

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA**I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA**

ULTIBRO® BREEZHALER®

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Indacaterol/Glicopirronio

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo

FORMULACIÓN:

Cada cápsula contiene:

Maleato de Indacaterol equivalente a 110 µg
de Indacaterol.

Bromuro de Glicopirronio equivalente a 50 µg
de Glicopirronio.

Excipiente cbp 1 cápsula

La dosis suministrada (la dosis que sale de la boquilla del inhalador) es equivalente a 85 microgramos de Indacaterol y 43 microgramos de Glicopirronio.

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

V. CONTRAINDICACIONES

ULTIBRO® BREEZHALER® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Indacaterol o al Glicopirronio, que son componentes de **ULTIBRO® BREEZHALER®**, o a cualquiera de los excipientes de la formulación, pacientes con asma, embarazo, lactancia y menores de 18 años de edad.

VI. PRECAUCIONES GENERALES

ULTIBRO® BREEZHALER® no debe administrarse con productos que contienen otros agonistas adrenérgicos β de acción prolongada o antagonistas muscarínicos de acción prolongada, que son las clases farmacológicas a las que pertenecen los principios activos de **ULTIBRO® BREEZHALER®** (ver sección de INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

Asma

ULTIBRO® BREEZHALER® no debe utilizarse para el tratamiento del asma, pues no se tienen datos en esta indicación.

Los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada pueden incrementar el riesgo de eventos adversos graves relacionados con el asma, incluyendo muerte relacionada con el asma, cuando se utilizan para el tratamiento del asma.

Episodios agudos

ULTIBRO® BREEZHALER® no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatamente después de la administración de Indacaterol o Glicopirronio, los cuales son los fármacos componentes de **ULTIBRO® BREEZHALER®**. Si se manifiestan signos indicativos de reacciones alérgicas, especialmente angioedema (incluyendo dificultad para respirar o tragar, hinchazón de lengua, labios y rostro), urticaria o erupción cutánea, se debe retirar de inmediato **ULTIBRO® BREEZHALER®** e instituir un tratamiento alternativo.

Broncoespasmo paradójico

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

Efectos anticolinérgicos vinculados al Glicopirronio

Como otros medicamentos que contienen anticolinérgicos, **ULTIBRO® BREEZHALER®** debe utilizarse con cautela en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

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

Pacientes con insuficiencia renal grave

En los pacientes con insuficiencia renal grave (filtración glomerular estimada inferior a 30 mL/min/1.73 m²) o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, **ULTIBRO® BREEZHALER®** sólo se debe utilizar si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos (ver sección de FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). Es necesario vigilar de cerca la posible aparición de reacciones adversas en dichos pacientes.

Efectos sistémicos de los agonistas β

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

Al igual que sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 inhalados, **ULTIBRO® BREEZHALER®** no debe administrarse más asiduamente o en dosis mayores que las recomendadas.

Efectos cardiovasculares de los agonistas β

Como otros fármacos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , **ULTIBRO® BREEZHALER®** puede provocar un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, a juzgar por los aumentos del pulso, la tensión arterial o los síntomas. Ante tales manifestaciones, podría ser necesario suspender el medicamento. Además, los agonistas adrenérgicos β pueden producir alteraciones del ECG, como el aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y la depresión del segmento ST, si bien se desconoce el significado clínico de tales anomalías.

Por lo tanto, los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA) o productos que contengan LABA como **ULTIBRO® BREEZHALER®** deben ser usados con precaución en pacientes con historial o sospecha de prolongación del intervalo QT o pacientes que estén siendo tratados con medicamentos que afecten el intervalo QT.

Hipokalemia con los agonistas β

Los agonistas adrenérgicos β_2 pueden producir hipokalemia en ciertos pacientes, la que a su vez puede tener efectos adversos sobre el aparato cardiovascular. La disminución del potasio sérico suele ser transitoria y no requiere un aporte complementario de potasio. En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave, la hipokalemia puede verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante (ver sección de INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO), lo cual puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas.

En los estudios clínicos en los que **ULTIBRO® BREEZHALER®** se administró en la dosis terapéutica recomendada no se ha observado que la hipokalemia produzca efectos clínicamente importantes (ver sección de FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Hiperglucemia con los agonistas β

La inhalación de dosis elevadas de agonistas adrenérgicos β_2 puede aumentar la glucosa en sangre. Tras el inicio del tratamiento con **ULTIBRO® BREEZHALER®** es necesaria una vigilancia más estrecha de la glucosa en sangre en los pacientes diabéticos. En los estudios clínicos, más pacientes del grupo de **ULTIBRO® BREEZHALER®** (4.9%) que del grupo del placebo (2.7%) experimentaron variaciones clínicamente notables de la glucosa en sangre en la dosis recomendada. **ULTIBRO® BREEZHALER®** no ha sido investigado en pacientes con diabetes mellitus que no estuviera adecuadamente controlados.

VII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

EMBARAZO

Resumen de riesgos

No hay estudios clínicos bien controlados en mujeres embarazadas para informar sobre el riesgo asociado al producto.

En un estudio del desarrollo embrionario/fetal en ratas, no se observaron efectos en los embriones o los fetos con ninguna de las dosis de **ULTIBRO® BREEZHALER®**. Indacaterol y Glicopirronio no resultaron teratogénos cuando se administraron por vía subcutánea o inhalatoria a ratas o conejos hembra respectivamente.

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

Consideraciones clínicas

Parto

Información relacionada con el Indacaterol

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

Información relacionada con el Glicopirronio

En mujeres embarazadas en cesárea, 86 minutos después de una inyección intramuscular de 0.006 mg/kg de Bromuro de Glicopirronio, la concentración plasmática de Glicopirronio en la vena (0.28 (0.25) ng/mL) y la arteria del cordón umbilical (0.18 (0.11) ng/mL) fue menor (clínicamente no significativo).

Datos

Datos en animales

Indacaterol: Las reacciones adversas durante el embarazo y el desarrollo embrionario/fetal en conejos después de la administración subcutánea, sólo se demostró en las dosis máximas de más de 500 veces que las alcanzadas después de la inhalación diaria de 150 microgramos en humanos (basado en el ABC_{0-24 h}).

Glicopirronio: No se consideró teratogénico en ratas o conejos después de la inhalación. Estudios de reproducción en ratas y otros datos en animales no indican un peligro respecto al desarrollo pre y postnatal. El Glicopirronio y sus metabolitos no cruzaron significativamente la placenta de ratas, conejos y perros hembra preñadas. Información publicada para Glicopirronio en animales no indica algún efecto reproductivo tóxico.

LACTANCIA

No se sabe si Indacaterol o Glicopirronio pasan a la leche materna. No existen datos acerca de los efectos del Indacaterol o del Glicopirronio sobre el lactante o la producción de leche. El Indacaterol y el Glicopirronio (incluidos sus metabolitos) han sido detectados en la leche de las ratas lactantes tras la administración subcutánea e intravenosa. El

Glicopirronio alcanza concentraciones 10 veces mayores en la leche que en la sangre de las progenitoras tras la administración intravenosa. Así pues, **ULTIBRO® BREEZHALER®** debe utilizarse durante la lactancia únicamente si los beneficios esperados para la mujer justifican el posible riesgo para el lactante (ver sección de PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

FERTILIDAD

Información relacionada con el Indacaterol y el Glicopirronio

Los estudios de reproducción y otros datos en animales no han revelado problemas de fertilidad en machos o hembras (ver sección de PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

VIII. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

El perfil de seguridad de **ULTIBRO® BREEZHALER®** se basa en la experiencia de uso del medicamento y de sus componentes por separado.

Resumen del perfil de seguridad

La experiencia respecto a la seguridad con **ULTIBRO® BREEZHALER®** comprende hasta 15 meses de exposición al medicamento administrado en la dosis terapéutica (110/50 µg).

El programa de estudios clínicos de fase III de **ULTIBRO® BREEZHALER®** constó de 11 estudios claves e incluyó a más de 10,000 pacientes con diagnóstico clínico de EPOC entre moderada a grave. Se agruparon los datos de seguridad de 4352 pacientes que participaron en 9 de estos estudios en los que **ULTIBRO® BREEZHALER®** se administró una vez al día (110/50 µg) por lo menos durante 4 semanas.

Los síntomas característicos del perfil de seguridad son típicamente anticolinérgicos y beta-adrenérgicos que se relacionan con los fármacos individuales de la combinación. Otras reacciones adversas muy frecuentes relacionadas con el producto farmacéutico (descritas con una frecuencia $\geq 3\%$ y con mayor importancia que con el placebo) fueron cefalea, tos y nasofaringitis.

A la dosis recomendada, el perfil de seguridad de **ULTIBRO® BREEZHALER®** en los pacientes con EPOC reveló efectos sistémicos clínicamente insignificantes de estimulación adrenérgica β_2 . Las variaciones medias de la frecuencia cardíaca eran inferiores a un latido por minuto y los casos de taquicardia fueron raros y se describieron con menor frecuencia que con el placebo. No se han detectado prolongaciones importantes del QT_cF en comparación con el placebo. La frecuencia de intervalos QT_cF relevantes [es decir, >450 ms] y de notificaciones de hipokalemia fue similar a la del placebo.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

Se han ordenado por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Las reacciones adversas se basan en 3 estudios clínicos fase III controlados con placebo de 6 y 12 meses de duración, respectivamente (Tabla 1, base de datos de seguridad básica). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia, basado en el grupo de tratamiento con **ULTIBRO® BREEZHALER®**. También, se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/10,000$) y muy raras ($<1/10,000$).

ULTIBRO® BREEZHALER® mostró reacciones adversas similares a las de los componentes individuales. Como **ULTIBRO® BREEZHALER®** contiene Indacaterol y Glicopirronio, cabe esperar que se produzcan reacciones adversas del mismo tipo y gravedad que las que se asocian a tales componentes.

Tabla 1 Porcentaje de la incidencia acumulada de Kaplan – Meier de las reacciones adversas observadas en la semana 52 (Grupo con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) controlada con placebo).

Reacciones adversas	Indacaterol/Glicopirronio 110/50 µg una vez al día N=1106 Tasa (IC del 95%)	Placebo N=748 Tasa (IC del 95%)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Infecciones de las vías respiratorias altas	16.96 (14.53, 19.74)	19.64 (16.67, 23.06)	Muy frecuente
Nasofaringitis	9.03 (7.26, 11.20)	8.78 (6.77, 11.37)	Frecuente
Infecciones en las vías urinarias	2.86 (1.91, 4.29)	1.49 (0.80, 2.75)	Frecuente
Sinusitis	1.08 (1.11, 2.93)	1.54 (0.82, 2.88)	Frecuente
Rinitis	1.86 (1.16, 2.99)	2.98 (1.16, 2.99)	Frecuente
Trastornos del sistema inmune			
Hipersensibilidad	2.06 (1.31, 3.21)	1.90 (1.04, 3.47)	Frecuente
Trastornos nutricionales y del metabolismo			
Hiperglicemia y diabetes mellitus	1.65 (0.92, 2.95)	2.42 (1.46, 4.00)	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	0.81 (0.37, 1.76)	0.98 (0.44, 2.21)	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos	1.74 (1.05, 2.88)	0.95 (0.42, 2.14)	Frecuente
Cefalea	3.24 (2.28, 4.60)	2.66 (1.64, 4.29)	Frecuente
Parestesia	0.09 (0.01, 0.64)	(0)	Raro
Trastornos oculares			
Glaucoma*	0.19 (0.05, 0.75)	(0)	Infrecuente
Trastornos cardíacos			
Enfermedad isquémica cardíaca	0.67 (0.32, 1.41)	0.78 (0.29, 2.12)	Infrecuente
Fibrilación auricular	0.8 (0.33, 1.95)	0.24 (0.03, 1.68)	Infrecuente
Taquicardia	0.39 (0.15, 1.04)	0.7 (0.29, 1.66)	Infrecuente
Palpitaciones	0.73 (0.34, 1.56)	1.38 (0.68, 2.80)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			
Tos	6.84 (5.38, 8.68)	5.94 (4.30, 8.17)	Frecuente
Dolor bucofaríngeo. incluida la irritación de garganta	2.95 (2.05, 4.23)	2.71 (1.70, 4.29)	Frecuente
Epistaxis	0.28 (0.09, 0.85)	0.24 (0.03, 1.68)	Infrecuente
Broncoespasmo paradójico	0.18 (0.05, 0.73)	0.51 (0.16, 1.64)	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales			
Dispepsia	2.29 (1.49, 3.51)	2.25 (1.32, 3.81)	Frecuente
Caries dentales	1.39 (0.79, 2.44)	0.97 (0.43, 2.19)	Frecuente
Sequedad de boca	0.64 (0.31, 1.34)	0.45 (0.14, 1.39)	Infrecuente
Gastroenteritis	0.28 (0.06, 1.18)	0.97 (0.43, 2.18)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Prurito / Exantema	0.56 (0.225, 1.25)	0.91 (0.37, 2.24)	Infrecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético	0.92 (0.47, 1.81)	1.3 (0.60, 2.78)	Infrecuente
Espasmos musculares	0.85 (0.41, 1.73)	0.44 (0.14, 1.37)	Infrecuente
Dolor en las extremidades	0.74 (0.37, 1.47)	0.14 (0.02, 0.98)	Infrecuente
Mialgia	0.57 (0.25, 1.26)	0.53 (0.17, 1.70)	Infrecuente

Reacciones adversas	Indacaterol/Glicopirronio 110/50 µg una vez al día N=1106 Tasa (IC del 95%)	Placebo N=748 Tasa (IC del 95%)	Categoría de frecuencia
Trastornos renales y urinarios			
Obstrucción vesical y retención urinaria	1.03 (0.52, 2.03)	(0)	Frecuente
Trastornos generales y en el lugar de la administración			
Fiebre (pirexia)*	1.96 (1.26, 3.05)	1.47 (0.79, 2.72)	Frecuente
Dolor torácico	1.85 (1.13, 3.02)	1.5 (0.77, 2.92)	Frecuente
Edema periférico	0.65 (0.28, 1.48)	1.09 (0.51, 2.33)	Infrecuente
Fatiga	0.83 (0.41, 1.68)	0.54 (0.20, 1.43)	Infrecuente
De los 1106 pacientes tratados con ULTIBRO® BREEZHALER® , 946 (86%) fueron expuestos durante al menos 26 semanas y 447 (40%) fueron expuestos durante al menos 52 semanas. De los 748 pacientes con placebo, 588 (79%) fueron expuestos durante al menos 26 semanas y 339 (45%) fueron expuestos durante al menos 52 semanas.			
*Nueva reacción adversa observada con la asociación de ULTIBRO® BREEZHALER® , pero no con los fármacos individuales.			

Las reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados en literatura (frecuencia no conocida)

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible determinar ni comprobar su frecuencia, por lo tanto, se clasifica como no conocida. Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo a la clasificación de órganos y sistemas del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas de informes espontáneos y casos de la literatura (frecuencia no conocida)

Trastornos del sistema inmune
Angioedema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Disfonía

Descripción de reacciones adversas específicas

El efecto anticolinérgico adverso más frecuente fue la sequedad de boca (0.64% frente al 0.45% con el placebo), sin embargo, se registró con menor frecuencia con **ULTIBRO® BREEZHALER®** que con Glicopirronio en monoterapia. La mayoría de los casos de sequedad de boca estaban presuntamente relacionados con el medicamento, eran de naturaleza leve y ninguno resultó grave. Se observó con frecuencia tos, que por lo general era de intensidad leve.

Algunas reacciones adversas graves, como la hipersensibilidad y la cardiopatía isquémica, se han notificado como reacciones adversas a Indacaterol en monoterapia. La frecuencia notificada de hipersensibilidad y de cardiopatía isquémica con **ULTIBRO® BREEZHALER®** fue del 2.06% frente al 1.9% versus placebo y del 0.67% frente al 0.78% versus placebo, respectivamente.

IX. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

INTERACCIONES VINCULADAS A **ULTIBRO® BREEZHALER®**

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

No se han realizado estudios de interacción farmacológica específicos con **ULTIBRO® BREEZHALER®**. La información sobre las posibles interacciones de **ULTIBRO® BREEZHALER®** se basa en el potencial de interacción de los dos fármacos que lo componen.

INTERACCIONES VINCULADAS AL INDACATEROL

Los estudios *in vitro* han indicado que Indacaterol tiene escaso potencial de interacción metabólica con fármacos en los niveles de exposición sistémicos que se alcanzan en la práctica clínica (ver sección de FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMIA).

Bloqueadores β -adrenérgicos

Los bloqueadores β -adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar los efectos de los agonistas adrenérgicos β_2 .

Por consiguiente, **ULTIBRO® BREEZHALER®** no debe administrarse junto con bloqueadores β -adrenérgicos (incluidos los colirios), a menos que su uso sea absolutamente indispensable. En caso necesario, se debe dar preferencia a los bloqueadores β -adrenérgicos cardioselectivos, aunque éstos deben administrarse con precaución.

Fármacos que pueden prolongar el intervalo QTc

ULTIBRO® BREEZHALER®, al igual que otros medicamentos que contienen bloqueadores β -adrenérgicos, debe administrarse con cautela a pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos o fármacos que pueden prolongar el intervalo QT, pues cabe la posibilidad de que se potencien los efectos de tales sustancias sobre dicho intervalo. Los fármacos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular (ver sección de PRECAUCIONES GENERALES).

Simpaticomiméticos

La administración concurrente de otros simpaticomiméticos (solos o en asociación) puede potenciar los efectos no deseados de Indacaterol (ver sección de PRECAUCIONES GENERALES).

Hipokalemia

El tratamiento simultáneo con derivados de la metilxantina, esteroides o diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto depletor de potasio de los agonistas adrenérgicos β_2 (ver sección de PRECAUCIONES GENERALES).

Interacciones farmacológicas basadas en el metabolismo y el transporte

La inhibición de factores clave contribuyentes de la depuración de Indacaterol tales como el citocromo 3A4 (CYP3A4) y la glucoproteína P (P-gp) no afecta la seguridad de las dosis terapéuticas de Indacaterol. Se realizaron estudios de interacción farmacológica con inhibidores potentes y específicos del CYP3A4 y la P-gp (es decir, Ketoconazol, Eritromicina, Verapamilo y Ritonavir). El Verapamilo se usó como inhibidor prototípico de la P-gp registrándose un ABC entre 1.4 y dos veces mayor y una $C_{m\acute{a}x}$ 1.5 veces mayor. Cuando Indacaterol se administró con Eritromicina se obtuvo un ABC entre 1.4 y 1.6 veces mayor y una $C_{m\acute{a}x}$ 1.2 veces mayor. La inhibición conjunta de P-gp y CYP3A4 mediante Ketoconazol (un inhibidor extremadamente potente de ambos) duplicó el ABC y produjo una $C_{m\acute{a}x}$ 1.4 veces mayor. El tratamiento simultáneo con Ritonavir (otro inhibidor del CYP3A4 y la P-gp) produjo un ABC entre 1.6 y 1.8 veces mayor, pero la $C_{m\acute{a}x}$ no se vio afectada. Todos estos datos indican que la modulación de la actividad de ambas proteínas P-gp y CYP3A4 afecta la depuración sistémica, y que la duplicación del ABC causada por el potente inhibidor dual Ketoconazol es un reflejo del impacto de la inhibición conjunta máxima. Dados los antecedentes de seguridad del tratamiento con Indacaterol en los estudios clínicos de hasta un año de duración en los que se administraron dosis de 600 μ g del fármaco, la magnitud del aumento de la exposición debido a interacciones farmacológicas no plantea ningún riesgo de seguridad.

INTERACCIONES VINCULADAS A GLICOPIRRONIO

Los estudios *in vitro* revelan que no es probable que **ULTIBRO® BREEZHALER®** inhiba o induzca el metabolismo de otros fármacos o procesos en los que participan transportadores de fármacos. El metabolismo que involucra la participación de varias enzimas desempeña un papel secundario en la eliminación del Glicopirronio (ver sección de FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). Es poco probable que la inhibición o la inducción del metabolismo del Glicopirronio alteren de forma significativa la exposición sistémica al fármaco.

Anticolinérgicos

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

Cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos

En un estudio clínico efectuado en voluntarios sanos, la Cimetidina, un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que contribuye supuestamente a la eliminación renal del Glicopirronio, aumentó la exposición total (ABC) al Glicopirronio en un 22% y redujo la depuración renal en un 23%. A juzgar por la magnitud de estas variaciones, no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas de interés clínico cuando se administra **ULTIBRO® BREEZHALER®** junto con cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos.

X. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.**Información relacionada con ULTIBRO® BREEZHALER®**

El programa de toxicología comparada efectuado con **ULTIBRO® BREEZHALER®** comprendió evaluaciones de la seguridad farmacológica *in vitro* e *in vivo*, estudios de toxicidad por vía inhalada de 2 semanas de duración en ratas y perros, un estudio de toxicidad por vía inhalada de 13 semanas de duración en perros y un estudio de desarrollo embrionario/fetal por vía inhalada en ratas.

En los estudios de seguridad farmacológica cardiovascular o de toxicidad tras dosis repetidas en perros se apreció un aumento patente de la frecuencia cardíaca tras la administración de **ULTIBRO® BREEZHALER®** y de los correspondientes fármacos por separado. Los efectos de **ULTIBRO® BREEZHALER®** sobre la frecuencia cardíaca eran de mayor magnitud y duración que los observados con cada fármaco por separado, lo cual es indicativo de una respuesta aditiva. Las dosis mayores de Indacaterol, administrado solo o como parte de **ULTIBRO® BREEZHALER®**, se asociaban a una incidencia y gravedad similar de lesiones papilares en el miocardio de algunos animales durante el estudio de toxicidad de 2 semanas en perros. En los estudios de seguridad farmacológica cardiovascular en perros, la administración de **ULTIBRO® BREEZHALER®** también produjo un acortamiento aparente de los intervalos PR y QT y del ancho de la onda P, que era un reflejo de la elevación de la frecuencia cardíaca y la disminución de la tensión arterial sistólica y diastólica. La estimación del margen de seguridad se basa en las lesiones papilares miocárdicas de la especie más sensible (el perro). En el estudio de toxicidad de 13 semanas de duración, la dosis (máxima) sin efecto adverso observado (NOAEL) de 0.386/0.125 mg/kg/día (Indacaterol/Glicopirronio) no produjo lesiones cardíacas y corresponde a exposiciones sistémicas (basadas en los valores de ABC_{0-24 h}) 64 y 59 veces mayores que las observadas en humanos con los correspondientes fármacos de la asociación en dosis de 110/50 µg (Indacaterol/Glicopirronio).

Información relacionada con Indacaterol

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

En los estudios caninos de toxicidad, el Indacaterol afectaba principalmente el aparato cardiovascular, donde producía efectos tales como taquicardia, arritmias y lesiones miocárdicas. Se trata de efectos farmacológicos conocidos que pueden deberse a las propiedades agonistas adrenérgicas β_2 del fármaco. Otros efectos de interés observados en los estudios de toxicidad tras dosis repetidas fueron la leve irritación de las vías respiratorias altas en las ratas, manifestada por rinitis y alteraciones del epitelio de las fosas nasales y la laringe. Todos esos efectos se observaron únicamente con exposiciones bastante superiores a la exposición humana máxima, lo cual reviste escaso interés a efectos del uso clínico.

Los estudios de genotoxicidad no revelaron ningún poder mutágeno o clastógeno. El poder cancerígeno de Indacaterol se evaluó en un estudio de 2 años de duración con la administración por inhalación en ratas y en un estudio de 26 semanas de administración oral en ratones transgénicos. El tratamiento vitalicio de ratas con dosis que eran unas 30 veces mayores que la dosis recomendada en el ser humano de 150 µg diarios (exposición basada en el ABC_{0-24h}) aumentó la incidencia de leiomiomas ováricos benignos y de hiperplasia focal del músculo liso ovárico. Asimismo, se han observado aumentos similares de la incidencia de leiomiomas con otros agonistas adrenérgicos β₂. Un estudio de 26 semanas de duración de Indacaterol en ratones homocigóticos CB6F1/TgrasH2 no evidenció signos de poder oncogénico cuando se administraron dosis que eran por lo menos 103 veces mayores que la dosis diaria de 150 µg recomendada en el ser humano (exposición basada en el ABC_{0-24h}).

Información relacionada con el Glicopirronio

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

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

Los estudios de genotoxicidad no han revelado indicios de poder mutágeno ni clastógeno por parte del Glicopirronio. Los estudios carcinogénicos realizados en ratones transgénicos por vía oral y en ratas por vía inhalada no han revelado indicios de carcinogénesis a exposiciones sistémicas (ABC_{0-24h}) que eran casi 53 veces mayores, en los ratones, y cerca de 75 veces mayores, en las ratas, que la dosis diaria de 50 µg recomendada para uso humano.

XI. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

POBLACIÓN GENERAL

La dosis recomendada de **ULTIBRO® BREEZHALER®** es la inhalación diaria del contenido de una cápsula de 110/50 µg usando el inhalador de **ULTIBRO® BREEZHALER®**.

POBLACIONES ESPECIALES

Insuficiencia renal

ULTIBRO® BREEZHALER® puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave o con nefropatía terminal que necesitan diálisis sólo puede administrarse en la dosis recomendada si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos (ver sección de PRECAUCIONES GENERALES Y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Insuficiencia hepática

ULTIBRO® BREEZHALER® puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección de FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad)

ULTIBRO® BREEZHALER® no debe administrarse a los pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 75 años de edad)

ULTIBRO® BREEZHALER® puede administrarse en la dosis recomendada a los pacientes mayores de 75 años de edad.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Bucal.

CONSIDERACIÓN DE USO: Para inhalación.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

Las cápsulas de **ULTIBRO® BREEZHALER®** sólo deben administrarse por vía bucal por inhalación, usando únicamente el inhalador de **ULTIBRO® BREEZHALER®**. Las cápsulas de **ULTIBRO® BREEZHALER®** no deben ingerirse (ver sección de MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN ACCIDENTAL).

ULTIBRO® BREEZHALER® debe administrarse todos los días a la misma hora. Si se omite una dosis, es necesario administrarla tan pronto sea posible. Debe indicarse al paciente que no debe de administrarse más de una dosis al día.

Las cápsulas de **ULTIBRO® BREEZHALER®** deben conservarse siempre dentro de los blísteres para protegerlas de la humedad y solo deben extraerse INMEDIATAMENTE ANTES DE USARLAS.

Al prescribir **ULTIBRO® BREEZHALER®** se debe enseñar a los pacientes a utilizar correctamente el inhalador. A los pacientes que no experimentan mejoría en su respiración, se les debe preguntar si están deglutiendo las cápsulas en lugar de inhalar su contenido.

XII. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**Información relacionada con ULTIBRO® BREEZHALER®**

En un estudio efectuado en voluntarios sanos, con administraciones de cuatro veces la dosis terapéutica de **ULTIBRO® BREEZHALER®** (es decir, cuatro dosis de 110/50 µg administradas con una hora de diferencia entre sí) fue bien tolerado sin efectos importantes en la frecuencia cardíaca, el intervalo QTc, el potasio sérico o la glucosa en sangre.

La inhalación de dosis de hasta 600/100 µg de **ULTIBRO® BREEZHALER®** durante dos semanas no produjo efectos importantes sobre la frecuencia cardíaca, el intervalo QTc, la glucosa en sangre o el potasio sérico en pacientes con EPOC. Hubo un aumento de ectopias ventriculares después de 14 días de administración de 300/100 y 600/100 µg de **ULTIBRO® BREEZHALER®**, pero la baja prevalencia y el escaso número de pacientes ($n=49$ y $n=51$ para 600/100 µg y 300/100 µg de **ULTIBRO® BREEZHALER®**, respectivamente) imposibilitaron un análisis preciso. Cuatro pacientes en total padecieron taquicardia ventricular no sostenida; con el episodio registrado más largo de 9 latidos (4 segundos).

Una sobredosificación puede conducir a efectos exagerados típicos de los estimulantes adrenérgicos β_2 , p.ej. taquicardia, temblor, palpitaciones, dolor de cabeza, náusea, vómitos, somnolencia, arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipokalemia e hiperglucemia o podrían inducir efectos anticolinérgicos, p.ej. aumento de la presión intraocular (causando dolor, alteraciones en la visión o enrojecimiento de los ojos), estreñimiento o dificultades en la micción. Se requiere tratamiento de soporte y sintomático. En los casos graves, los pacientes deben ser hospitalizados. El uso de beta-bloqueadores cardiosselectivos pueden ser considerados para el tratamiento de los efectos adrenérgicos β_2 , pero sólo bajo la supervisión de un médico y con extrema precaución, ya que el uso de bloqueadores beta-adrenérgicos pueden provocar broncoespasmo.

Información relacionada con Indacaterol

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

Información relacionada con Glicopirronio

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

Es improbable que la ingestión fortuita de las cápsulas de **ULTIBRO® BREEZHALER®** produzca una intoxicación aguda pues la biodisponibilidad oral del medicamento es baja (5%).

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

XIII. PRESENTACIONES

Caja con 30 cápsulas con polvo y un dispositivo para inhalación e instructivo anexo.

Caja con 60 cápsulas con polvo y dos dispositivos para inhalación e instructivo anexo.

Caja con 90 cápsulas con polvo y tres dispositivos para inhalación e instructivo anexo.

XIV. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica

Léase instructivo impreso y anexo.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo, la lactancia, ni en menores de 18 años.

Este producto contiene colorante Amarillo No.5, que puede producir reacciones alérgicas.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

XV. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Propiedad de:

NOVARTIS PHARMA AG.

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Suiza.

Representante Legal e Importador:

NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.

Calz. de Tlalpan No. 1779,

Col. San Diego Churubusco, C.P. 04120,

Coyoacán, Ciudad de México, México.

XVI. NÚMERO DE REGISTRO

Reg. No. 076M2014 SSA IV

CDS: 23.Jun.2020

TN: 2020-PSB/GLC-1126-s

® Marca Registrada

NPI: Jul.2020