Ultibro Breezhaler

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ultibro Breezhaler 85 microgram/43 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 143 microgram indacaterolmaleaat, gelijk aan 110 microgram indacaterol, en 63 microgram glycopyrroniumbromide, gelijk aan 50 microgram glycopyrronium.

Elke afgeleverde dosis (de dosis die het mondstuk van de inhalator verlaat) bevat 110 microgram indacaterolmaleaat, gelijk aan 85 microgram indacaterol, en 54 microgram glycopyrroniumbromide, gelijk aan 43 microgram glycopyrronium.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke capsule bevat 23,5 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in harde capsule (inhalatiepoeder).

Capsules met een doorzichtige gele bovenste helft en een natuurlijk doorzichtige onderste helft die een wit tot nagenoeg wit poeder bevatten, met de productcode “IGP110.50” in het blauw bedrukt onder twee blauwe balken op de onderste helft en het bedrijfslogo () in zwart bedrukt op de bovenste helft.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ultibro Breezhaler is geïndiceerd als onderhoudstherapie voor bronchodilatatie om symptomen te verlichten bij volwassen patiënten met chronisch obstructieve longziekte (COPD).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is inhalatie van de inhoud van één capsule eenmaal daags met behulp van de Ultibro Breezhaler-inhalator.

Het wordt aanbevolen Ultibro Breezhaler elke dag op hetzelfde tijdstip toe te dienen. Als een dosis wordt overgeslagen moet deze zo snel mogelijk worden ingenomen op dezelfde dag. De patiënten moeten worden geïnstrueerd dat ze niet meer dan één dosis per dag mogen innemen.

Bijzondere patiëntgroepen

Ouderen
Ultibro Breezhaler kan bij oudere patiënten (75 jaar of ouder) in de aanbevolen dosering worden gebruikt.

Gestoorde nierfunctie
Ultibro Breezhaler kan in de aanbevolen dosis worden gebruikt bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie of terminale nierziekte die dialyse nodig hebben, mag Ultibro Breezhaler alleen gebruikt worden als de verwachte voordelen opwegen tegen het mogelijke risico (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Gestoorde leverfunctie
Ultibro Breezhaler kan in de aanbevolen dosis worden gebruikt bij patiënten met een licht tot matige leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Ultibro Breezhaler bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, daarom is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van Ultibro Breezhaler bij pediatrische patiënten (tot 18 jaar) voor de indicatie COPD. De veiligheid en werkzaamheid van Ultibro Breezhaler bij kinderen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Alleen voor inhalatie. De capsules mogen niet worden ingeslikt.

De capsules mogen alleen worden toegediend met de Ultibro Breezhaler-inhalator (zie rubriek 6.6). De inhalator die wordt geleverd bij elk nieuw medisch voorschrift dient te worden gebruikt.

De patiënten moeten instructies krijgen over hoe ze het geneesmiddel correct moeten toedienen. Patiënten die geen verbetering van de ademhaling ervaren, moet gevraagd worden of ze het geneesmiddel inslikken in plaats van te inhaleren.

Voor instructies over het gebruik van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ultibro Breezhaler mag niet gelijktijdig worden gebruikt met geneesmiddelen die andere langwerkende bèta-adrenerge agonisten of langwerkende muscarine antagonisten bevatten, de farmacotherapeutische groepen waar de bestanddelen van Ultibro Breezhaler toe behoren (zie rubriek 4.5).

Astma

Ultibro Breezhaler mag niet worden gebruikt voor de behandeling van astma vanwege gebrek aan gegevens bij deze indicatie.

Wanneer langwerkende bèta-2-adrenerge agonisten gebruikt worden voor de behandeling van astma, kunnen ze het risico verhogen op astma-gerelateerde ernstige bijwerkingen, waaronder astma-gerelateerde sterfgevallen.

Niet voor acuut gebruik

Ultibro Breezhaler is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute episoden van bronchospasme.

Overgevoeligheid

Onmiddellijke overgevoeligheidsreacties zijn gemeld na toediening van indacaterol of glycopyrronium, de werkzame bestanddelen van Ultibro Breezhaler. Als verschijnselen die duiden op allergische reacties optreden, in het bijzonder angio-oedeem (moeilijkheden met ademhalen of slikken, opzwellen van de tong, de lippen en het gezicht) urticaria of huiduitslag, dan moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Paradoxale bronchospasmen

Toediening van Ultibro Breezhaler kan leiden tot paradoxale bronchospasmen die levensbedreigend kunnen zijn. Als dit gebeurt, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Anticholinerge effecten gerelateerd aan glycopyrronium

Nauwekamerhoekglaucoom
Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom, daarom moet Ultibro Breezhaler met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten.

Patiënten moeten informatie krijgen over de klachten en symptomen van acuut nauwekamerhoekglaucoom en moeten geïnformeerd worden dat ze moeten stoppen met het gebruik van Ultibro Breezhaler als dergelijke klachten of symptomen zich ontwikkelen.

Urineretentie
Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met urineretentie, daarom moet Ultibro Breezhaler met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten.

Patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie

Een matig gemiddelde toename van de totale systemische blootstelling (AUC_{last}) aan glycopyrronium tot factor 1,4 werd gezien bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie en tot factor 2,2 bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie en terminale nierziekte. Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (geschatte glomerulusfiltratiesnelheid lager dan 30 ml/min/1,73 m^2), met inbegrip van patiënten met terminale nierziekte die dialyse vereist, mag Ultibro Breezhaler alleen worden gebruikt als de verwachte voordelen opwegen tegen het mogelijke risico (zie rubriek 5.2). Die patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden op potentiële bijwerkingen.

Cardiovasculaire effecten

Ultibro Breezhaler moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (coronaire vaatziekte, acuut myocardinfarct, hartaritmieën, hypertensie).

Bèta-2-adrenerge agonisten kunnen een klinisch significant cardiovasculair effect teweegbrengen bij sommige patiënten. Dit wordt waargenomen als toename in polsslag, verhoging van bloeddruk en/of optreden van andere symptomen. In het geval dergelijke effecten optreden met dit geneesmiddel, kan het nodig zijn de behandeling stop te zetten. Bovendien is gemeld dat bèta-adrenerge agonisten elektrocardiografische (ECG) veranderingen kunnen veroorzaken, zoals afvlakking van de T-golf, verlenging van het QT-interval en ST-segmentdepressie, hoewel niet bekend is wat de klinische betekenis van deze waarnemingen is. Langwerkende $bèta_2$-adrenerge agonisten (LABA) of LABA-bevattende combinatieproducten zoals Ultibro Breezhaler moeten daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bekende of vermoede verlenging van het QT-interval of die behandeld worden met geneesmiddelen die het QT-interval beïnvloeden.

Patiënten met instabiele ischemische hartziekte, falen van het linker ventrikel, voorgeschiedenis van myocardinfarct, aritmie (anders dan chronisch stabiel atriumfibrilleren), een voorgeschiedenis van lang QT-syndroom of van wie het QTc (Fridericia-methode) was verlengd (>450 ms) werden uitgesloten van de klinische studies, en daarom is er geen ervaring bij deze patiëntengroepen. Ultibro Breezhaler moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze patiëntengroepen

Hypokaliëmie

Bèta-2-adrenerge agonisten kunnen een significante hypokaliëmie teweegbrengen bij sommige patiënten, wat ongewenste cardiovasculaire effecten kan veroorzaken. De daling van de kaliumspiegel is meestal van voorbijgaande aard en behoeft geen suppletie. Bij patiënten met ernstige COPD kan hypokaliëmie worden versterkt door hypoxie en gelijktijdige behandeling met medicatie die de gevoeligheid voor hartaritmie kan verhogen (zie rubriek 4.5).

Klinisch relevante effecten van hypokaliëmie zijn niet waargenomen in klinische studies met Ultibro Breezhaler bij de aanbevolen therapeutische dosis (zie rubriek 5.1).

Hyperglykemie

Inhalatie van hoge doses bèta-2-adrenerge agonisten kan een stijging in de plasmaglucosespiegel veroorzaken. Na het starten van de behandeling met Ultibro Breezhaler moet de plasmaglucosespiegel vaker worden gecontroleerd bij patiënten met diabetes.

Tijdens langetermijn klinische studies hadden meer patiënten met Ultibro Breezhaler klinisch waarneembare veranderingen in bloedglucose (4,9%) in de aanbevolen dosis dan met placebo (2,7%). Ultibro Breezhaler is niet onderzocht bij patiënten met slecht gecontroleerde diabetes mellitus, daarom is voorzichtigheid en gepaste monitoring aanbevolen bij dergelijke patiënten.

Algemene aandoeningen

Ultibro Breezhaler dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met convulsieve aandoeningen of thyrotoxicose, en bij patiënten die ongewoon gevoelig reageren op bèta-2-adrenerge agonisten.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van oraal geïnhaleerde indacaterol en glycopyrronium had, bij “steady-state” condities van beide werkzame bestanddelen, geen effect op de farmacokinetiek van één van beide werkzame bestanddelen.

Er zijn geen specifieke interactiestudies uitgevoerd met Ultibro Breezhaler. Informatie over mogelijke interacties is gebaseerd op mogelijke interacties van de twee afzonderlijke werkzame bestanddelen.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Bèta-adrenerge blokkers
Bèta-adrenerge blokkers kunnen het effect van bèta-2-adrenerge agonisten verzwakken of tegenwerken. Daarom dient Ultibro Breezhaler niet samen met bèta-adrenerge blokkers (inclusief oogdruppels) te worden gegeven tenzij er noodzakelijke redenen zijn voor het gebruik ervan. Indien vereist, gaat de voorkeur uit naar cardioselectieve bèta-adrenerge blokkers, hoewel deze met de nodige voorzichtigheid dienen te worden gebruikt.

Anticholinergica
Gelijktijdige toediening van Ultibro Breezhaler met andere geneesmiddelen die anticholinergica bevatten is niet onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Sympathicomimetica
Gelijktijdige toediening van andere sympathicomimetica (alleen of als onderdeel van een combinatietherapie) kan de bijwerkingen van indacaterol versterken (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik

Hypokaliëmische behandeling
Gelijktijdige hypokaliëmische behandeling met methylxanthinederivaten, steroïden, of niet-kaliumsparende diuretica kan het mogelijk hypokaliëmische effect van bèta-2-adrenerge agonisten versterken, gebruik ze daarom met voorzichtigheid (zie rubriek 4.4).

Ter overweging bij gelijktijdig gebruik

Metabole en transporter-gebaseerde interacties
Remming van CYP3A4 en P-glycoproteïne (P-gp), die de belangrijkste bijdrage leveren aan de klaring van indacaterol, geeft maximaal een verdubbeling van de systemische blootstelling aan indacaterol. Gezien de veiligheidservaringen met de behandeling met indacaterol in klinische onderzoeken tot maximaal één jaar bij doses tot twee keer de maximaal aanbevolen indacateroldosis, geeft de mate van toename in blootstelling als gevolg van interacties geen veiligheidsproblemen.

Cimetidine of andere remmers van organische-kationentransport
In een klinische studie bij gezonde vrijwilligers verhoogde cimetidine, een remmer van het organische-kationentransport dat waarschijnlijk bijdraagt aan de renale excretie van glycopyrronium, de totale blootstelling (AUC) aan glycopyrronium met 22% en verlaagde het de renale klaring met 23%. Gezien de grootteorde van deze veranderingen is geen klinisch relevante medicamenteuze interactie te verwachten als glycopyrronium tegelijk wordt toegediend met cimetidine of andere remmers van het organische-kationentransport.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens voorhanden over het gebruik van Ultibro Breezhaler bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit bij klinisch relevant gebruik (zie rubriek 5.3).

Indacaterol kan de bevalling remmen door een relaxerend effect op het gladde spierweefsel van de baarmoeder. Daarom mag Ultibro Breezhaler alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de verwachte voordelen voor de patiënt opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of indacaterol, glycopyrronium en hun metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Beschikbare farmacokinetische/toxicologische gegevens laten uitscheiding van indacaterol, glycopyrronium en hun metabolieten zien in de melk van zogende ratten (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Ultibro Breezhaler door vrouwen die borstvoeding geven, moet alleen overwogen worden als het verwachte voordeel voor de vrouw groter is dan enig mogelijk risico voor het kind (zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid

Reproductiestudies en andere gegevens bij dieren wijzen niet op zorg over de vruchtbaarheid bij mannetjes of vrouwtjes.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dit geneesmiddel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het optreden van duizeligheid kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen echter beïnvloeden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De weergave van het veiligheidsprofiel is gebaseerd op de ervaring met Ultibro Breezhaler en de individuele werkzame bestanddelen.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ervaring met de veiligheid met Ultibro Breezhaler bestond uit blootstelling tot 15 maanden in de aanbevolen therapeutische dosis.

Ultibro Breezhaler liet vergelijkbare bijwerkingen zien als de individuele bestanddelen. Aangezien Ultibro Breezhaler indacaterol en glycopyrronium bevat, kunnen het type en de ernst van de bijwerkingen geassocieerd met elk van deze bestanddelen verwacht worden bij de combinatie.

Het veiligheidsprofiel wordt gekarakteriseerd door typische anticholinerge en bèta-adrenerge symptomen gerelateerd aan de individuele bestanddelen van de combinatie. Andere veel voorkomende bijwerkingen gerelateerd aan het geneesmiddel (ten minste 3% van de patiënten met Ultibro Breezhaler en tevens meer dan bij placebo) waren hoest, nasofaryngitis en hoofdpijn.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die gevonden werden tijdens klinische studies en uit postmarketingbronnen worden weergegeven volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen (tabel 1). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van frequentie, met de meest voorkomende reacties eerst. Binnen elke frequentiecategorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst. Bovendien is de overeenstemmende frequentiecategorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Bijwerkingen

Bijwerkingen	Frequentiecategorie
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Bovenste luchtweginfectie	Zeer vaak
Nasofaryngitis	Vaak
Urineweginfectie	Vaak
Sinusitis	Vaak
Rinitis	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoeligheid	Vaak
Angio-oedeem[2]	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Hyperglykemie en diabetes mellitus	Vaak
Psychische stoornissen	
Slapeloosheid	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	
Duizeligheid	Vaak

Hoofdpijn	Vaak
Paresthesie	Zelden
Oogaandoeningen	
Glaucoom[1]	Soms
Hartaandoeningen	
Ischemische hartziekte	Soms
Atriumfibrillatie	Soms
Tachycardie	Soms
Palpitaties	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Hoest	Vaak
Orofaryngeale pijn waaronder irritatie van de keel	Vaak
Paradoxale bronchospasmen	Soms
Dysfonie[2]	Soms
Bloedneus	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	
Dyspepsie	Vaak
Tandcariës	Vaak
Gastro-enteritis	Soms
Droge mond	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Jeuk/uitslag	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Skeletspierpijn	Soms
Spierspasme	Soms
Myalgie	Soms
Pijn in extremiteiten	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	
Blaasobstructie en urineretentie	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Pyrexie[1]	Vaak
Thoracale pijn	Vaak
Oedeem perifeer	Soms
Vermoeidheid	Soms

[1] Bijwerking waargenomen met Ultibro Breezhaler maar niet met de individuele bestanddelen.
[2] Meldingen uit postmarketingervaring; frequenties zijn echter berekend op basis van klinische studiegegevens.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hoest kwam vaak voor, maar was meestal van lichte aard.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over klinisch relevante overdosering met Ultibro Breezhaler.

Een overdosis kan leiden tot versterkte effecten die typerend zijn voor bèta-2-adrenerge stimulantia, d.w.z. tachycardie, tremor, palpitaties, hoofdpijn, misselijkheid, braken, slaperigheid, ventriculaire aritmieën, metabole acidose, hypokaliëmie en hyperglykemie. Een overdosis kan ook anticholinerge effecten induceren, zoals een verhoogde intra-oculaire druk (die pijn, visusstoornissen of rood worden van het oog veroorzaakt), obstipatie of plasproblemen. Ondersteunende en symptomatische behandeling is aangewezen. In ernstige gevallen moeten patiënten worden behandeld in het ziekenhuis. Het gebruik van cardioselectieve bètablokkers, voor de behandeling van bèta-2-adrenerge effecten, kan worden overwogen, maar dit mag alleen onder supervisie van een arts en met uiterste voorzichtigheid plaatsvinden, aangezien het gebruik van bèta-adrenerge blokkers bronchospasme kan opwekken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor obstructieve longziekten, adrenergica in combinatie met anticholinergica, ATC-code: R03AL04

Werkingsmechanisme

Ultibro Breezhaler
Als indacaterol en glycopyrronium gelijktijdig worden toegediend via de Ultibro Breezhaler, dan bieden ze aanvullende werkzaamheid vanwege hun verschillende werkingsmechanismen, aangrijpend op verschillende receptoren en signaaltransductieroutes om relaxatie van de gladde spieren te bereiken. Vanwege de verschillende dichtheid van bèta-2-adrenerge receptoren en M3-receptoren in de centrale versus perifere luchtwegen, zouden bèta-2-agonisten meer effectief zijn in het relaxeren van perifere luchtwegen, terwijl een anticholinergicum effectiever zou zijn in de centrale luchtwegen. Een combinatie van een bèta-2-adrenerge agonist en een muscarine antagonist zou daarom een voordeel kunnen bieden voor bronchodilatatie in zowel de perifere als de centrale luchtwegen van de humane long.

Indacaterol
Indacaterol is een lang-werkende bèta-2-adrenerge agonist voor eenmaaldaagse toediening. De farmacologische effecten van bèta-2-adrenoceptoragonisten, waaronder indacaterol, zijn ten minste voor een deel toe te schrijven aan stimulatie van intracellulaire adenylcyclase, het enzym dat de omzetting van adenosinetrifosfaat (ATP) naar cyclisch-3',5'-adenosinemonofosfaat (cyclisch AMP) katalyseert. Toegenomen spiegels van cyclisch AMP veroorzaken relaxatie van bronchiale gladde spieren. *In vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat indacaterol een meervoudige grotere agonistische activiteit heeft op bèta-2-receptoren dan op bèta-1-en bèta-3-receptoren.

Bij inhalatie werkt indacaterol lokaal in de longen als een bronchodilatator. Indacaterol is een partiële agonist op de humane bèta-2-adrenerge receptor met nanomolaire potentie.

Hoewel bèta-2-adrenerge receptoren de voornaamste adrenerge receptoren zijn in bronchiaal glad spierweefsel en bèta-1-adrenerge receptoren de voornaamste receptoren in het menselijk hart, zijn er ook bèta-2-adrenerge receptoren in het menselijk hart, die 10-50% van de totale adrenerge receptoren uitmaken. Hun aanwezigheid in het hart verhoogt de mogelijkheid dat zelfs sterk selectieve bèta-2-adrenerge agonisten cardiale effecten kunnen hebben.

Glycopyrronium
Glycopyrronium is een geïnhaleerde langwerkende muscarinereceptorantagonist (anticholinergicum) voor eenmaaldaagse onderhoudsbehandeling met bronchodilaterende werking voor COPD. De parasympathische zenuwen zijn de belangrijkste bronchusvernauwende zenuwbanen in de luchtwegen en de cholinerge tonus is de essentiële reversibele component van de luchtwegobstructie bij COPD. Glycopyrronium blokkeert de

bronchusvernauwende werking van acetylcholine op de gladdespiercellen van de luchtwegen en verwijdt zo de luchtwegen.

Glycopyrroniumbromide is een muscarinereceptorantagonist met een hoge affiniteit. Met behulp van radioligand-bindingsstudies werd een meer dan 4-maal grotere selectiviteit aangetoond voor de humane M3-receptoren dan voor de humane M2-receptor.

Farmacodynamische effecten

De combinatie van indacaterol en glycopyrronium in Ultibro Breezhaler liet een snel intredende werking zien binnen 5 minuten na toediening. Het effect bleef constant gedurende het gehele 24-uur durende doseerinterval.

Het belangrijkste bronchodilaterende effect, afgeleid uit opeenvolgende FEV_1-metingen gedurende 24 uur was 320 milliliter na 26 behandelingsweken. Het effect was significant groter met Ultibro Breezhaler dan met indacaterol, glycopyrronium of tiotropium alleen (verschil 110 milliliter, voor iedere vergelijking).

Er was geen bewijs voor tachyfylaxie van het effect van Ultibro Breezhaler na verloop van tijd vergeleken met placebo of de monotherapiebestanddelen.

Effecten op de hartslagfrequentie
Hartslagfrequentie-effecten werden onderzocht bij gezonde vrijwilligers na een enkelvoudige, 4 keer de aanbevolen, therapeutische dosis van Ultibro Breezhaler, toegediend in vier dosisstappen elk gescheiden door één uur en vergeleken met de effecten van placebo, indacaterol, glycopyrronium en salmeterol.

De grootste, tijd-gematchte, toename van de hartslagfrequentie vergeleken met placebo was +5,69 bpm (90% BI) [2,71; 8,66]), de grootste afname was -2,51 bpm (90% BI [-5,48; 0,47]). In totaal liet het effect op de hartslagfrequentie na verloop van tijd geen consistent farmacodynamisch effect zien van Ultibro Breezhaler.

De hartslagfrequentie van COPD-patiënten werd bij supra-therapeutische dosisniveaus onderzocht. Er waren geen relevante effecten van Ultibro Breezhaler op de gemiddelde hartslagfrequentie gedurende 24 uur en op de hartslagfrequentie bepaald na 30 minuten, 4 uur en 24 uur.

QT-interval
Een ”thorough QT” (TQT) -studie bij gezonde vrijwilligers met hoge doses geïnhaleerd indacaterol (tot twee keer de maximale aanbevolen therapeutische dosis) liet geen klinisch relevant effect zien op het QT-interval. Vergelijkbaar werd voor glycopyrronium geen QT-verlenging waargenomen in een TQT-studie na een geïnhaleerde dosis van 8 keer de aanbevolen therapeutische dosis.

De effecten van Ultibro Breezhaler op het QTc-interval werden onderzocht bij gezonde vrijwilligers na inhalatie van Ultibro Breezhaler tot 4 keer de aanbevolen therapeutische dosis in vier dosisstappen elk gescheiden door één uur. Het grootste, tijd-gematchte, verschil versus placebo was 4,62 ms (90% BI 0,40; 8,85 ms), de grootste, tijd-gematchte, afname was -2,71 ms (90% BI -6,97; 1,54 ms), hetgeen aangeeft dat Ultibro Breezhaler geen relevante impact had op het QT-interval, zoals verwacht was naar aanleiding van de eigenschappen van de bestanddelen.

Bij COPD-patiënten lieten supratherapeutische doses tussen 116 microgram/86 microgram en 464 microgram/86 microgram van Ultibro Breezhaler een hoger percentage patiënten met QTcF-verhogingen vs. baseline tussen 30 ms en 60 ms (variërend van 16,0% tot 21,6% vs. 1,9% voor placebo) zien, maar er waren geen QTcF-verhogingen >60 ms t.o.v. baseline. Het hoogste dosisniveau van 464 microgram/86 microgram Ultibro Breezhaler liet ook een hoger percentage absolute QTcF-waarden >450 ms zien (12,2% vs. 5,7% voor placebo).

Serumkalium en bloedglucose
Bij gezonde vrijwilligers was, na toediening van 4 keer de aanbevolen therapeutische dosis van Ultibro Breezhaler, het effect op serumkalium zeer klein (maximaal verschil van -0,14 mmol/l vergeleken met placebo). Het maximale effect op bloedglucose was 0,67 mmol/l.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het klinische fase III-ontwikkelingsprogramma van Ultibro Breezhaler omvatte zes studies waarin meer dan 8.000 patiënten werden geïncludeerd: 1) een 26 weken durende placebo- en actieve stof-gecontroleerde (indacaterol eenmaal daags, glycopyrronium eenmaal daags, open-label tiotropium eenmaal daags) studie; 2) een 26 weken durende actieve stof-gecontroleerde (fluticason/salmeterol tweemaal daags) studie; 3) een 64 weken durende actieve stof-gecontroleerde (glycopyrronium eenmaal daags, open-label tiotropium eenmaal daags) studie; 4) een 52 weken durende placebo-gecontroleerde studie; 5) een 3 weken durende placebo- en actieve stof-gecontroleerde (tiotropium eenmaaldaags) inspanningstolerantiestudie en 6) een 52 weken durende actieve stof-gecontroleerde (fluticason/salmeterol tweemaal daags) studie.

In vier van deze studies werden patiënten geïncludeerd die een klinische diagnose hadden van matig tot ernstig COPD. In de 64 weken durende studie werden patiënten geïncludeerd die ernstig tot zeer ernstig COPD hadden met een voorgeschiedenis van ≥1 matige of ernstige COPD-exacerbatie in het voorafgaande jaar. In de 52 weken durende actieve stof-gecontroleerde studie werden patiënten geïncludeerd die matig tot zeer ernstig COPD hadden met een voorgeschiedenis van ≥1 matige of ernstige COPD-exacerbatie in het voorafgaande jaar.

Effecten op de longfunctie
Ultibro Breezhaler liet klinisch relevante verbeteringen zien in longfunctie (gemeten door het geforceerde expiratoire volume in één seconde, FEV_1) in een aantal klinische studies. In fase III-studies werden bronchodilaterende effecten gezien binnen 5 minuten na de eerste dosis en deze werden gehandhaafd gedurende het 24-uur durende dosisinterval, vanaf de eerste dosis. Het bronchodilaterende effect verminderde niet na verloop van tijd.

De omvang van het effect was afhankelijk van de mate van reversibiliteit van de luchtwegobstructie bij baseline (getest door toediening van een kortwerkende muscarine-antagonerge bronchusverwijder en een kortwerkende bèta-2-agonerge bronchusverwijder): Patiënten met de laagste mate van reversibiliteit bij baseline (<5%) vertoonden over het algemeen een lagere respons op de bronchodilatator dan patiënten met een hogere mate van reversibiliteit (≥5%). Na 26 weken (primair eindpunt) verhoogde Ultibro Breezhaler de dal-FEV1 met 80 ml bij patiënten (Ultibro Breezhaler n=82; placebo n=42) met de laagste mate van reversibiliteit (<5%) (p=0,053) en met 220 ml bij patiënten (Ultibro Breezhaler n=392; placebo n=190) met een hogere mate van reversibiliteit bij baseline (≥5%) in vergelijking met placebo (p<0,001).

Dal- en piek-FEV_1:
Ultibro Breezhaler verhoogde de post-dosis dal-FEV_1 met 200 ml vergeleken met placebo bij het primaire eindpunt na 26 weken (p<0,001) en liet statistisch significante verhogingen zien vergeleken met elke monotherapie-bestanddeelbehandelingsarm (indacaterol en glycopyrronium) als ook met de tiotropiumbehandelingsarm, zoals weergegeven in de onderstaande tabel.

Post-dosis dal-FEV_1 (“*least squares mean*”) na dag 1 en week 26 (primaire eindpunt)

Behandelingsverschil	Day 1	Week 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 – glycopyrronium	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
Ultibro Breezhaler – tiotropium	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

De gemiddelde pre-dosis FEV_1 (gemiddelde van de waarden gemeten op -45 en -15 minuten voorafgaand aan de ochtenddosis van de studiemedicatie) was statistisch significant beter voor Ultibro Breezhaler na 26 weken vergeleken met fluticason/salmeterol (behandelingsverschil in "*least squares* [*LS*] *mean"* 100 ml, p<0,001), na 52 weken vergeleken met placebo (behandelingsverschil in "*LS mean*" 189 ml, p<0,001) en bij alle visites tot 64 weken vergeleken met glycopyrronium (behandelingsverschil in "*LS mean*" 70-80 ml, p<0,001) en tiotropium (behandelingsverschil in "*LS mean*" 60-80 ml, p<0,001). In de 52 weken durende actieve stof-gecontroleerde studie was de gemiddelde pre-dosis FEV_1 statistisch significant beter voor Ultibro Breezhaler bij alle visites tot week 52 vergeleken met fluticason/salmeterol (behandelingsverschil in "*LS mean*" 62-86 ml, p<0,001). Na 26 weken liet Ultibro Breezhaler een statistisch significante verbetering in de FEV_1-piekwaarde in de eerste 4 uur post-dosis zien vergeleken met placebo (behandelingsverschil in "*LS mean*" 330 ml) (p<0,001).

FEV_1 AUC:
Ultibro Breezhaler verhoogde de post-dosis FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ (primaire eindpunt) met 140 ml na 26 weken (p<0,001) vergeleken met fluticason/salmeterol.

Symptomatische uitkomsten
Kortademigheid:
Ultibro Breezhaler verminderde de kortademigheid gemeten met de Transitional Dyspnoea Index (TDI) statistisch significant; het liet een statistisch significante verbetering in de TDI focale score zien na 26 weken vergeleken met placebo (behandelingsverschil in "*LS mean*" 1,09; p<0,001), tiotropium (behandelingsverschil in "*LS mean*" 0,51; p=0,007) en fluticason/salmeterol (behandelingsverschil in "*LS mean*" 0,76; p=0,003). Verbeteringen versus indacaterol en glycopyrronium waren respectievelijk 0,26 en 0,21.

Een statistisch significant hoger percentage patiënten dat Ultibro Breezhaler kreeg liet een verbetering in de TDI focale score van één punt of meer zien na 26 weken vergeleken met placebo (respectievelijk 68,1% en 57,5%; p=0,004). Een hoger percentage patiënten had een klinisch relevante respons na 26 weken met Ultibro Breezhaler vergeleken met tiotropium (68,1% Ultibro Breezhaler versus 59,2% tiotropium, p=0,016) en fluticason/salmeterol (65,1% Ultibro Breezhaler versus 55,5% fluticason/salmeterol, p=0,088).

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven:
Ultibro Breezhaler heeft ook een statistisch significant effect op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven laten zien, gemeten met de St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ, weergegeven door een vermindering in de totale SGRQ-score na 26 weken vergeleken met placebo (behandelingsverschil in "*LS mean*" -3,01; p=0,002) en tiotropium (behandelingsverschil in "*LS mean*" -2,13; p=0,009). De verminderingen versus indacaterol en glycopyrronium waren respectievelijk -1,09 en -1,18. Na 64 weken was de vermindering vergeleken met tiotropium statistisch significant (behandelingsverschil in "*LS mean*" -2,69; p<0,001). Na 52 weken was de vermindering vergeleken met fluticason/salmeterol statistisch significant (behandelingsverschil in "*LS mean*" -1,3; p=0,003).

Een hoger percentage patiënten die Ultibro Breezhaler kreeg liet een klinisch relevante verbetering in SGRQ-score (gedefinieerd als een vermindering van ten minste 4 punten ten opzichte van baseline) zien na 26 weken vergeleken met placebo (63,7% en 56,6% respectievelijk, p=0,088) en tiotropium (63,7% Ultibro Breezhaler vs. 56,4% tiotropium, p=0,047), na 64 weken vergeleken met glycopyrronium en tiotropium (57,3% Ultibro Breezhaler versus 51,8% glycopyrronium, p=0,055; versus 50,8% tiotropium, p=0,051, respectievelijk), en na 52 weken vergeleken met fluticason/salmeterol (49,2% Ultibro Breezhaler versus 43,7% fluticason/salmeterol, odds ratio 1,30; p<0,001).

Dagelijkse activiteiten
Ultibro Breezhaler liet een statistisch superieure verbetering zien versus tiotropium in het percentage van "dagen in staat om normale dagelijkse activiteiten te verrichten" gedurende 26 weken (behandelingsverschil in "*LS mean*" 8,45%; p<0,001). Na 26 weken liet Ultibro Breezhaler een numeriek voordeel zien ten opzichte van glycopyrronium (behandelingsverschil in "*LS mean*" 1,95%; p=0,175) en een statistische verbetering ten opzichte van tiotropium (behandelingsverschil in "*LS mean*" 4,96%; p=0,001).

COPD-exacerbaties
In een 64 weken durende studie waarbij Ultibro Breezhaler (n=729) werd vergeleken met glycopyrronium (n=739) en tiotropium (n=737), verminderde Ultibro Breezhaler het op jaarbasis berekende percentage matige of ernstige COPD-exacerbaties met 12% vergeleken met glycopyrronium (p=0,038) en met 10% vergeleken met tiotropium (p=0,096). Het aantal matige tot ernstige COPD-exacerbaties/patiëntjaren was 0,94 met Ultibro Breezhaler (812 gebeurtenissen) en 1,07 met glycopyrronium (900 gebeurtenissen) en 1,06 voor tiotropium (898 gebeurtenissen). Ultibro Breezhaler verminderde eveneens het op jaarbasis berekende percentage van alle COPD-exacerbaties (licht, matig of ernstig) ook statistisch significant met 15% vergeleken met glycopyrronium (p=0,001) en met 14% vergeleken met tiotropium (p=0,002). Het totaal aantal COPD-exacerbaties/patiëntjaren was 3,34 met Ultibro Breezhaler (2.893 gebeurtenissen), 3,92 met glycopyrronium (3.294 gebeurtenissen) en 3,89 met tiotropium (3.301 gebeurtenissen).

In de 52 weken durende studie waarbij Ultibro Breezhaler (n=1.675) werd vergeleken met fluticason/salmeterol (n=1.679) behaalde Ultibro Breezhaler het primaire studiedoel van *"non-inferiority"* van het percentage van alle COPD-exacerbaties (licht, matig of ernstig) vergeleken met fluticason/salmeterol. Het totaal aantal COPD-exacerbaties/patiëntjaren was 3,59 met Ultibro Breezhaler (4.531 gebeurtenissen) en 4,03 met fluticason/salmeterol (4.969 gebeurtenissen). Daarnaast vertoonde Ultibro Breezhaler superioriteit in vermindering van het op jaarbasis berekende percentage van alle COPD-exacerbaties met 11% versus fluticason/salmeterol (p=0,003).

Vergeleken met fluticason/salmeterol verminderde Ultibro Breezhaler het op jaarbasis berekende percentage van zowel matige als ernstige exacerbaties met 17% (p<0,001), en van ernstige exacerbaties (waarvoor ziekenhuisopname nodig is) met 13% (niet statistisch significant, p=0.231). Het aantal matige of ernstige COPD-exacerbaties/patiëntjaren was 0,98 met Ultibro Breezhaler (1.265 gebeurtenissen) en 1,19 met fluticason/salmeterol (1.452 gebeurtenissen). Ultibro Breezhaler verlengde de tijd tot de eerste matige of ernstige exacerbatie met een reductie van 22% van het risico op een exacerbatie (p<0,001) en verlengde de tijd tot de eerste ernstige exacerbatie met een reductie van 19% van het risico op een exacerbatie (p=0,046).

De incidentie van pneumonie was 3,2% in de Ultibro Breezhaler arm vergeleken met 4,8% in de fluticason/salmeterol arm (p=0,017). De tijd tot eerste pneumonie werd verlengd met Ultibro Breezhaler vergeleken met fluticason/salmeterol (p=0,013).

In een andere studie waarbij Ultibro Breezhaler (n=258) gedurende 26 weken werd vergeleken met fluticason/salmeterol (n=264), was het aantal matige en ernstige COPD-exacerbaties/patiëntjaren respectievelijk 0,15 versus 0,18 (18 gebeurtenissen versus 22 gebeurtenissen) (p=0,512) en het aantal van alle COPD-exacerbaties/patiëntjaren (licht, matig of ernstig) was respectievelijk 0,72 versus 0,94 (86 gebeurtenissen versus 113 gebeurtenissen) (p=0,098).

Gebruik van noodmedicatie
Ultibro Breezhaler verminderde het gebruik van noodmedicatie (salbutamol) gedurende 26 weken statistisch significant met 0,96 pufjes per dag (p<0,001) vergeleken met placebo, 0,54 pufjes per dag (p<0,001) vergeleken met tiotropium en 0,39 pufjes per dag (p=0,019) vergeleken met fluticason/salmeterol. Deze vermindering was gedurende 64 weken 0,76 pufjes per dag (p<0,001) vergeleken met tiotropium. Gedurende 52 weken verminderde Ultibro Breezhaler het gebruik van noodmedicatie met 0,25 pufjes per dag vergeleken met fluticason/salmeterol (p<0,001).

Inspanningstolerantie
Ultibro Breezhaler, gedoseerd in de ochtend, verminderde de dynamische hyperinflatie en verbeterde de duur van de tijd dat inspanning gehandhaafd kon worden vanaf de eerste dosis. Op de eerste behandelingsdag was de inspiratoire capaciteit tijdens inspanning significant verbeterd (behandelingsverschil in "*LS mean*" 250 ml; p<0,001) vergeleken met placebo. Na drie weken van behandeling was de verbetering van de inspiratoire capaciteit met Ultibro Breezhaler groter (behandelingsverschil in "*LS mean*" 320 ml; p<0,001) en was de duur van inspanningsuithoudingsvermogen toegenomen (behandelingsverschil in "*LS mean*" 59,5 seconden, p=0,006) vergeleken met placebo.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ultibro Breezhaler in alle subgroepen van pediatrische patiënten met chronisch obstructieve longziekte (COPD) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ultibro Breezhaler
Na inhalatie van Ultibro Breezhaler was de mediane tijd tot het bereiken van piekplasmaconcentraties van indacaterol en glycopyrronium respectievelijk ongeveer 15 minuten en 5 minuten.

Gebaseerd op de *in vitro* prestatiegegevens wordt verwacht dat de indacateroldosis die in de long wordt afgeleverd vergelijkbaar is voor Ultibro Breezhaler en het indacaterolmonotherapieproduct. De "steady-state" blootstelling aan indacaterol na Ultibro Breezhaler-inhalatie was vergelijkbaar of iets lager dan systemische blootstelling na inhalatie van het indacaterolmonotherapieproduct.

Na inhalatie van Ultibro Breezhaler wordt de absolute biologische beschikbaarheid van indacaterol geschat tussen 61 en 85% van de afgeleverde dosis, die van glycopyrronium was ongeveer 47% van de afgeleverde dosis.

"Steady-state" blootstelling aan glycopyrronium na Ultibro Breezhaler inhalatie was vergelijkbaar aan de systemische blootstelling na inhalatie van het glycopyrroniummonotherapieproduct.

Indacaterol
"Steady-state" concentraties van indacaterol werden bereikt binnen 12 tot 15 dagen na eenmaaldaagse toediening. De gemiddelde accumulatieratio van indacaterol, d.w.z. AUC tijdens het doseringsinterval van 24 uur, op dag 14 of dag 15 ten opzichte van dag 1, was in het bereik van 2,9 tot 3,8 voor eenmaaldaags geïnhaleerde doses tussen 60 microgram en 480 microgram (afgeleverde dosis).

Glycopyrronium
Bij COPD-patiënten werd een farmacokinetische "steady-state" van glycopyrronium bereikt binnen één week na de start van de behandeling. De gemiddelde piek- en dalplasmaconcentraties van glycopyrronium bij de aanbevolen eenmaaldaagse dosering waren respectievelijk 166 picogram/ml en 8 picogram/ml. De blootstelling aan glycopyrronium in "steady-state" (AUC tijdens het doseringsinterval van 24 uur) was ongeveer 1,4 tot 1,7 maal hoger dan na de eerste dosis.

Distributie

Indacaterol
Na intraveneuze infusie was het distributievolume van indacaterol tijdens de terminale eliminatiefase 2.557 liter, hetgeen duidt op een uitgebreide verdeling. De *in vitro* humane serum- en plasma-eiwitbinding was ongeveer 95%.

Glycopyrronium
Na intraveneuze toediening was het distributievolume van glycopyrronium in "steady-state" 83 liter en het distributievolume in de terminale fase was 376 liter. Het schijnbare distributievolume in de terminale fase na inhalatie was bijna 20 maal hoger, wat de veel tragere eliminatie weerspiegelt na inhalatie. *In vitro* bedroeg de binding van glycopyrronium aan humane plasma-eiwitten 38% tot 41% bij concentraties van 1 tot 10 nanogram/ml.

Biotransformatie

Indacaterol
Na orale toediening van radiogelabeld indacaterol in een humaan ADME- (absorptie, distributie, metabolisme, excretie) onderzoek, was onveranderd indacaterol het hoofdbestanddeel in serum en nam dit ongeveer eenderde van de totale geneesmiddelgerelateerde AUC over 24 uur voor zijn rekening. De meest prominente metaboliet in serum was een gehydroxyleerd derivaat. Andere prominente metabolieten waren fenol-O-glucuroniden van indacaterol en gehydroxyleerd indacaterol. Andere geïdentificeerde metabolieten waren een diastereomeer van het gehydroxyleerde derivaat, een N-glucuronide van indacaterol, en C- en N-gedealkyleerde producten.

In vitro levert de UGT1A1-isoform een belangrijke bijdrage aan de metabole klaring van indacaterol. In een klinische studie bij populaties met verschillende UGT1A1-genotypen is echter aangetoond dat systemische blootstelling aan indacaterol niet significant wordt beïnvloed door de UGT1A1-genotypen.

Oxidatieve metabolieten werden gevonden in incubaties met recombinant CYP1A1, CYP2D6 en CYP3A4. Vastgesteld is dat CYP3A4 het voornaamste iso-enzym is dat verantwoordelijk is voor hydroxylering van indacaterol. *In vitro* onderzoeken wezen verder uit dat indacaterol een substraat met lage affiniteit is voor de effluxpomp P-gp.

Glycopyrronium
In *in vitro* studies van het metabolisme waren de metabole pathways van glycopyrroniumbromide vergelijkbaar bij dieren en mensen. Er werd hydroxylering gezien die leidde tot allerhande mono- en dihydroxylmetabolieten en directe hydrolyse die leidde tot de vorming van een carboxylzuurderivaat (M9). *In vivo* wordt M9 gevormd uit de ingeslikte fractie van de dosis van geïnhaleerd glycopyrroniumbromide. Na herhaalde inhalatie werden bij de mens glucuronide- en/of sulfaatconjugaten van glycopyrronium in de urine gevonden, goed voor ongeveer 3% van de afgeleverde dosis.

Multipele CYP-iso-enzymen dragen bij tot de oxidatieve biotransformatie van glycopyrronium. Remming of inductie van het metabolisme van glycopyrronium resulteert waarschijnlijk niet in een relevante verandering van de systemische blootstelling aan de werkzame stof.

In vitro studies toonden aan dat glycopyrroniumbromide geen relevante remming veroorzaakt van CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4/5, de effluxtransportereiwitten MDR1, MRP2 en MXR en de opnametransportereiwitten OCT1 of OCT2. *In vitro* enzyminductiestudies lieten geen klinisch relevant inducerend effect van glycopyrroniumbromide zien op geteste cytochroom P450-iso-enzymen, of op UGT1A1 en de transportereiwitten MDR1 en MRP2.

Eliminatie

Indacaterol
In klinische onderzoeken was de hoeveelheid indacaterol die onveranderd via de urine werd uitgescheiden in het algemeen minder dan 2,5% van de afgeleverde dosis. De renale klaring van indacaterol was gemiddeld tussen 0,46 en 1,2 liter/uur. Het is duidelijk dat de renale klaring een geringe rol speelt (ongeveer 2 tot 5% van de systemische klaring) in de eliminatie van systemisch beschikbare indacaterol, in vergelijking met de serumklaring van indacaterol van 23,3 liter/uur.

In een humaan ADME-onderzoek werd oraal gegeven indacaterol voornamelijk uitgescheiden in humane feces als onveranderde verbinding (54% van de dosis) en in mindere mate als gehydroxyleerde indacaterolmetabolieten (23% van de dosis).

Indacaterolserumconcentraties namen af op multifasische wijze met een gemiddelde terminale halfwaardetijd variërend van 45,5 tot 126 uur. De effectieve halfwaardetijd, berekend uit de accumulatie van indacaterol na herhaalde toediening, varieerde van 40 tot 52 uur hetgeen consistent is met de waargenomen tijd tot “steady-state” van ongeveer 12-15 dagen.

Glycopyrronium
Na intraveneuze toediening van [^{3}H]-gelabeld glycopyrroniumbromide was de gemiddelde urinaire excretie van radioactiviteit in 48 uur 85% van de dosis. In de gal werd een verdere 5% van de dosis gevonden.

Renale eliminatie van het oorspronkelijk geneesmiddel is ongeveer 60 tot 70% van de totale klaring van systemisch beschikbaar glycopyrronium, terwijl niet-renale klaring ongeveer 30 tot 40% is. De biliaire klaring draagt bij tot de niet-renale klaring, maar de niet-renale klaring zou grotendeels toe te schrijven zijn aan metabolisatie.

De gemiddelde renale klaring van glycopyrronium na inhalatie lag tussen de 17,4 en 24,4 liter/uur. Actieve tubulaire secretie draagt bij aan de renale eliminatie van glycopyrronium. Tot 23% van de afgeleverde dosis werd in de urine teruggevonden als oorspronkelijk geneesmiddel.

De plasmaconcentraties van glycopyrronium daalden op multifasische wijze. De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd was veel langer na inhalatie (33 tot 57 uur) dan na intraveneuze (6,2 uur) en orale (2,8 uur) toediening. Het eliminatiepatroon wijst op een aanhoudende absorptie in de longen en/of opname van glycopyrronium in de systemische circulatie na 24 uur en langer na inhalatie.

Lineariteit/non-lineariteit

Indacaterol
Systemische blootstelling aan indacaterol steeg dosis-proportioneel met een toegenomen (afgeleverde) dosis (120 microgram tot 480 microgram).

Glycopyrronium
Bij COPD-patiënten stegen de systemische blootstelling en de totale urinaire excretie van glycopyrronium in farmacokinetische “steady-state” ongeveer dosis-proportioneel bij (afgeleverde) doses in het bereik van 44 tot 176 microgram.

Speciale populaties

Ultibro Breezhaler
Een farmacokinetische populatieanalyse van gegevens van COPD-patiënten na inhalatie van Ultibro Breezhaler gaf aan dat er geen significant effect van leeftijd, geslacht en (vetvrij lichaams-) gewicht was op de systemische blootstelling aan indacaterol en glycopyrronium. Het vetvrije lichaamsgewicht (wat een functie is van gewicht en lengte) werd geïdentificeerd als een covariabele. Er werd een negatieve correlatie waargenomen tussen de systemische blootstelling en het vetvrije lichaamsgewicht (of lichaamsgewicht); er wordt echter geen dosisaanpassing aanbevolen vanwege de grootte van de verandering of de voorspellende precisie van vetvrij lichaamsgewicht.

Rookgedrag en de baseline-FEV_1 hadden geen duidelijk effect op de systemische blootstelling aan indacaterol en glycopyrronium na inhalatie van Ultibro Breezhaler.

Indacaterol
Een farmacokinetische populatieanalyse liet zien dat er geen klinisch relevant effect is van leeftijd (volwassenen tot 88 jaar), geslacht, gewicht (32-168 kg) of ras op de farmacokinetiek van indacaterol. Er was geen enkele aanwijzing voor verschillen tussen etnische subgroepen in deze populatie.

Glycopyrronium
In een farmacokinetische populatieanalyse van gegevens van COPD-patiënten werd vastgesteld dat lichaamsgewicht en leeftijd factoren waren die bijdroegen aan de inter-individuele variabiliteit van systemische blootstelling. Glycopyrronium in de aanbevolen dosis kan veilig worden gebruikt in alle leeftijdsgroepen en alle gewichtsgroepen.

Het geslacht, het rookgedrag en de baseline-FEV_1 hadden geen duidelijk effect op de systemische blootstelling.

Patiënten met een gestoorde leverfunctie
Ultibro Breezhaler:
Gebaseerd op de klinische farmacokinetische eigenschappen van de monotherapiebestanddelen, kan Ultibro Breezhaler gebruikt worden in de aanbevolen dosis bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Indacaterol:
Patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie hadden geen relevante veranderingen in C_{max} of AUC van indacaterol, noch verschilde de eiwitbinding tussen personen met milde of matige leverinsufficiëntie en hun gezonde controles. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij personen met ernstige leverinsufficiëntie.

Glycopyrronium:
Er zijn geen klinische studies uitgevoerd bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. Glycopyrronium wordt voornamelijk door renale excretie uit de systemische bloedsomloop geklaard. Een stoornis van het levermetabolisme van glycopyrronium zal naar verwachting niet resulteren in een klinisch relevante toename van de systemische blootstelling.

Patiënten met een gestoorde nierfunctie
Ultibro Breezhaler:
Gebaseerd op de klinische farmacokinetische eigenschappen van de monotherapiebestanddelen, kan Ultibro Breezhaler gebruikt worden in de aanbevolen dosis bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen. Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie of terminale nierziekte die dialyse nodig hebben, mag Ultibro Breezhaler alleen gebruikt worden als de verwachte voordelen opwegen tegen het mogelijke risico.

Indacaterol:
Vanwege de zeer lage bijdrage van de urinaire route aan de totale lichaamseliminatie van indacaterolmaleaat, werd er geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Glycopyrronium:
Een gestoorde nierfunctie heeft invloed op de systemische blootstelling aan glycopyrroniumbromide. Een matige gemiddelde stijging van de totale systemische blootstelling (AUC_{last}) met een factor tot 1,4 werd gezien bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie en met een factor tot 2,2 bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie en terminale nierziekte. Bij COPD-patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (geschatte glomerulusfiltratiesnelheid, eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2) kan glycopyrroniumbromide worden gebruikt in de aanbevolen dosis.

Etniciteit

Ultibro Breezhaler:
Er waren geen grote verschillen in de totale systemische blootstelling (AUC) van beide werkzame stoffen tussen Japanse en blanke proefpersonen. Er zijn onvoldoende farmacokinetische gegevens beschikbaar van andere etnische groepen of rassen.

Indacaterol:
Er is geen verschil aangetoond tussen etnische subgroepen. Er is beperkte behandelingservaring beschikbaar voor de zwarte populatie.

Glycopyrronium:
Er waren geen grote verschillen in de totale systemische blootstelling (AUC) stoffen tussen Japanse en blanke proefpersonen. Er zijn onvoldoende farmacokinetische gegevens beschikbaar van andere etnische groepen of rassen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ultibro Breezhaler

Preklinische studies omvatten *in vitro* en *in vivo* farmacologische veiligheidsevaluaties, inhalatietoxiciteitsstudies bij herhaalde dosering bij ratten en honden, en een embryo-foetale inhalatieontwikkelingsstudie bij ratten.

Verhoogde hartslagen waren duidelijk in honden bij alle doseringen van Ultibro Breezhaler en ieder monotherapiebestanddeel. De effecten van Ultibro Breezhaler op de hartslagfrequentie namen toe in omvang en duur vergeleken met de veranderingen die waargenomen werden bij ieder bestanddeel alleen, consistent met een additieve respons. Verkorte elektrocardiografische intervallen en verminderde systolische en diastolische bloeddruk waren ook aanwezig. Indacaterol alleen of in Ultibro Breezhaler, toegediend aan honden, werd geassocieerd met een vergelijkbare incidentie en ernst van myocardlaesies. Systemische blootstellingen (AUC) bij de “no-observed-adverse-effect level” (NOAEL) voor myocardlaesies waren voor elk bestanddeel respectievelijk 64- en 59-maal hoger dan in mensen.

Er werden geen effecten waargenomen op het embryo of de foetus met ieder dosisniveau van Ultibro Breezhaler gedurende een embryo-foetale ontwikkelingsstudie bij ratten. Systemische blootstellingen (UAC) bij de “no-observed-adverse-effect level” (NOAEL) waren voor respectievelijk indacaterol en glycopyrronium 79- en 126-maal hoger dan in mensen.

Indacaterol

Effecten op het cardiovasculair systeem die toe te schrijven zijn aan de bèta-2-agonistische eigenschappen van indacaterol omvatten tachycardie, aritmieën en myocardiale laesies bij honden. Milde irritatie van de neusholte en larynx werden gezien bij knaagdieren. Al deze bevindingen traden op bij blootstellingen die ruim boven de verwachte blootstelling bij de mens liggen.

Hoewel indacaterol geen invloed had op de algemene reproductie in een fertiliteitsonderzoek bij de rat, werd een afname in het aantal zwangere F_1-nakomelingen waargenomen in het peri- en postontwikkelingsonderzoek bij de rat, bij een blootstelling die 14 keer hoger was dan bij mensen, behandeld met indacaterol. Indacaterol en de metabolieten gingen snel over in de melk van zogende ratten. Indacaterol en de metabolieten waren niet embryotoxisch of teratogeen bij ratten of konijnen.

Genotoxiciteitsonderzoeken lieten geen mutageen of clastogeen potentieel zien. Carcinogeniteit werd beoordeeld in een twee jaar durend onderzoek bij de rat en een zes maanden durend onderzoek bij transgene muizen. Verhoogde incidenties van benigne ovariumleiomyomen en focale hyperplasie van glad spierweefsel in het ovarium bij de rat waren consistent met vergelijkbare bevindingen die gemeld zijn voor andere bèta-2-adrenerge agonisten. Er is geen bewijs van carcinogeniteit gezien bij de muis. Systemische blootstellingen (AUC) bij ratten en muizen bij de “no-observed-adverse-effect levels” in deze onderzoeken waren respectievelijk ten minste 7- en 49-maal hoger dan bij de mens, behandeld met indacaterol eenmaal daags met de maximale aanbevolen therapeutische dosis.

Glycopyrronium

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Effecten die konden worden toegeschreven aan de muscarinereceptorantagonistische eigenschappen van glycopyrroniumbromide waren een lichte tot matige stijging van de hartslag bij honden, lensopaciteiten bij ratten en reversibele veranderingen geassocieerd met verminderde kliersecreties bij ratten en honden. Bij ratten werden lichte irritatie of adaptieve veranderingen van de luchtwegen gezien. Al deze bevindingen zijn opgetreden na blootstelling ruim boven die verwacht bij de mens.

Na inhalatie was glycopyrronium niet teratogeen bij ratten of konijnen. De vruchtbaarheid en de pre- en postnatale ontwikkeling werden niet beïnvloed bij ratten. Glycopyrroniumbromide en de metabolieten gingen niet significant door de placentabarrière bij zwangere muizen, konijnen en honden. Glycopyrroniumbromide (en metabolieten) werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten en de concentraties in de moedermelk waren tot 10-maal hoger dan in het bloed van het moederdier.

Bij genotoxiciteitsstudies waren er geen aanwijzingen van een mutageen of clastogeen potentieel van glycopyrroniumbromide.
Carcinogeniteitsstudies bij transgene muizen met orale toediening en bij ratten met toediening via inhalatie toonden geen carcinogeen potentieel aan bij systemische blootstelling (AUC) die ongeveer 53-maal hoger bij muizen en ongeveer 75-maal hoger bij ratten was dan de maximale aanbevolen dosering eenmaal daags bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

Omhulsel van de capsule

Hypromellose
Calciumchloride
Tartrazine (E102)

Drukinkt, zwart (bovenste deel)

Schellak (E904)
Propyleenglycol
Ammoniumhydroxide
Kaliumhydroxide
Zwart ijzeroxide (E172)

Drukinkt, blauw (onderste deel)

Schellak (E904)
Indigokarmijn (E132)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

De inhalator in elke verpakking dient te worden weggegooid nadat alle capsules in die verpakking zijn gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

De capsules moeten altijd worden bewaard in de originele blisterverpakking ter bescherming tegen vocht en mogen uitsluitend direct voor gebruik uit de blisterverpakking worden gehaald.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De behuizing en het beschermkapje van de inhalator zijn gemaakt van acrylonitril-butadieen-styreen, de drukknoppen zijn gemaakt van methylmethacrylaat-acrylnitril-butadieen-styreen. Naalden en springveren zijn gemaakt van roestvrij staal.

PA/Alu/PVC – Alu geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis. Elke blisterverpakking bevat 6 of 10 harde capsules.

Enkelvoudige verpakking met 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 of 90x1 harde capsules, samen met 1 inhalator.

Multiverpakking met 96 (4 verpakkingen met 24x1) harde capsules en 4 inhalators.
Multiverpakking met 150 (15 verpakkingen met 10x1) harde capsules en 15 inhalators.
Multiverpakking met 150 (25 verpakkingen met 6x1) harde capsules en 25 inhalators.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

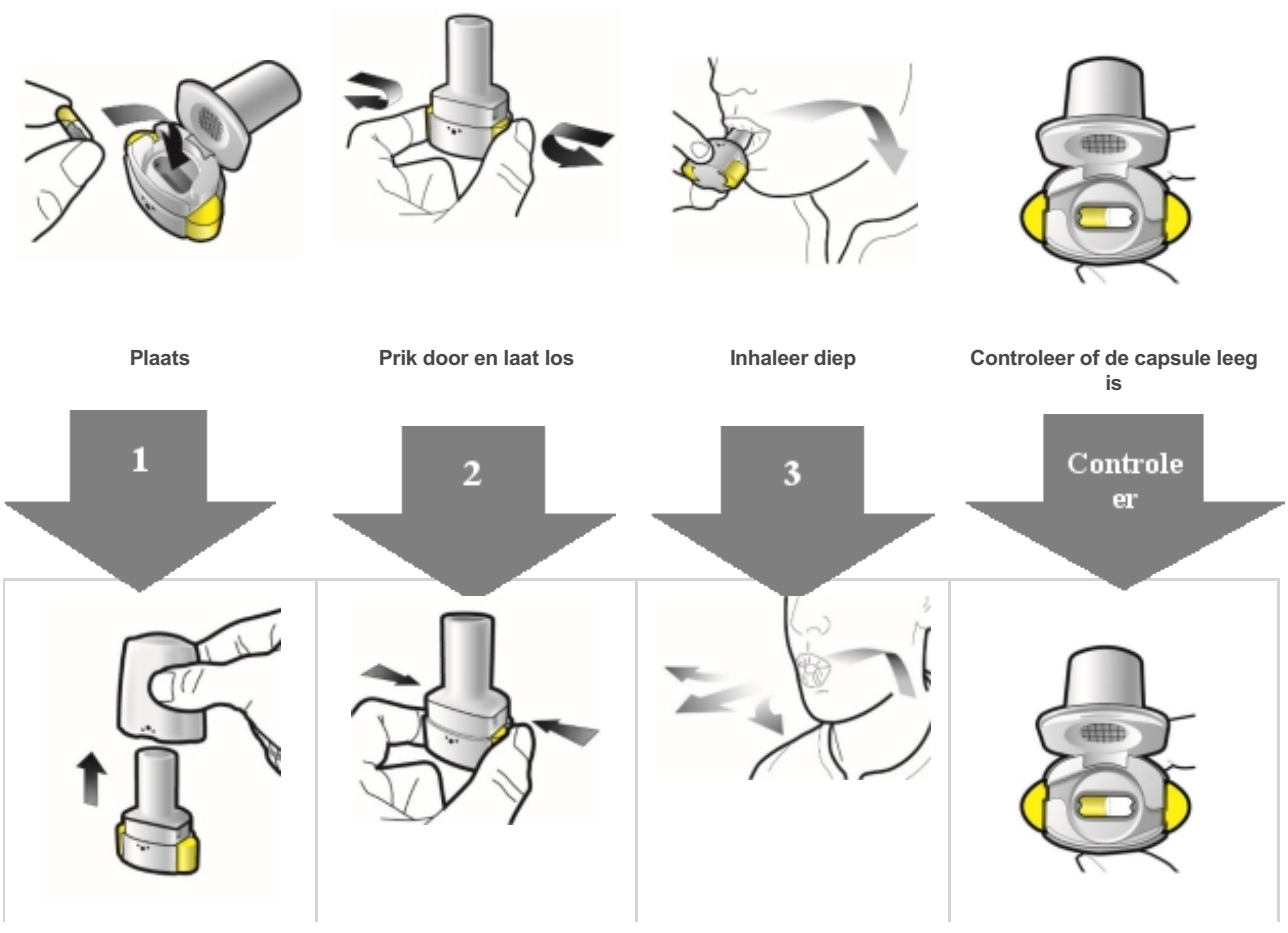
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De inhalator die wordt geleverd bij elk nieuw medisch voorschrift dient te worden gebruikt. De inhalator in elke verpakking dient te worden weggegooid nadat alle capsules in die verpakking zijn gebruikt.

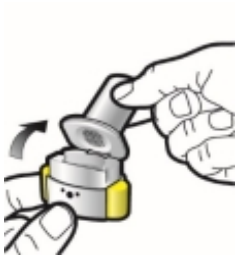
Alle ongebruikte geneesmiddelen en afvalmaterialen dienen te worden weggegooid overeenkomstig de lokale voorschriften

Instructies voor gebruik

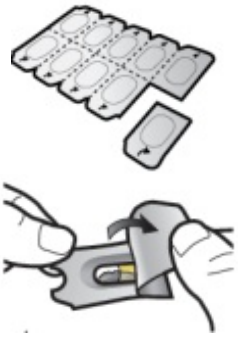
Lees de volledige **Instructies voor gebruik** voordat u de Ultibro Breezhaler gebruikt.



Stap 1a:
Verwijder het beschermkapje



Stap 1b:
Open de inhalator



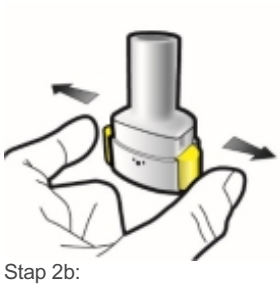
Stap 1c:
Verwijder de capsule
Scheur een van de blisters van de blisterverpakking af.
Trek de blister open en haal de capsule eruit.
Druk de capsule niet door de folie van de blister heen.
Slik de capsule niet in.



Stap 1d:
Stop een capsule in de inhalator
Stop een capsule nooit direct in het mondstuk.

Stap 2a:
Prik de capsule één keer door
Houd de inhalator rechtop.
Prik de capsule door, door beide knoppen aan de zijkanten gelijktijdig stevig in te drukken.

U moet een geluid horen wanneer de capsule wordt doorgeprikt.
Prik de capsule slechts één keer door.



Stap 2b:
Laat de knoppen aan de zijkanten los

Stap 3a:
Adem volledig uit
Blaas niet in de inhalator.



Stap 3b:
Inhaleer het geneesmiddel diep
Houd de inhalator vast zoals op het plaatje.
Stop het mondstuk in uw mond en sluit uw lippen er stevig omheen.
Druk niet op de knoppen aan de zijkant.

Adem snel in en zo diep als u kunt.
Tijdens het inhaleren zult u een zoemend geluid horen.
U kunt het geneesmiddel proeven als u inhaleert.



Stap 3c:
Houd uw adem in
Houd uw adem in gedurende maximaal 5 seconden.

Controleer of de capsule leeg is
Open de inhalator om te zien of er poeder is achtergebleven in de capsule.

Als er poeder is achtergebleven in de capsule:

- Sluit de inhalator.
- Herhaal de stappen 3a tot 3c.



Achtergebleven poeder **Leeg**



Verwijder de lege capsule
Gooi de lege capsule weg met uw huisvuil.
Sluit de inhalator en zet het beschermkapje er weer op

Belangrijke Informatie

- Ultibro Breezhaler capsules moeten altijd in de blisterverpakking worden bewaard en mogen uitsluitend direct voor gebruik uit de blisterverpakking worden gehaald.
- Druk de capsule niet door de folie van de blister heen om deze uit de blister te halen.
- Slik de capsule niet in.
- Gebruik de Ultibro Breezhaler capsules niet met een andere inhalator.

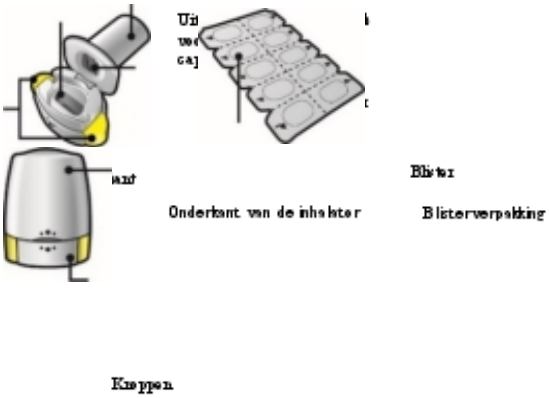


Stap 1e:
Sluit de inhalator

- Gebruik de Ultibro Breezhaler inhalator niet om een ander geneesmiddel in capsules in te nemen.
- Plaats de capsule nooit in uw mond of in het mondstuk van de inhalator.
- Druk de knoppen aan de zijkant niet meer dan één keer in.
- Blaas niet in het mondstuk.
- Druk niet op de knoppen aan de zijkant tijdens het inhaleren door het mondstuk.
- Raak de capsules niet aan met natte handen.
- Was uw inhalator nooit met water.

Uw Ultibro Breezhaler Inhalator verpakking bevat:

- Eén Ultibro Breezhaler inhalator
- Eén of meer blisterverpakkingen, elk met 6 of 10 Ultibro Breezhaler capsules voor gebruik in de inhalator



Veel gestelde vragen

Waarom maakte de inhalator geen geluid toen ik inhaleerde?
De capsule kan vastzitten in de uitsparing voor de capsule. Als dit gebeurt, maak de capsule voorzichtig los door op de onderkant van de inhalator te tikken. Inhaleer het geneesmiddel opnieuw door de stappen 3a tot 3c te herhalen.

Wat moet ik doen als er poeder is achtergebleven in de capsule?
U heeft niet voldoende van het geneesmiddel binnengekregen. Sluit de inhalator en herhaal de stappen 3a tot 3c.

Ik hoestte na inhalatie – maakt dit uit?
Dit kan gebeuren. Als de capsule leeg is, heeft u voldoende van het geneesmiddel binnengekregen.

Ik voelde kleine stukjes van de capsule op mijn tong – maakt dit uit?
Dit kan gebeuren. Het is niet schadelijk. De kans op het verbrokkelen van de capsule neemt toe als de capsule meer dan één keer wordt doorgeprikt.

Schoonmaken van de inhalator
Veeg het mondstuk aan de binnen- en buitenkant af met een schoon, droog, pluisvrij doekje om poederresten te verwijderen. Houd de inhalator droog. Was uw inhalator nooit met water.

Weggooien van de inhalator na gebruik
Elke inhalator dient te worden weggegooid zodra alle capsules zijn gebruikt. Vraag uw apotheker hoe u geneesmiddelen en inhalatoren moet weggooien die niet meer nodig zijn.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/862/001-008

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 september 2013
Datum van laatste verlenging: 22 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

24.07.2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.