringitis	Često
Infekcija urinarnog trakta	Često
Sinuzitis	Često
Rinitis	Često
Poremećaji imunskog sistema	
Preosetljivost	Često
Angioedem ²	Povremeno
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Hiperglikemija i dijabetes melitus	Često
Psihijatrijski poremećaji	
Insomnija	Povremeno
Poremećaji nervnog sistema	
Vrtoglavica	Često
Glavobolja	Često
Parestezija	Retko
Poremećaji oka	
Glaukom ¹	Povremeno
Kardiološki poremećaji	
Ishemijska bolest srca	Povremeno
Atrijalna fibrilacija	Povremeno
Tahikardija	Povremeno
Palpitacije	Povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Kašalj	Često
Orofaringealni bol uključujući iritaciju grla	Često
Paradoksalni bronhospazam	Povremeno
Disfonija ²	Povremeno
Epistaksa	Povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	
Dispepsija	Često
Zubni karijes	Često
Gastroenteritis	Povremeno
Suvoća usta	Povremeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Svrab/osip	Povremeno
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Mišićno-koštani bol	Povremeno
Spazam mišića	Povremeno
Mijalgija	Povremeno
Bol u ekstremitetima	Povremeno
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Opstrukcija mokraćne bešike i urinarna retencija	Često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Pireksija ¹	Često
Bol u grudima	Često
Periferni edem	Povremeno
Umor	Povremeno

¹ Neželjene reakcije uočene sa lekom Ultibro Breezhaler, ali ne i sa njegovim pojedinačnim aktivnim supstancama.

² Slučajevi prijavljeni nakon stavljanja leka u promet, ali učestalosti preračunate na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Kašalj je bio čest, ali obično blagog intenziteta.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema informacija o klinički relevantnom predoziranju sa lekom Ultibro Breezhaler.

Predoziranje može dovesti do preteranih efekata karakterističnih za beta-2 adrenergičke stimulanate, tj. tahikardije, tremora, palpitacija, glavobolje, mučnine, povraćanja, pospanosti, ventrikularnih aritmija, metaboličke acidoze, hipokalemije i hiperglikemije ili može da izazove antiholinergičke efekte kao što su povišeni intraokularni pritisak (koji uzrokuje bol, poremećaje vida ili crvenilo očiju), opstipacija ili otežano pražnjenje. Indikovana je primena suportivne i simptomatske terapije. U teškim slučajevima pacijente treba hospitalizovati. Treba razmotriti primenu kardioselektivnih beta blokatora za lečenje beta-2 adrenergičkih efekata, ali samo uz nadzor lekara i uz krajnji oprez, jer primena beta-adrenergičkih blokatora može izazvati bronhospazam.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se primenjuju u opstruktivnim bolestima disajnih puteva; adrenergici u kombinaciji sa antiholinergicima

ATC šifra: R03AL04

Mehanizam dejstva

Lek Ultibro Breezhaler

Kada se indakaterol i glikopironijum primenjuju zajedno u leku Ultibro Breezhaler, pružaju aditivnu efikasnost zbog svog različitog mehanizma dejstva koji je usmeren na različite receptore i puteve kojima se postiže opuštanje glatkih mišića. Zbog različite gustine beta-2 adrenergičkih receptora i M3 receptora u centralnim u odnosu na periferne disajne puteve, beta-2 agonisti treba da budu delotvorniji u opuštanju perifernih disajnih puteva, dok bi antiholinergička komponenta mogla biti delotvornija u centralnim disajnim putevima. Zbog toga bi za bronhodilataciju u perifernim i centralnim disajnim putevima pluća kod ljudi mogla biti korisna kombinacija beta-2 adrenergičkog agoniste i muskarinskog antagoniste.

Indakaterol

Indakaterol je dugodelujući beta-2 adrenergički agonista koji se primenjuje jednom dnevno. Farmakološka dejstva beta-2 adrenoceptorskih agonista, kojima pripada i indakaterol, mogu se barem delimično pripisati stimulaciji intraćelijske adenil ciklaze, enzima koji katalizuje konverziju adenozin trifosfata (ATP) u ciklični-3', 5'-adenozin monofosfat (ciklični AMP). Povišene vrednosti cikličnog AMP-a uzrokuju opuštanje bronhijalnih glatkih mišića. *In vitro* ispitivanja pokazala su da indakaterol ima višestruko veće agonističko delovanje na beta-2 receptore u poređenju sa beta-1 i beta-3 receptorima.

Kada se udahne, indakaterol deluje lokalno u plućima kao bronhodilatator. Indakaterol je parcijalni agonista humanog beta-2 adrenergičkog receptora, koji deluje pri nanomolarnoj koncentraciji.

Iako su beta-2 adrenergički receptori predominantni adrenergički receptori u bronhijalnim glatkim mišićima, a beta-1 adrenergički receptori predominantni receptori u ljudskom srcu, u ljudskom srcu postoje i beta-2 adrenergički receptori koji čine 10 do 50% ukupnih adrenergičkih receptora. Njihovo prisustvo u srcu povećava mogućnost da čak i visoko selektivni beta-2 adrenergički agonisti mogu imati dejstva na srce.

Glikopironijum

Glikopironijum je inhalacioni dugodelujući antagonist muskarinskih receptora (antiholinergik) koji se koristi kao bronhodilatatorna terapija održavanja kod HOBP-a, jednom dnevno. Parasimpatički nervi su glavni bronhokonstriktivni nervni put u disajnim putevima, a holinergički tonus je ključna reverzibilna komponenta otežanog protoka vazduha u HOBP-u. Glikopironijum deluje tako što blokira bronhokonstriktorno delovanje acetilholina na glatke mišićne ćelije disajnih puteva, pa tako širi disajne puteve.

Glikopironijum-bromid je antagonist muskarinskih receptora visokog afiniteta. U ispitivanjima vezivanja radioaktivnog liganda, pokazana je više od četiri puta veća selektivnost za humane M3 receptore od one za humani M2 receptor.

Farmakodinamsko dejstvo

Kombinacija indakaterola i glikopironijuma u leku Ultibro Breezhaler pokazala je brzo nastupanje dejstva u roku od 5 minuta od uzimanja doze. Dejstvo je ostalo konstantno tokom celog 24-satnog intervala doziranja.

Srednja vrednost bronhodilatatornog dejstva dobijena iz serijskih merenja vrednosti FEV₁ tokom 24 sata bila je 320 mL nakon 26 nedelja terapije. Dejstvo je bilo značajno veće za lek Ultibro Breezhaler, u poređenju sa pojedinačnom primenom indakaterola, glikopironijuma ili tiotropijuma (razlika 110 mL, za svako poređenje).

Nije uočena tahifilaksa povezana sa delovanjem leka Ultibro Breezhaler tokom vremena u poređenju sa placebo ili monoterapijama njegovim komponentama.

Dejstva na srčanu frekvencu

Dejstva na srčanu frekvencu kod zdravih dobrovoljaca ispitivana su nakon pojedinačne doze koja je bila 4 puta veća od preporučene terapijske doze leka Ultibro Breezhaler primenjene u četiri dozna koraka sa razmakom od jednog sata između svakog i upoređivana sa dejstvima placebo, indakaterola, glikopironijuma i salmeterola.

Najveće vremenski usklađeno povećanje srčane frekvence u poređenju sa placebo bilo je +5,69 otkucaja u minuti (90% CI [2,71; 8,66]), najveće smanjenje je bilo -2,51 otkucaja u minuti (90% CI [5,48, 0,47]). Sveukupno, dejstvo na srčanu frekvencu tokom vremena nije pokazalo konzistentno farmakodinamsko dejstvo leka Ultibro Breezhaler.

Ispitivana je srčana frekvencija kod pacijenata sa HOBP-om sa supratapijskim vrednostima doze. Nije bilo značajnih dejstava leka Ultibro Breezhaler na srednju vrednost srčane frekvence tokom 24 sata i na srčanu frekvencu određenu nakon 30 minuta, 4 sata i 24 sata.

QT interval

Za aktivne supstance leka Ultibro Breezhaler nije poznato da imaju potencijal za produženje QT intervala pri kliničkim vrednostima doza. Temeljno ispitivanje QT-a (TQT ispitivanje) kod zdravih dobrovoljaca, sa visokim dozama inhaliranog indakaterola (do dva puta većim od preporučene terapijske doze), nije pokazalo klinički značajno dejstvo na QT interval. Slično tome, za glikopironijum nije bilo uočeno produženje QT intervala u TQT ispitivanju nakon inhalirane doze koja je bila 8 puta veća od preporučene terapijske doze.

Dejstva leka Ultibro Breezhaler na QTc interval ispitivana su kod zdravih dobrovoljaca nakon inhalacije leka Ultibro Breezhaler pri dozi koja je bila do 4 puta veća od preporučene terapijske doze, primenjene u četiri dozna koraka sa razmakom od jednog sata između svakog. Najveća vremenski usklađena razlika u odnosu na placebo bila je 4,62 milisekundi (90% CI 0,40; 8,85 milisekundi), najveće vremenski usklađeno smanjenje bilo je -2,71 milisekundi (90% CI -6,97; 1,54 milisekundi), što upućuje na to da lek Ultibro Breezhaler nije imao relevantan uticaj na QT interval, kao što se očekivalo na osnovu karakteristika njegovih aktivnih supstanci.

Kod pacijenata sa HOBP-om, supratherapijske doze između 116 mikrograma/86 mikrograma i 464 mikrograma/86 mikrograma leka Ultibro Breezhaler pokazale su veći udeo pacijenata sa povećanjima vrednosti QTcF u odnosu na početnu vrednost između 30 milisekundi i 60 milisekundi (u rasponu od 16,0% do 21,6%, u odnosu na 1,9% za placebo), ali nije bilo povećanja vrednosti QTcF >60 milisekundi od početne vrednosti. Najviša vrednost doze od 464 mikrograma/86 mikrograma leka Ultibro Breezhaler takođe je pokazala veći udeo apsolutnih vrednosti QTcF >450 milisekundi (12,2% u odnosu na 5,7% za placebo).

Kalijum u serumu i glukoza u krvi

Kod zdravih dobrovoljaca, nakon primene doze leka Ultibro Breezhaler koja je bila 4 puta veća od preporučene terapijske doze, dejstvo na koncentraciju kalijuma u serumu bilo je vrlo malo (najveća razlika – 0,14 mmol/L u poređenju sa placebo). Najveće dejstvo na koncentraciju glukoze u krvi bilo je 0,67 mmol/L.

Klinička efikasnost i bezbednost

Klinički razvojni program faze III za lek Ultibro Breezhaler uključivao je šest studija u koje je bilo uključeno više od 8000 pacijenata: 1) 26-nedeljno placebo- i aktivno-kontrolisano (indakaterol jednom dnevno, glikopironijum jednom dnevno, nemaskirani tiotropijum jednom dnevno) ispitivanje; 2) 26-nedeljno aktivno-kontrolisano (flutikazon/salmeterol dva puta dnevno) ispitivanje; 3) 64-nedeljno aktivno-kontrolisano (glikopironijum jednom dnevno, nemaskirani tiotropijum jednom dnevno) ispitivanje; 4) 52-nedeljno placebo-kontrolisano ispitivanje; 5) 3-nedeljno placebo- i aktivno-kontrolisano (tiotropijum jednom dnevno) ispitivanje tolerancije fizičkog napora i 6) 52-nedeljno aktivno kontrolisano (flutikazon/salmeterol dva puta dnevno) ispitivanje.

U četiri od navedenih ispitivanja bili su uključeni pacijenti koji su imali kliničku dijagnozu umerene do teške HOBP. U 64-nedeljno ispitivanje bili su uključeni pacijenti koji su imali tešku do vrlo tešku HOBP sa anamnestičkim podatkom ≥ 1 umerene ili teške egzacerbacije HOBP-a u prethodnoj godini. U 52-nedeljnoj aktivno-kontrolisanoj studiji bili su uključeni pacijenti koji su imali umerenu do vrlo tešku HOBP sa anamnestičkim podatkom ≥ 1 umerene ili teške egzacerbacije HOBP-a u prethodnoj godini.

Dejstva na funkciju pluća

Lek Ultibro Breezhaler pokazao je klinički značajno poboljšanje funkcije pluća (mereno forsiranim ekspiratornim volumenom u prvoj sekundi, FEV₁) u brojnim kliničkim ispitivanjima. U ispitivanjima faze III, bronhodilatatorna dejstva bila su zapažena u roku od 5 minuta nakon prve doze i održala su se tokom 24-satnog intervala doziranja nakon prve doze. Nije bilo slabljenja bronhodilatatornog dejstva tokom vremena.

Veličina dejstva je zavisila od stepena reverzibilnosti ograničenja protoka vazduha na početku (testirano primenom bronhodilatatora koji je kratkododelujući muskarinski antagonist i bronhodilatatora koji je kratkododelujući beta-2 agonista). Pacijenti sa najnižim stepenom reverzibilnosti na početku (<5%) generalno su imali niži bronhodilatatorni odgovor nego pacijenti sa većim stepenom reverzibilnosti na početku ($\geq 5\%$). U 26. nedelji (primarni parametar praćenja), lek Ultibro Breezhaler povećao je najnižu vrednost FEV₁ za 80

mL kod pacijenata (lek Ultibro Breezhaler n=82; placebo n=42) sa najnižim stepenom reverzibilnosti (<5%) (p=0,053) i za 220 mL kod onih pacijenata (lek Ultibro Breezhaler n=392, placebo n=190) sa višim stepenom reverzibilnosti na početku (≥5%) u poređenju sa placeboom (p<0,001).

Najniža i najviša vrednost FEV₁:

Lek Ultibro Breezhaler je povećao najnižu vrednost FEV₁ nakon primene doze za 200 mL u poređenju sa placeboom u primarnom parametru praćenja u 26. nedelji (p<0,001) i pokazao statistički značajna povećanja u poređenju sa svakom terapijskom grupom koja je primala monoterapiju jednom od aktivnih supstanci (indakaterolom i glikopironijumom), kao i sa terapijskom grupom koja je primala tiotropijum, kako je prikazano u tabeli u nastavku.

Najniža vrednost FEV₁ nakon primene doze (srednja vrednost dobijena metodom najmanjih kvadrata) 1. dana i u 26. nedelji (primarni parametar praćenja)

Razlika između terapija	1. dan	26. nedelja
Ultibro Breezhaler – placebo	190 mL (p<0,001)	200 mL (p<0,001)
Ultibro Breezhaler – indakaterol	80 mL (p<0,001)	70 mL (p<0,001)
Ultibro Breezhaler – glikopironijum	80 mL (p<0,001)	90 mL (p<0,001)
Ultibro Breezhaler – tiotropijum	80 mL (p<0,001)	80 mL (p<0,001)

Srednja vrednost FEV₁ pre primene doze (prosek vrednosti izmerenih -45 i -15 minuta pre jutarnje doze ispitivanog leka) bila je statistički značajna u korist leka Ultibro Breezhaler u 26. nedelji u poređenju sa flutikazonom/salmeterolom (srednja vrednost razlike između terapija dobijena metodom najmanjih kvadrata 100 mL, p<0,001), u 52. nedelji u poređenju sa placeboom (srednja vrednost razlike između terapija dobijena metodom najmanjih kvadrata 189 mL, p<0,001) i pri svim posetama do 64. nedelje u poređenju sa glikopironijumom (srednja vrednost razlike između terapija dobijena metodom najmanjih kvadrata 70-80 mL, p<0,001) i tiotropijumom (srednja vrednost razlike između terapija dobijena metodom najmanjih kvadrata 60-80 mL, p<0,001). U 52-nedeljnoj aktivno-kontrolisanom ispitivanju, srednja vrednost FEV₁ pre primene doze bio je statistički značajan u korist leka Ultibro Breezhaler u svim posetama do 52. nedelje u poređenju sa flutikazonom/salmeterolom (srednja vrednost razlike između terapija dobijena metodom najmanjih kvadrata 62-86 mL, p<0,001). U 26. nedelji, lek Ultibro Breezhaler proizveo je statistički značajno poboljšanje najviše vrednosti FEV₁ u poređenju sa placeboom u prva 4 sata nakon primene doze (srednja vrednost razlike između terapija dobijena metodom najmanjih kvadrata 330 mL) (p<0,001).

FEV₁PIK:

Lek Ultibro Breezhaler povećao je vrednost FEV₁PIK₀₋₁₂ nakon doze (primarni parametar praćenja) za 140 mL u 26 nedelja (p<0,001) u poređenju sa flutikazonom/salmeterolom.

Simptomatski ishodi

Nedostatak vazduha:

Lek Ultibro Breezhaler statistički je značajno smanjio nedostatak vazduha kako je procenjeno prema tranzitornom indeksu dispneje (engl. *Transitional Dyspnoea Index*, TDI); pokazao je statistički značajno poboljšanje u TDI fokalnom rezultatu u 26. nedelji u poređenju sa placeboom (srednja vrednost razlike između terapija dobijena metodom najmanjih kvadrata 1,09; p<0,001), tiotropijumom (srednja vrednost razlike između terapija dobijena metodom najmanjih kvadrata 0,51; p=0,007) i flutikazonom/salmeterolom (srednja vrednost razlike između terapija dobijena metodom najmanjih kvadrata 0,76, p=0,003). Poboljšanja naspram indakaterola i glikopironijuma iznosila su 0,26 odnosno 0,21.

Statistički značajno veći procenat pacijenata koji su primali lek Ultibro Breezhaler odgovorio je poboljšanjem od 1 boda ili više u TDI fokalnom rezultatu u 26. nedelji u poređenju sa placeboom (68,1% u odnosu na 57,5%, p=0,004). Veći udeo pacijenata pokazao je klinički značajan odgovor u 26. nedelji uz lek Ultibro Breezhaler u poređenju sa tiotropijumom (68,1% lek Ultibro Breezhaler odnosno 59,2% tiotropijum, p=0,016) i flutikazonom/salmeterolom (65,1% lek Ultibro Breezhaler, odnosno, 55,5% flutikazon/salmeterol, p=0,088).

Kvalitet života povezan sa zdravljem:

Lek Ultibro Breezhaler pokazao je takođe statistički značajan efekat na kvalitet života povezan sa zdravljem, meren pomoću Respiratornog upitnika bolnice Sv. Đorđe (engl. *St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ), na šta upućuje smanjenje u ukupnom rezultatu na SGRQ-u u 26. nedelji u poređenju sa placebom (srednja vrednost razlike između terapija dobijena metodom najmanjih kvadrata -3,01; $p=0,002$) i tiotropijumom (srednja vrednost razlike između terapija dobijena metodom najmanjih kvadrata -2,13; $p=0,009$) i smanjenje u poređenju sa indakaterolom i glikopironijumom bili su -1,09 odnosno -1,18. U 64. nedelji, smanjenje u poređenju sa tiotropijumom je bilo statistički značajno (srednja vrednost razlike između terapija dobijena metodom najmanjih kvadrata -2,69; $p<0,001$). U 52. nedelji, smanjenje u poređenju sa flutikazonom/salmeterolom je bilo statistički značajno (srednja vrednost razlike između terapija dobijena metodom najmanjih kvadrata -1,3; $p=0,003$).

Veći procenat pacijenata koji su primali lek Ultibro Breezhaler odgovorio je klinički značajnim poboljšanjem rezultata SGRQ-a (definisanim kao smanjenje od najmanje 4 jedinice u odnosu na početnu vrednost) u 26. nedelji u poređenju sa placebom (63,7% odnosno 56,6%, $p=0,088$) i tiotropijumom (63,7% lek Ultibro Breezhaler u odnosu na 56,4% tiotropijum, $p=0,047$), u 64. nedelji u poređenju sa glikopironijumom i tiotropijumom (57,3% lek Ultibro Breezhaler u odnosu na 51,8% glikopironijum, $p=0,055$; odnosno 50,8% tiotropijum, $p=0,051$), i u 52. nedelji u poređenju sa flutikazonom/salmeterolom (49,2% lek Ultibro Breezhaler u poređenju sa 43,7% flutikazon/salmeterol, odnos verovatnoće: 1,30; $p<0,001$).

Svakodnevnne aktivnosti

Lek Ultibro Breezhaler pokazao je statistički značajno poboljšanje u odnosu na tiotropijum u procentu „dana kada pacijent može obavljati uobičajene svakodnevnne aktivnosti“ tokom 26 nedelja (srednja vrednost razlike između terapija dobijena metodom najmanjih kvadrata 8,45%; $p<0,001$). U 64. nedelji, lek Ultibro Breezhaler je pokazao numeričko poboljšanje u odnosu na glikopironijum (srednja vrednost razlike između terapija dobijena metodom najmanjih kvadrata 1,95%; $p=0,175$) i statističko poboljšanje u odnosu na tiotropijum (srednja vrednost razlike između terapija dobijena metodom najmanjih kvadrata 4,96%; $p=0,001$).

Egzacerbacije HOBP-a

U 64-nedeljnom ispitivanju u kome su upoređivani lek Ultibro Breezhaler ($n=729$), glikopironijum ($n=739$) i tiotropijum ($n=737$), lek Ultibro Breezhaler smanjio je godišnju stopu umerenih ili teških egzacerbacija HOBP-a za 12% u poređenju sa glikopironijumom ($p=0,038$) i za 10% u poređenju sa tiotropijumom ($p=0,096$). Broj umerenih ili teških egzacerbacija HOBP-a po pacijent-godini bio je 0,94 za lek Ultibro Breezhaler (812 događaja), 1,07 za glikopironijum (900 događaja) i 1,06 za tiotropijum (898 događaja). Lek Ultibro Breezhaler takođe je statistički značajno smanjio godišnju stopu svih egzacerbacija HOBP-a (blagih, umerenih ili teških) za 15% u poređenju sa glikopironijumom ($p=0,001$) i za 14% u poređenju sa tiotropijumom ($p=0,002$). Broj svih egzacerbacija HOBP-a po pacijent-godini bio je 3,34 za lek Ultibro Breezhaler (2893 događaja), 3,92 za glikopironijum (3294 događaja) i 3,89 za tiotropijum (3301 događaja).

U 52-nedeljnoj studiji koja je upoređivala lek Ultibro Breezhaler ($n=1675$) sa flutikazonom/salmeterolom ($n=1679$), lek Ultibro Breezhaler ispunio je primarni cilj studije, neinferiornost u stopi svih egzacerbacija HOBP-a (blagih, umerenih ili teških), u poređenju sa flutikazonom/salmeterolom. Broj svih egzacerbacija HOBP-a po pacijent-godini bio je 3,59 za lek Ultibro Breezhaler (4531 događaj) i 4,03 za flutikazon/salmeterol (4969 događaja). Lek Ultibro Breezhaler dalje je pokazao superiornost u smanjenju godišnje stope svih egzacerbacija za 11% u odnosu na flutikazon/salmeterol ($p=0,003$).

U poređenju sa flutikazonom/salmeterolom, lek Ultibro Breezhaler smanjio je godišnju stopu umerenih ili teških egzacerbacija za 17% ($p<0,001$), a teških egzacerbacija (koje zahtevaju hospitalizaciju) za 13% (nije statistički značajno, $p=0,231$). Broj umerenih ili teških egzacerbacija HOBP-a po pacijent-godini bio je 0,98 za lek Ultibro Breezhaler (1265 događaja) i 1,19 za flutikazon/salmeterol (1452 događaja). Lek Ultibro Breezhaler produžio je vreme do prve umerene ili teške egzacerbacije sa smanjenjem rizika od egzacerbacije za 22% ($p<0,001$) i produžio je vreme do prve teške egzacerbacije sa smanjenjem rizika od egzacerbacije za 19% ($p=0,046$).

Incidenca pneumonije bila je 3,2% u grupi koja je primenjivala lek Ultibro Breezhaler u poređenju sa 4,8% u grupi koja je primenjivala flutikazon/salmeterol ($p=0,017$). Vreme do pojave prve pneumonije bilo je produženo sa lekom Ultibro Breezhaler u poređenju sa flutikazonom/salmeterolom ($p=0,013$).

U drugom ispitivanju u kome je upoređivan lek Ultibro Breezhaler ($n=258$) sa flutikazonom/salmeterolom ($n=264$) tokom 26 nedelja, broj umerenih ili teških egzacerbacija HOBP-a po pacijent-godini bio je 0,15 odnosno 0,18 (18 događaja u odnosu na 22 događaja), ($p=0,512$), a broj svih egzacerbacija HOBP-a po pacijent-godini (blagih, umerenih ili teških) bio je 0,72 odnosno 0,94 (86 događaja u odnosu na 113 događaja), ($p=0,098$).

Primena leka za brzo ublažavanje simptoma

Tokom 26 nedelja, lek Ultibro Breezhaler statistički značajno je smanjio primenu leka za brzo ublažavanje simptoma (salbutamola) za 0,96 udisaja dnevno ($p<0,001$) u poređenju sa placebo, 0,54 udisaja dnevno ($p<0,001$) u poređenju sa tiotropijumom i 0,39 udisaja dnevno ($p=0,019$) u poređenju sa flutikazonom/salmeterolom. Tokom 64 nedelje, to je smanjenje bilo 0,76 udisaja dnevno ($p<0,001$) u poređenju sa tiotropijumom. Tokom 52 nedelje, lek Ultibro Breezhaler smanjio je primenu leka za brzo ublažavanje simptoma za 0,25 udisaja dnevno u poređenju sa flutikazonom/salmeterolom ($p<0,001$).

Tolerancija napora

Lek Ultibro Breezhaler, primenjen ujutru, smanjio je dinamičku hiperinflaciju i produžio vreme tokom koga se može tolerisati napor od prve doze nadalje. Prvog dana lečenja, inspiratorni kapacitet pod naporom bio je značajno poboljšan (srednja vrednost razlike između terapija dobijena metodom najmanjih kvadrata 250 mL, $p<0,001$) u poređenju sa placebo. Nakon tri nedelje lečenja, poboljšanje inspiratornog kapaciteta sa lekom Ultibro Breezhaler bilo je veće (srednja vrednost razlike između terapija dobijena metodom najmanjih kvadrata 320 mL, $p<0,001$) i vreme podnošenja napora se povećalo (srednja vrednost razlike između terapija dobijena metodom najmanjih kvadrata 59,5 sekundi, $p=0,006$) u poređenju sa placebo.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Ultibro Breezhaler u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP) (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Lek Ultibro Breezhaler

Nakon inhalacije leka Ultibro Breezhaler medijana vremena do postizanja maksimalne koncentracije indakaterola odnosno glikopironijuma u plazmi bila je približno 15 minuta, odnosno, 5 minuta.

Na osnovu podataka o *in vitro* rezultatima, očekuje se da će doza indakaterola isporučena u pluća biti slična za lek Ultibro Breezhaler i za monoterapiju indakaterolom. Izloženost indakaterolu u stanju ravnoteže nakon inhalacije leka Ultibro Breezhalera bila je ili slična ili nešto niža od sistemske izloženosti nakon inhalacije monoterapije indakaterolom.

Nakon inhalacije leka Ultibro Breezhaler, procenjena apsolutna bioraspoloživost indakaterola je u rasponu od 61 do 85% isporučene doze, a za glikopironijum oko 47% isporučene doze.

Izloženost glikopironijumu u stanju ravnoteže nakon inhalacije leka Ultibro Breezhalera bila je slična sistemske izloženosti nakon inhalacije monoterapije glikopironijumom.

Indakaterol

Koncentracije indakaterola u stanju ravnoteže bile su postignute unutar 12 do 15 dana nakon primene jednom dnevno. Srednja vrednost odnosa kumulacije indakaterola, tj. vrednost PIK tokom 24-satnog intervala doziranja 14. dana ili 15. dana u poređenju sa 1. danom bila je u rasponu od 2,9 do 3,8 za doze između 60 mikrograma i 480 mikrograma (isporučena doza) inhalirane jednom dnevno.

Glikopironijum

Kod pacijenata sa HOBP-om, farmakokinetičko stanje ravnoteže glikopironijuma bilo je postignuto unutar nedelju dana od početka lečenja. Srednje vrednosti najviše i najniže koncentracije glikopironijuma u plazmi u stanju ravnoteže uz preporučeni režim doziranja jednom dnevno bile su 166 pikograma/mL, odnosno, 8 pikograma/mL. Izloženost glikopironijumu u stanju ravnoteže (vrednost PIK tokom 24-satnog intervala doziranja) bila je oko 1,4 do 1,7 puta veća nego nakon prve doze.

Distribucija

Indakaterol

Nakon intravenske infuzije volumen distribucije indakaterola tokom terminalne faze eliminacije bio je 2557 litara ukazujući na ekstenzivnu distribuciju. *In vitro* vezivanje za humane proteine seruma i plazme bilo je oko 95%.

Glikopironijum

Nakon intravenskog doziranja, volumen distribucije glikopironijuma u stanju ravnoteže bio je 83 litara, a volumen distribucije u terminalnoj fazi bio je 376 litara. Prividni volumen distribucije u terminalnoj fazi nakon inhalacije bio je skoro 20 puta veći, što odražava znatno sporiju eliminaciju nakon inhalacije. *In vitro* vezivanje glikopironijuma za humane proteine plazme bilo je 38% do 41% pri koncentracijama od 1 do 10 nanograma/mL.

Biotransformacija

Indakaterol

Nakon oralne primene radiooznačenog indakaterola u studiji ADME (engl. *absorption, distribution, metabolism, excretion*) kod ljudi, glavna komponenta u serumu bio je neizmenjeni indakaterol, što je predstavljalo oko jednu trećinu ukupne vrednosti PIK tokom 24 sata povezane sa lekom. Hidroksilirani derivat bio je najvažniji metabolit u serumu. Drugi važni metaboliti bili su fenolni O-glukuronidi indakaterola i hidroksilirani indakaterol. Dijastereomer hidroksilovanog derivata, N-glukuronid indakaterola i C- i N-dealkilovani produkti bili su naredni identifikovani metaboliti.

In vitro, UGT1A1 izoform ima veliki doprinos u metaboličkom klirensu indakaterola. Međutim, kako je uočeno u kliničkom ispitivanju kod populacija sa različitim UGT1A1 genotipovima, UGT1A1 genotip nema značajnog uticaja na sistemsku izloženost indakaterolu.

Oksidativni metaboliti su nađeni u inkubaciji sa rekombinantnim CYP1A1, CYP2D6 i CYP3A4. Zaključak je bio da je CYP3A4 predominantni izoenzim odgovoran za hidroksilaciju indakaterola. *In vitro* ispitivanja su dalje pokazala da je indakaterol supstrat sa niskim afinitetom za efluksnu P-gp pumpu.

Glikopironijum

In vitro studije metabolizma su pokazale doslednost između metaboličkih puteva glikopironijum-bromida kod životinja i ljudi. Uočene su hidroksilacija kojom su nastali razni mono- i bishidroksilirani metaboliti i direktna hidroliza koja je dovela do stvaranja derivata karboksilne kiseline (M9). *In vivo*, M9 nastaje iz progutanog dela doze inhaliranog glikopironijum-bromida. Glukuronidni i/ili sulfatni konjugati glikopironijuma su pronađeni u urinu ljudi nakon ponovljene inhalacije, što je predstavljalo oko 3% isporučene doze.

Više CYP izoenzima doprinosi oksidativnoj biotransformaciji glikopironijuma. Mala je verovatnoća da će inhibicija ili indukcija metabolizma glikopironijuma rezultirati relevantnom promenom u sistemskoj izloženosti aktivne supstance.

In vitro studije inhibicije pokazale su da glikopironijum-bromid nema relevantnu sposobnost inhibiranja CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP3A4/5, efluksnih transportera MDR1, MRP2 ili MXR i transportera za preuzimanje OCT1 ili OCT2. *In vitro* studije indukcije enzima nisu ukazale na klinički relevantnu indukciju sa glikopironijum-bromidom za bilo koji citohrom P450 izoenzim koji je testiran, niti za UGT1A1 i transportere MDR1 i MRP2.

Eliminacija

Indakaterol

U kliničkim studijama, količina indakaterola izlučena urinom u neizmenjenom obliku, bila je generalno manja od 2,5% isporučene doze. Bubrežni klirens indakaterola bio je u proseku između 0,46 i 1,2 litara/sat. U poređenju sa serumskim klirensom indakaterola od 23,3 litara/sat, očigledno je da bubrežni klirens ima manju ulogu (oko 2 do 5% sistemskog klirensa) u eliminaciji sistemski raspoloživog indakaterola.

U studiji ADME kod ljudi, indakaterol koji je primenjen oralno izlučen je fecesom prvenstveno u neizmenjenom obliku (54% doze) i, u manjem obimu, u obliku hidrosiliranih metabolita indakaterola (23% doze).

Koncentracije indakaterola u serumu smanjivale su se u nekoliko faza, sa prosečnim terminalnim poluvremenom eliminacije u rasponu od 45,5 do 126 sati. Efektivno poluvreme eliminacije, izračunato iz kumulacije indakaterola nakon ponovljenih doza, bilo je u rasponu od 40 do 52 sata, što je u skladu sa zapaženim vremenom do postizanja stanja ravnoteže od približno 12-15 dana.

Glikopironijum

Nakon intravenske primene glikopironijum-bromida označenog sa [³H], srednja vrednost izlučivanja radioaktivnosti putem urina tokom 48 sati iznosila je 85% doze. Dodatnih 5% doze pronađeno je u žuči.

Bubrežna eliminacija neizmenjenog leka iznosi oko 60 do 70% ukupnog klirensa sistemski raspoloživog glikopironijuma, dok nerenalni klirens predstavlja oko 30 do 40%. Klirens preko žuči doprinosi nerenalnom klirensu, ali se smatra da je većina nerenalnog klirensa uzrokovana metabolizmom.

Srednja vrednost bubrežnog klirensa glikopironijuma nakon inhalacije bila je u rasponu od 17,4 do 24,4 litara/sat. Aktivna tubularna sekrecija doprinosi bubrežnoj eliminaciji glikopironijuma. Do 23% isporučene doze bilo je pronađeno u urinu u neizmenjenom obliku aktivne supstance.

Koncentracije glikopironijuma u plazmi smanjivale su se u nekoliko faza. Srednje terminalno poluvreme eliminacije bilo je znatno duže nakon inhalacije (33 do 57 sati) nego nakon intravenske (6,2 sati) i oralne (2,8 sati) primene. Način eliminacije ukazuje na održivu resorpciju u plućima i/ili prelazak glikopironijuma u sistemsku cirkulaciju za 24 sata od inhalacije i nakon toga.

Linearnost/nelinearnost

Indakaterol

Sistemska izloženost indakaterolu povećala se sa povećanjem (isporučene) doze (120 mikrograma do 480 mikrograma) proporcionalno dozi.

Glikopironijum

Kod pacijenata sa HOBP-om i sistemska izloženost i ukupno izlučivanje glikopironijuma urinom u farmakokinetičkom stanju ravnoteže, povećali su se približno proporcionalno (isporučenoj) dozi u rasponu od 44 do 176 mikrograma.

Posebne populacije

Lek Ultibro Breezhaler

Populaciona farmakokinetička analiza podataka pacijenata sa HOBP-om nakon inhalacije leka Ultibro Breezhaler, ukazala je da starost, pol i (bezmasna) telesna masa [engl. (*lean*) *body weight*] nemaju značajan efekat na sistemsku izloženost indakaterolu i glikopironijumu. Bezmasna telesna masa (koja je funkcija telesne mase i visine) je uzeta kao kovarijansa. Uočena je negativna korelacija između sistemske izloženosti i bezmasne telesne mase (ili telesne mase); međutim, ne preporučuje se prilagođavanje doze zbog veličine promene ili prediktivne preciznosti bezmasne telesne mase.

Pušački status i početna vrednost FEV₁ nisu imali očigledan efekat na sistemsku izloženost indakaterolu i glikopironijumu nakon inhalacije leka Ultibro Breezhaler.

Indakaterol

Analiza populacione farmakokinetike pokazala je da starost (odrasli do 88 godina), pol, telesna masa (32-168 kg) ili rasa nemaju klinički značajan uticaj na farmakokinetiku indakaterola. Nije ukazala na bilo kakvu razliku između etničkih podgrupa u ovoj populaciji.

Glikopironijum

Analizom podataka o farmakokinetici u populaciji pacijenata sa HOBP-om utvrđeno je da su telesna masa i starost faktori koji doprinose razlikama u sistemskoj izloženosti između pacijenata. Glikopironijum u preporučenoj dozi može se bezbedno primenjivati u svim starosnim grupama i grupama prema telesnoj masi.

Pol, pušački status i početna vrednost FEV₁ nisu imali očigledan efekat na sistemsku izloženost.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Lek Ultibro Breezhaler:

Na osnovu kliničkih farmakokinetičkih karakteristika njegovih aktivnih supstanci u monoterapiji, lek Ultibro Breezhaler se može koristiti u preporučenoj dozi kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema dostupnih podataka za ispitanike sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Indakaterol:

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre nije bilo značajnih promena u vrednostima C_{max} ili PIK indakaterola, niti je bilo razlika u vezivanju za proteine između ispitanika sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije jetre i zdravih ispitanika u kontrolnoj grupi. Ispitivanja kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre nisu sprovedena.

Glikopironijum:

Nisu sprovedene studije kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Klirens glikopironijuma iz sistemske cirkulacije se pretežno odvija putem bubrežnog izlučivanja. Smatra se da oštećenje hepatičkog metabolizma glikopironijuma ne rezultuje klinički značajnim povećanjem sistemske izloženosti.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Lek Ultibro Breezhaler:

Na osnovu kliničkih farmakokinetičkih karakteristika njegovih aktivnih supstanci u monoterapiji, lek Ultibro Breezhaler se može koristiti u preporučenoj dozi kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili oboljenjem bubrega u terminalnoj fazi koje zahteva dijalizu, lek Ultibro Breezhaler sme se koristiti samo ako očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik.

Indakaterol:

Zbog veoma malog udela u ukupnoj eliminaciji indakaterol-maleata iz tela putem urina, ispitivanje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nije sprovedeno.

Glikopironijum:

Oštećenje funkcije bubrega ima uticaj na sistemsku izloženost glikopironijum-bromidu. Umereno srednje povećanje ukupne sistemske izloženosti (vrednost PIK do poslednje merljive koncentracije, engl. AUC_{last}) do 1,4 puta bilo je uočeno kod ispitanika sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega i do 2,2 puta kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i oboljenjem bubrega u terminalnoj fazi. Kod pacijenata sa HOBP-om i sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega (procenjena brzina glomerularne filtracije, eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m²), glikopironijum-bromid se može primeniti u preporučenoj dozi.

Etničko poreklo

Lek Ultibro Breezhaler:

Nije bilo većih razlika u ukupnoj sistemskoj izloženosti (PIK) za oba jedinjenja između ispitanika japanskog porekla i bele rase. Dostupni farmakokinetički podaci za druge etničke ili rasne grupe su nedovoljni.

Indakaterol:

Nije uočena razlika između etničkih podgrupa. Za populaciju crne rase dostupni su ograničeni podaci o terapijskom iskustvu.

Glikopironijum:

Nije bilo većih razlika u ukupnoj sistemskoj izloženosti (PIK) između Japanaca i belaca. Dostupni farmakokinetički podaci za druge etničke ili rasne grupe su nedovoljni.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Lek Ultibro Breezhaler

Pretklinička ispitivanja uključivala su *in vitro* i *in vivo* procene bezbednosne farmakologije, ispitivanja toksičnosti ponovljenih inhalacionih doza kod pacova i pasa i ispitivanje embrio-fetalnog razvoja uz inhalaciju kod pacova.

Povišene srčane frekvence bile su uočljive kod pasa pri svim dozama leka Ultibro Breezhaler i uz monoterapiju svakom od aktivnih supstanci. Efekti leka Ultibro Breezhaler na srčanu frekvencu bili su veći i dugotrajniji u poređenju sa promenama uočenim za svaku aktivnu supstancu posebno, što je u skladu sa aditivnim odgovorom. Došlo je takođe i do skraćanja elektrokardiografskih intervala i sniženja sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Indakaterol primenjen kod pasa samostalno ili u leku Ultibro Breezhaler bio je povezan sa sličnom incidencom i težinom lezija miokarda. Sistemske izloženosti (PIK) za svaku od aktivnih supstanci, pri nivou na kom nije uočeno nikakvo neželjeno dejstvo (engl. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) za lezije miokarda bile su 64, odnosno, 59 puta veće od one kod ljudi.

Nisu uočeni efekti na embrion ili fetus pri bilo kojim dozama leka Ultibro Breezhaler tokom ispitivanja embrio-fetalnog razvoja kod pacova. Sistemske izloženosti (PIK) indakaterola i glikopironijuma pri nivou na kom nije uočeno nikakvo štetno dejstvo (NOAEL) bile su 79, odnosno, 126 puta veće od one kod ljudi za indakaterol odnosno za glikopironijum.

Indakaterol

Kod pasa, efekti na kardiovaskularni sistem, koji se mogu pripisati beta-2 agonističkom dejstvu indakaterola, uključuju tahikardiju, aritmije i lezije miokarda. Kod glodara je zapažena blaga iritacija nosne šupljine i larinksa. Svi ovi nalazi javili su se pri izloženostima koje su dovoljno veće od onih koje se očekuju kod ljudi.

Iako indakaterol nije uticao na opštu reproduktivnu sposobnost u ispitivanjima plodnosti kod pacova, zapažen je pad broja skotnih F₁ potomaka u peri- i postrazvojnim ispitivanjima kod pacova pri izloženosti koja je 14 puta veća od doze kod ljudi koji su na terapiji indakaterolom. Indakaterol i njegovi metaboliti brzo prelaze u mleko ženki pacova u laktaciji. Indakaterol nije bio embriotoksičan niti teratogen kod pacova ili kunića.

Studije genotoksičnosti nisu pokazale mutageni niti klastogeni potencijal. Kancerogenost je bila procenjena u dvogodišnjem ispitivanju kod pacova i šestomesečnom ispitivanju kod transgenih miševa. Povećane incidence benignog lejomiona jajnika i fokalne hiperplazije glatkog mišića jajnika kod pacova bile su u skladu sa sličnim nalazima prijavljivanim za druge beta-2 adrenergičke agoniste. Nije bila zapažena karcinogenost kod miševa. Sistemske izloženosti (PIK) pri nivoima na kojima nije uočeno nikakvo neželjeno dejstvo u ovim ispitivanjima kod pacova i miševa bile su najmanje 7, odnosno, 49 puta veće od one kod ljudi na terapiji indakaterolom jednom dnevno pri najvećoj preporučenoj terapijskoj dozi.

Glikopironijum

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Efekti koji se mogu pripisati osobinama antagonistu muskarinskih receptora kod glikopironijum-bromida, uključivali su blaga do umerena povećanja srčane frekvence kod pasa, zamućenost sočiva kod pacova i reverzibilne promene povezane sa smanjenim lučenjem žlezda kod pacova i pasa. Blaga nadraženost ili

adaptivne promene u respiratornom traktu bile su uočene kod pacova. Svi ovi nalazi javili su se pri izloženostima koje su dovoljno veće od onih koje se očekuju kod ljudi.

Glikopironijum nije bio teratogen kod pacova ili kunića nakon inhalacione primene. Kod pacova nije uticao na plodnost i pre- i postnatalni razvoj. Glikopironijum-bromid i njegovi metaboliti nisu značajno prolazili placentalnu barijeru skotnih miševa, kunića i pasa. Glikopironijum-bromid (uključujući njegove metabolite) izlučivao se u mleko ženki pacova u laktaciji i dosegao do 10 puta veće koncentracije u mleku nego u krvi same životinje.

Studije genotoksičnosti nisu otkrile nikakav mutageni ili klastogeni potencijal glikopironijum-bromida. Studije karcinogenosti kod transgenih miševa pri oralnoj primeni i kod pacova pri inhalacionoj primeni nisu otkrile nikakve dokaze o karcinogenosti pri sistemskim izloženostima (PIK) koje su bile približno 53 puta veće kod miševa i 75 puta veće kod pacova od maksimalne preporučene doze jednom dnevno za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule

laktoza, monohidrat;
magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

Bacite inhalator iz pakovanja nakon što primenite sve kapsule iz pakovanja.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Kapsule se moraju čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

Kapsule se moraju uzeti iz blistera samo neposredno pre upotrebe.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Telo i poklopac inhalatora su od akrilonitril-butadien stirena, tasteri za pritiskanje su od metil-metakrilata akrilonitril-butadien stirena. Igle i opruge su od nerđajućeg čelika.

Unutrašnje pakovanje je PA/Al/PVC – aluminijumski perforirani blister, koji sadrži 10 tvrdih kapsula.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 tvrdih kapsula (ukupno 30 tvrdih kapsula), jedan inhalator i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Treba koristiti inhalator koji se dobije sa svakim novim receptom. Bacite inhalator iz pakovanja nakon što primenite sve kapsule iz pakovanja.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Uputstvo za rukovanje i primenu

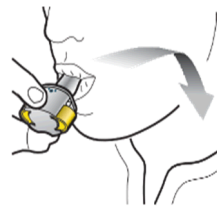
Molimo Vas da pročitate celokupno **Uputstvo za primenu** pre korišćenja leka Ultibro Breezhaler.



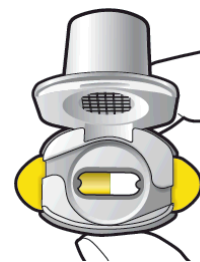
Ubacite



Probušite i otpustite



Duboko udahnite



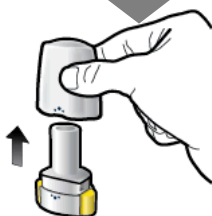
Proverite da li je kapsula prazna

1

2

3

Provera



Korak 1a:
Skinite poklopac



Korak 1b:
Otvorite inhalator



Korak 2a:
Probušite kapsulu jedanput
Držite inhalator uspravno. Probušite kapsulu čvrstim pritiskom na tastere za pritiskanje sa obe strane istovremeno. Treba da čujete zvuk kada se probuši kapsula. Probušite kapsulu samo jednom.



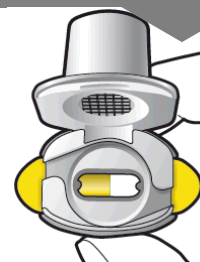
Korak 2b:
Otpustite tastere za pritiskanje



Korak 3a:
Potpuno izdahnite
Nemojte duvati u inhalator.



Korak 3b:
Udahnite lek duboko
Držite inhalator kako je prikazano na slici. Stavite nastavak u usta i usnama ga čvrsto obuhvatite. Nemojte pritiskati tastere za pritiskanje.



Proverite da li je kapsula prazna
Otvorite inhalator da vidite da li je ostalo praška u kapsuli.

Ako je ostalo praška u kapsuli:
Zatvorite inhalator.
Ponovite korake od 3a do 3c.



ostalo je praška



prazna



Korak 1c:

Izvadite kapsulu

Odvojite deo blistera sa jednom kapsulom od blistera.

Skinite zaštitni sloj sa tog dela blistera i izvadite kapsulu.

Ne gurajte kapsulu kroz foliju.

Ne gutajte kapsulu.

Udahnite brzo i što dublje možete. Dok inhalirate, čućete zvuk zujanja. Možda ćete osetiti ukus leka tokom inhalacije.



Uklonite praznu kapsulu

Praznu kapsulu odložite u kućni otpad.

Zatvorite inhalator i stavite poklopac.



Korak 3c:

Zadržite dah

Zadržite dah do 5 sekundi.



Korak 1d:

Ubacite kapsulu

Nikada nemojte stavljati kapsulu direktno u nastavak za usta.



Korak 1e:

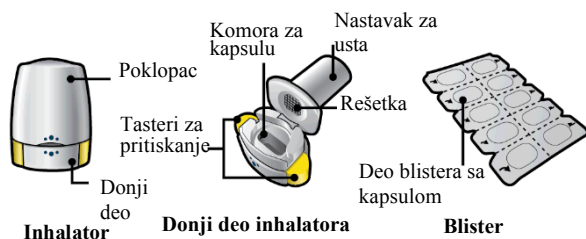
Zatvorite inhalator

Važne informacije

- Kapsule leka **Ultibro Breezhaler** se moraju uvek čuvati u blisteru i izvaditi jedino neposredno pre primene.
- Ne gurajte kapsulu kroz foliju da biste je izvadili iz blistera.
- Ne gutajte kapsulu.
- Nemojte da koristite kapsule leka **Ultibro Breezhaler** ni sa jednim drugim inhalatorom.
- Nemojte da koristite **Ultibro Breezhaler** inhalator za primenu kapsula bilo kog drugog leka.
- Nikada nemojte stavljati kapsulu u usta ili u nastavak za usta inhalatora.
- Nemojte pritiskati tastere za pritiskanje više od jedanput.
- Nemojte duvati u nastavak za usta.
- Nemojte pritiskati tastere za pritiskanje dok inhalirate kroz nastavak za usta.
- Nemojte dirati kapsule vlažnim rukama.
- Nikada ne perite svoj inhalator vodom.

Vaše pakovanje leka Ultibro Breezhaler sadrži:

- jedan Ultibro Breezhaler inhalator
- 3 blistera, koji sadrže 10 kapsula leka Ultibro Breezhaler.



Često postavljana pitanja

Zašto inhalator nije pravio zvuk dok sam inhalirao/la?

Kapsula se možda zaglavila u svojoj komori. Ako se to dogodi, oprezno oslobodite kapsulu laganim tapkanjem po donjem delu inhalatora. Ponovo inhalirajte lek ponavljajući korake od 3a do 3c.

Šta treba da radim ako u kapsuli ostane praška?

Niste primili dovoljno Vašeg leka. Zatvorite inhalator i ponovite korake od 3a do 3c.

Posle inhaliranja sam kašljao/la – da li je to važno?

Ovo se može dogoditi. Dokle god je kapsula prazna, primili ste dovoljno svog leka.

Osetio/la sam male delove kapsule na svom jeziku - da li je to važno?

Ovo se može dogoditi. To nije štetno. Mogućnost da se kapsula slomi u male delove će biti povećana ako je kapsula probušena više od jedanput.

Čišćenje inhalatora

Obrišite nastavak za usta iznutra i spolja čistom, suvom tkaninom koja ne ostavlja dlačice kako biste uklonili ostatke praška. Održavajte inhalator suvim. Nikada ne perite svoj inhalator vodom.

Bacite inhalator nakon primene

Svaki inhalator treba baciti nakon što su sve kapsule iskorišćene. Pitajte svog farmaceuta kako da odložite lekove i inhalatore koji Vam više nisu potrebni.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-03968-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 18.02.2015.
Datum obnove dozvole: 02.06.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2020.