

Ultibro[®]
**(maleato de indacaterol +
brometo de glicopirrônio)**

Novartis Biociências SA
Cápsulas com pó para
inalação 110 mcg + 50 mcg

Bula do Profissional

ULTIBRO®

maleato de indacaterol + brometo de glicopirrônio

APRESENTAÇÕES

Cápsulas duras.

Ultibro® 110 mcg + 50 mcg

Embalagens contendo 10 ou 30 cápsulas acompanhadas de 1 inalador.

INALATÓRIA POR VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula contém 143 mcg de maleato de indacaterol (equivalente a 110 mcg de indacaterol) e 63 mcg de brometo de glicopirrônio (equivalente a 50 mcg de glicopirrônio).

Cada dose liberada (dose que sai do bocal do inalador) contém 110 mcg de maleato de indacaterol equivalente a 85 mcg de indacaterol e 54 de brometo de glicopirronio equivalente a 43 mcg de glicopirrônio.

Excipientes: lactose monoidratada e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Ultibro® é indicado no tratamento broncodilatador de manutenção para aliviar sintomas dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada, grave e muito grave.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O programa de desenvolvimento clínico de fase III [IGNITE] de Ultibro® incluiu seis estudos nos quais mais de 8.000 pacientes foram recrutados: um estudo de 26 semanas, placebo e ativo controlado (indacaterol 150 mcg uma vez ao dia, glicopirrônio 50 mcg uma vez ao dia, tiotrópio aberto 18 mcg uma vez ao dia) [SHINE]; um estudo de 26 semanas, ativo controlado (fluticasona/salmeterol 500/50 mcg duas vezes ao dia) [ILLUMINATE]; um estudo de 64 semanas, ativo controlado (glicopirrônio 50 mcg uma vez ao dia, tiotrópio aberto 18 mcg uma vez ao dia) [SPARK]; um estudo de 52 semanas, placebo controlado [ENLIGHTEN]; um estudo de tolerância ao exercício de 3 semanas placebo e ativo controlado (tiotrópio uma vez ao dia) [BRIGHT]; e um estudo de 52 semanas ativo controlado (fluticasona/salmeterol 500/50 microgramas duas vezes por dia) [FLAME]. [1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9].

Os estudos avaliaram pacientes com diagnóstico clínico de DPOC moderada a muito grave, que tinham 40 anos de idade ou mais, e com histórico de tabagismo de 10 maços-ano ou mais [1, 2, 3, 4, 7, 8, 9]. Destes 5 estudos, o [SHINE] e o [ENLIGHTEN] tiveram VEF₁ pós-broncodilatação entre <80% e ≥30% do valor normal previsto e VEF₁/CVF médio pós-broncodilatação, menor que 70% [1, 4]. O estudo de 26 semanas, ativo controlado, [ILLUMINATE], envolveu pacientes com VEF₁ pós-broncodilatação entre <80% e ≥40% do valor normal previsto [2]. Em contrapartida, o estudo de 64 semanas [SPARK] envolveu pacientes com DPOC grave a muito grave, com histórico de exacerbação da DPOC moderada ou grave ≥1 no ano anterior, e VEF₁ pós-broncodilatação <50% do valor normal previsto [3]. O estudo de 52 semanas ativo controlado, [FLAME], recrutou pacientes com DPOC moderada a muito grave com histórico de ≥1 exacerbação moderada ou grave (19% tiveram histórico de ≥2 exacerbações) no ano anterior, e VEF₁ pós-broncodilatação ≥25 e <60% do valor normal previsto [7, 8, 9].

Efeitos na Função Pulmonar

Ultibro® administrado em dose única de 110/50 mcg uma vez ao dia, demonstrou melhoras clinicamente significativas na função pulmonar (medido pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo, VEF₁), em vários estudos clínicos. Em um estudo de fase III, efeitos broncodilatadores foram vistos dentro de 5 minutos após a primeira dose e foram mantidos durante 24 horas após a primeira dose. Durante o estudo de 26 semanas [SHINE] e 52 semanas [ENLIGHTEN], não houve atenuação do efeito broncodilatador ao longo do tempo [1, 4].

VEF₁ nadir

No estudo [SHINE], Ultibro® aumentou o VEF₁ nadir na pós-dose em 200 mL quando comparado ao placebo no desfecho primário na semana 26 (p<0,001) e demonstrou aumentos significativos quando comparado a cada braço de tratamento em monoterapia (indacaterol e glicopirrônio), bem como ao braço de tratamento de tiotrópio (vide Tabela 1) [1].

Tabela 1 VEF₁ nadir pós-dose (média dos mínimos quadrados) no Dia 1 e na Semana 26 (desfecho primário)

Diferença de Tratamento	Dia1	Semana 26
Ultibro [®] – placebo	190 mL (p<0,001)	200 mL (p<0,001)
Ultibro [®] – indacaterol	80 mL (p<0,001)	70 mL (p<0,001)
Ultibro [®] – glicopirrônio	80 mL (p<0,001)	90 mL (p<0,001)
Ultibro [®] – tiotrópio	80 mL (p<0,001)	80 mL (p<0,001)

A média do VEF₁ pré-dose (média dos valores obtidos a -45 e -15 min antes da dose da manhã do estudo com droga) foi clinicamente e estatisticamente significativa a favor de Ultibro[®] na Semana 26 comparado com fluticasona/salmeterol (100 mL, p<0,001) [ILLUMINATE] [2], na Semana 52 comparado com placebo (189 mL, p<0,001) [ENLIGHTEN] [4] e em todas as visitas até a Semana 64 comparado com glicopirrônio (70-80 mL, p-valor <0,001) e tiotrópio (60-80 mL, p-valor <0,001) [SPARK] [3, 5].

No estudo [FLAME], a média do VEF₁ pré-dose foi clínica e estatisticamente significativa em favor do Ultibro[®] em todas as visitas até a semana 52 comparada com fluticasona/salmeterol (62-86 mL, p<0,001) [7, 8, 9].

Pico de VEF₁

Ultibro[®] produziu melhoras estatisticamente significativas no pico do VEF₁ comparado com placebo nas primeiras 4 horas pós-dose no Dia 1 (210 mL, p<0,001), na Semana 26 (330 mL, p<0,001), e comparado ao indacaterol (120 mL), glicopirrônio (130 mL), tiotrópio (130 mL) na Semana 26 (p<0,001 para todas as comparações) [SHINE] [1], e comparado com fluticasona/salmeterol no Dia 1 (70 mL, p<0,001) e Semana 26 (150 mL, p<0,001) [ILLUMINATE] [2].

VEF₁ área sob a curva (ASC)

Ultibro[®] aumentou o VEF₁ na ASC₀₋₁₂ pós-dose (desfecho primário) em 140 mL na Semana 26 (p < 0,001) no estudo ativo controlado [ILLUMINATE] comparado com fluticasona/salmeterol [2].

Início de ação

Nos estudos [SHINE e ILLUMINATE], Ultibro[®] demonstrou um rápido início do efeito broncodilatador, estatisticamente significativo, no Dia 1 e na Semana 26 [1, 2].

Tabela 2 Início de ação versus placebo, tiotrópio e fluticasona/salmeterol em 5 minutos e 30 minutos no Dia 1 e Semana 26 [1, 2]

	Dia 1	Semana 26
versus placebo		
5 minutos	130 mL*	290 mL*
30 minutos	200 mL*	320 mL*
versus tiotrópio		
5 minutos	70 mL*	120 mL*
30 minutos	90 mL*	140 mL*
versus fluticasona/salmeterol		
5 minutos	80 mL*	150 mL*
30 minutos	80 mL*	160 mL*

* p<0,001 para todas as comparações de tratamento

Dados de Espirometria Seriada

No estudo de 26 Semanas, placebo controlado [SHINE], uma espirometria seriada de 12 horas foi realizada no Dia 1 (Figura 1) e uma espirometria seriada de 24 horas foi realizada na Semana 26 (Figura 2) em um grupo de 294 pacientes. Valores de VEF₁ seriados durante 12 horas no Dia 1 e valor de VEF₁ nadir no Dia 2 estão demonstrados na Figura 1, e na Semana 26 na Figura 2. Melhoras na função pulmonar foram mantidas por 24 horas após a primeira dose e foram consistentemente mantidas durante o período de tratamento de 26 Semanas sem evidências de tolerância [1].

Figura 1 Perfil de 24 horas da média dos mínimos quadrados do VEF₁ (L) no Dia 1 (FAS -full analysis set – análise completa de dados da espirometria seriada) [5]

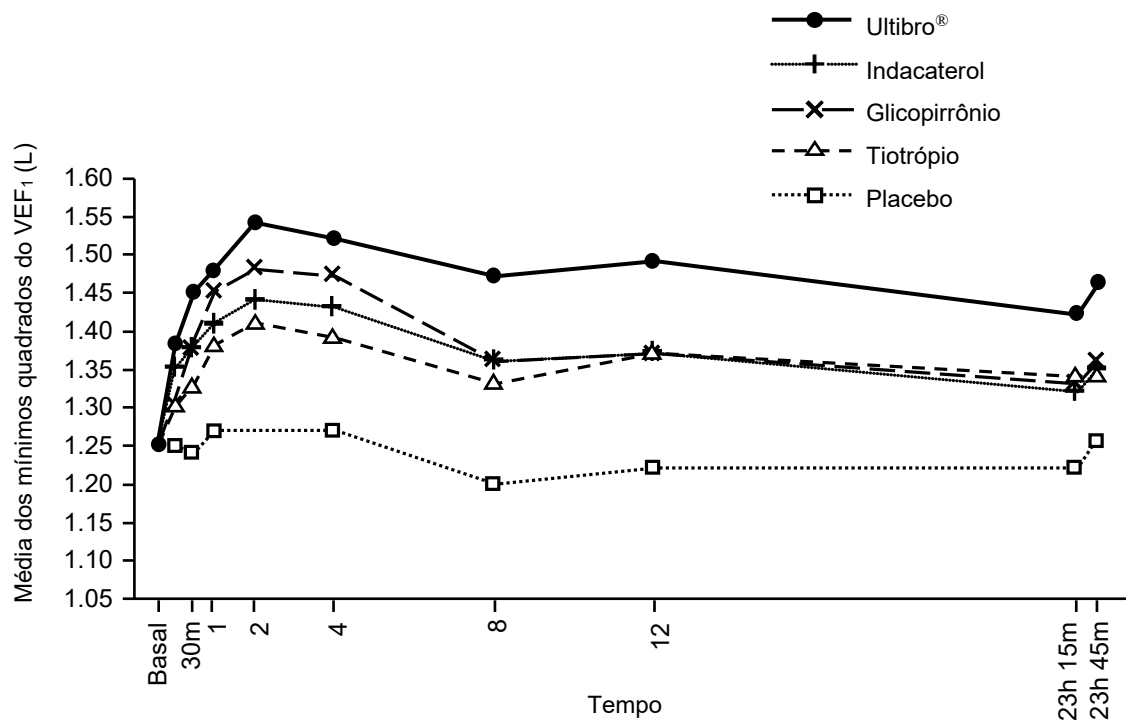
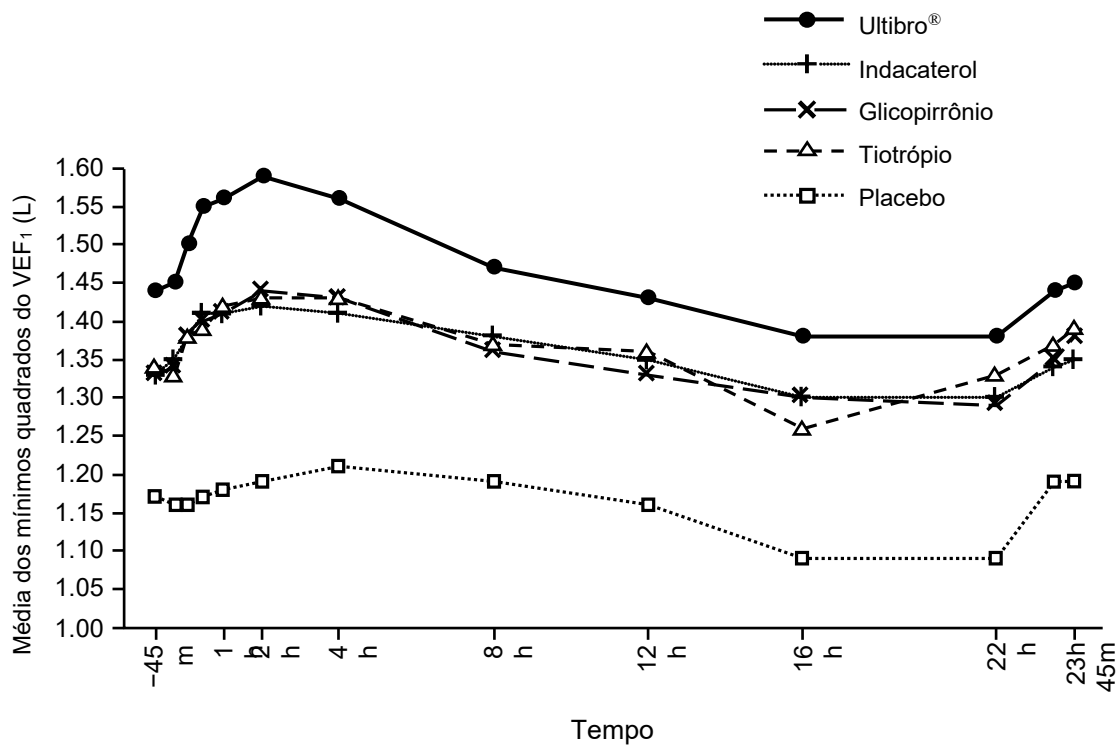
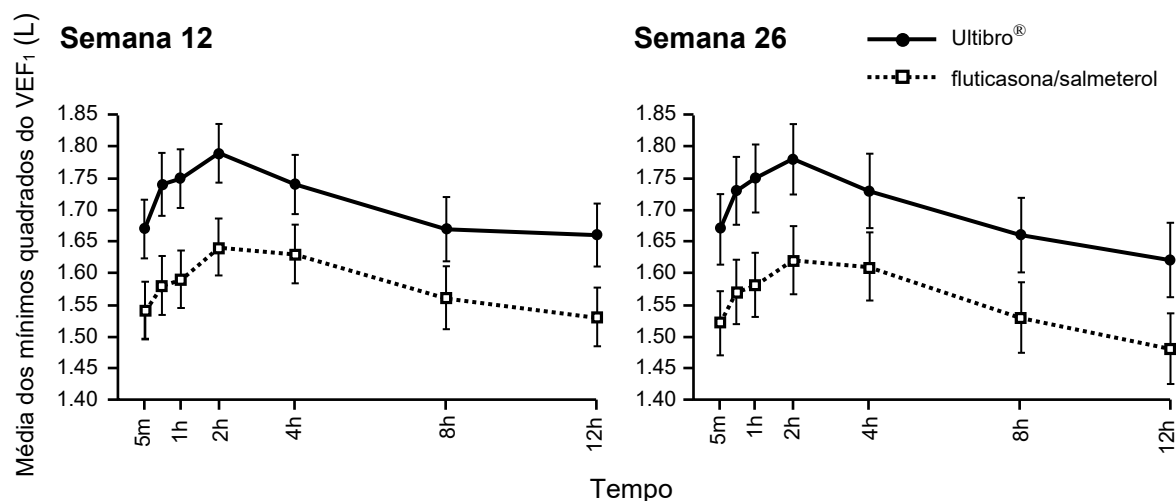


Figura 2 Perfil das 23 h 45 min da média dos mínimos quadrados do VEF₁ (L) após 26 semanas de tratamento (FAS - full analysis set – análise completa de dados da espirometria seriada), [5]



Ultibro® também apresentou melhoras clinicamente representativas e estatisticamente significantes no VEF₁ comparado com fluticasona/salmeterol em todos os pontos a partir de 5 minutos pós-dose até 12 horas pós-dose, ambos na Semana 12 ($p < 0,001$) e Semana 26 ($p < 0,001$) [ILLUMINATE] (vide Figura 3) [2].

Figura 3 Perfil da média dos mínimos quadrados do VEF₁ (L) de 5 min até 12 h pós-dose na Semana 12 e na Semana 26 (Dados da Análise Completa) [2]

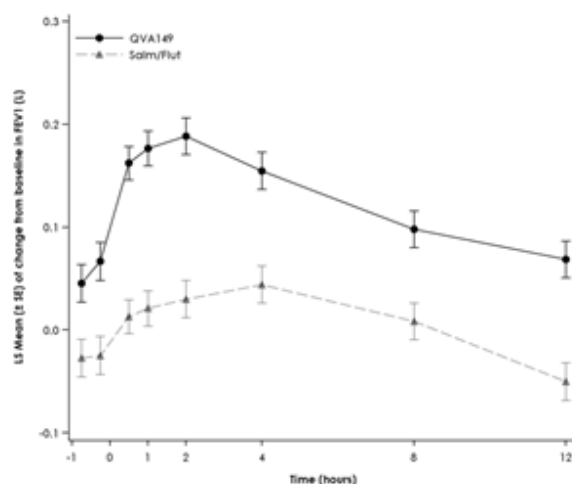


No estudo [ILLUMINATE], Ultibro® demonstrou melhoras significativas na função pulmonar em geral, comparado com fluticasona/salmeterol, em todos os grupos principais, incluindo idade, gênero, histórico de tabagismo, gravidade da doença e reversibilidade [2].

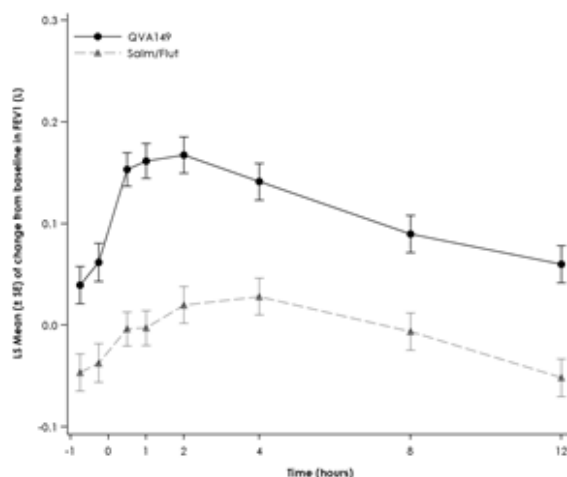
No grupo de espirometria seriada [FLAME], Ultibro® demonstrou melhoras clínicas e estatisticamente significativas no VEF₁ ASC_{0-12h} em 52 semanas de tratamento. O grupo de Ultibro® foi estatisticamente superior ao grupo de fluticasona/salmeterol do Dia 1 em diante (todos $p < 0,05$) [7, 8, 9].

Figura 4 Perfil das alterações da média dos mínimos quadrados do VEF₁ (L) a partir da linha de base - 45 min a 12 h na Semana 12, Semana 26 e Semana 52 (Dados da espirometria seriada) [7, 8, 9]

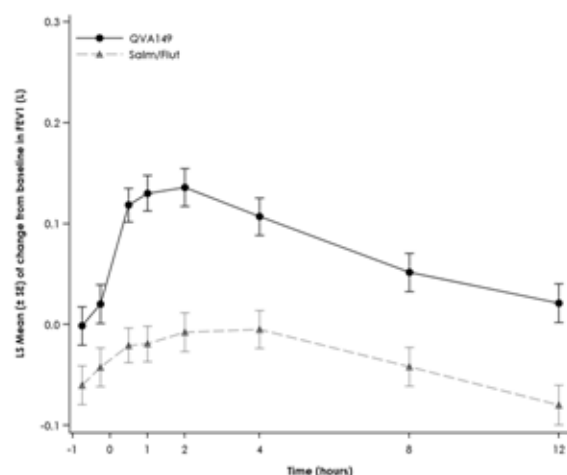
Semana 12



Semana 26



Semana 52



Resultados Sintomáticos

Falta de ar

Ultibro® reduziu significativamente a falta de ar, avaliada pelo Índice Transicional de Dispneia (Transitional Dyspnea Index, TDI). Ultibro® demonstrou melhoras clinicamente representativas e estatisticamente significantes na pontuação focal do TDI na Semana 26 quando comparado com placebo (1,09; $p < 0,001$), tiotrópio (0,51; $p = 0,007$) [SHINE] [1], e fluticasona/salmeterol (0,76; $p = 0,003$) [ILLUMINATE] [2].

Uma porcentagem significativamente maior de pacientes recebendo Ultibro® responderam com 1 ponto ou mais de melhora na pontuação focal de TDI na Semana 26 comparado com placebo (68,1% e 57,5% respectivamente, $p = 0,004$). Uma proporção maior de pacientes demonstrou resposta clinicamente significativa na Semana 26 com Ultibro® quando comparado com tiotrópio (68,1% Ultibro® vs. 59,2% tiotrópio, $p = 0,016$) [SHINE] [1] e fluticasona/salmeterol (65,1% Ultibro® vs. 55,5% fluticasona/salmeterol, $p = 0,088$ – estatisticamente não significativo) [ILLUMINATE] [2, 5].

Qualidade de vida relacionada à saúde

Ultibro® uma vez ao dia demonstrou efeitos estatisticamente significantes na qualidade de vida relacionada à saúde medido a partir do St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) na Semana 26 e verificado pela redução na pontuação total do SGRQ comparado com placebo (-3,01; $p = 0,002$) e tiotrópio (-2,13; $p = 0,009$) [SHINE], na Semana 64 comparado com tiotrópio (-2,69; $p < 0,001$) [SPARK] e na Semana 52 comparado com fluticasona/salmeterol (-1,3, $p = 0,003$) [FLAME] [1, 3, 5, 7, 8, 9].

Ultibro® uma vez ao dia demonstrou melhora numérica no escore total do SGRQ na Semana 26 em comparação com indacaterol e glicopirrônio (-1,09 e -1,18, respectivamente) [SHINE] [1].

Uma porcentagem maior de pacientes recebendo Ultibro® respondeu com melhoras clinicamente significativas na pontuação do SGRQ (definido como um decréscimo de ao menos 4 unidades a partir do basal) na Semana 26 comparado com placebo (63,7% e 56,6% respectivamente; $p = 0,088$ - estatisticamente não significativo) e tiotrópio (63,7% Ultibro® vs. 56,4% tiotrópio; $p = 0,047$ - estatisticamente significativo) [SHINE] [1], na Semana 64 quando comparado com glicopirrônio e tiotrópio (57,3% Ultibro® vs. 51,8% glicopirrônio; $p = 0,055$ - estatisticamente não

significativo; vs. 50,8% tiotrópio; $p=0,051$ - estatisticamente não significativo, respectivamente) [SPARK] [3], e na Semana 52 comparado com fluticasona/salmeterol (49,2% Ultibro® vs. 43,7% fluticasona/salmeterol, OR: 1,30, $p<0,001$ [FLAME] [7, 8, 9]).

Atividades diárias

Ultibro® demonstrou melhora estatisticamente superior versus o tiotrópio na porcentagem de “capacidade, em dias, de realizar atividades diárias” durante as 26 semanas (8,45%, $p<0,001$) [SHINE] [1] e demonstrou melhoras numéricas sobre o glicopirrônio (1,87; $p=0,195$) e melhoras estatísticas sobre o tiotrópio (4,95; $p=0,001$) [SPARK] [3].

Exacerbações da DPOC

Na Semana 64 do estudo [SPARK], Ultibro® uma vez ao dia, reduziu as taxas de exacerbação da DPOC moderada a grave em 12% quando comparado ao glicopirrônio ($p=0,038$) (estatisticamente significativo) e em 10% quando comparado ao tiotrópio ($p=0,096$) (estatisticamente não significativo) [3].

Adicionalmente, Ultibro® demonstrou ser clínica e estatisticamente superior ao glicopirrônio e tiotrópio na redução de todas as taxas de exacerbações de DPOC (leve, moderada e grave), com uma taxa de redução de 15% para Ultibro® quando comparado ao glicopirrônio ($p=0,001$) (estatisticamente significativo) e 14% quando comparado ao tiotrópio ($p=0,002$) (estatisticamente significativo) [3].

Quando da primeira exacerbação da DPOC moderada a grave, Ultibro® demonstrou uma redução de 7% no risco quando comparado ao glicopirrônio ($p=0,319$) (estatisticamente não significativo) [3].

O glicopirrônio e o tiotrópio não demonstraram diferenças na redução do risco [3].

No estudo de 52 semana, ativo controlado, [FLAME], Ultibro® uma vez ao dia atingiu o objetivo primário do estudo de não inferioridade na taxa de todas as exacerbações da DPOC (leve, moderada ou grave) em comparação com fluticasona/salmeterol. Ultibro® mostrou ainda superioridade na redução da taxa anualizada de todas as exacerbações em 11% versus fluticasona/salmeterol (3,59 vs. 4,03, $p=0,003$) e prolongou o tempo para a primeira exacerbação, com uma redução de 16% no risco de uma exacerbação (tempo médio: 71 dias para Ultibro® vs. 51 dias para fluticasona/salmeterol, $p<0,001$) [7, 8, 9].

Ultibro® reduziu a taxa anualizada de exacerbações moderadas ou graves em 17% versus fluticasona/salmeterol (0,98 vs. 1,19, $p<0,001$) e prolongou o tempo para a primeira exacerbação moderada ou grave, com uma redução de 22% no risco de uma exacerbação (percentil 25: 127 dias para Ultibro® vs. 87 dias para fluticasona/salmeterol, $p<0,001$). Menos de 50% dos pacientes no grupo de Ultibro® tiveram uma exacerbação, portanto, o tempo para a primeira exacerbação moderada ou grave no primeiro quartil dos pacientes foi calculada no lugar [7, 8, 9].

Ultibro® reduziu numericamente a taxa anualizada de exacerbações graves em 13% versus fluticasona/salmeterol (0,15 vs. 0,17, $p=0,231$). Ultibro® prolongou o tempo para a primeira exacerbação grave com uma redução de 19% no risco de uma exacerbação ($p=0,046$) [7, 8, 9].

A incidência de pneumonia (como confirmado por radiografia de imagem, ou seja, radiografia de tórax ou tomografia computadorizada) foi de 3,2% no braço de Ultibro® em comparação com 4,8% no grupo de fluticasona/salmeterol ($p=0,017$). O tempo para a primeira pneumonia foi prolongado com Ultibro® em comparação com fluticasona/salmeterol ($p=0,013$) [7, 8, 9].

Utilização de medicação de resgate

Durante 26 semanas, Ultibro® uma vez ao dia reduziu significativamente o uso de medicação de resgate (salbutamol) em 0,96 jatos (puffs) por dia ($p<0,001$) quando comparado com placebo e 0,54 jatos (puffs) por dia ($p<0,001$) quando comparado ao tiotrópio no estudo [SHINE] [1], bem como em 0,39 jatos (puffs) por dia ($p=0,019$) quando comparado à fluticasona/salmeterol no estudo [ILLUMINATE] [2].

Durante 64 semanas, Ultibro® reduziu o uso de medicação de resgate (salbutamol) em 0,76 jatos (puffs) por dia ($p<0,001$) quando comparado ao tiotrópio no estudo [SPARK] [3].

Ao longo de 52 semanas, Ultibro® uma vez por dia reduziu o uso de medicação de resgate em 1,01 jatos (puffs) por dia a partir da linha de base e fluticasona/salmeterol teve uma redução em 0,76 jatos (puffs) por dia a partir da linha de base. A diferença de 0,25 jatos (puffs) por dia foi estatisticamente significativa ($p<0,001$) [7, 8, 9].

Tolerância ao exercício

Em um estudo de 3 semanas [BRIGHT] onde a tolerância ao exercício foi aferida através de bicicleta ergométrica com uma carga submáxima (75%) (teste de tolerância ao exercício submáximo), Ultibro® administrado pela manhã, reduziu a hiperinsuflação dinâmica e melhorou a duração do exercício (tempo de exercício) a partir da primeira dose. No primeiro dia de tratamento a capacidade inspiratória durante o exercício melhorou significativamente (250 mL, $p<0,001$) quando comparada ao placebo. Três semanas após o tratamento a melhora na capacidade inspiratória com Ultibro® foi maior (320 mL, $p<0,001$) e o tempo de resistência ao exercício aumentou (59,5 segundos, $p=0,006$) quando comparado ao placebo [6]. Achados similares foram encontrados para tiotrópio.

Medidas do Volume Residual (VR) e da Capacidade Residual Funcional (CRF) através de Pletismografia dão sinais sobre o estreitamento das vias aéreas e refletem a presença de aprisionamento de ar, considerada uma característica típica da DPOC.

No primeiro dia do tratamento, 60 minutos após a dose, Ultibro® reduziu o Volume Residual (VR) em 380 mL ($p<0,001$) quando comparado ao placebo e a CRF em 350 mL ($p<0,001$) quando comparado ao placebo. No dia 21, 60 minutos após a dose, reduções adicionais foram vistas para VR em 520 mL ($p<0,001$) e CRF em 520 mL ($p<0,001$) [6].

Referências Bibliográficas

1. QVA149A2303: [SHINE] A 26-week treatment multi-center, randomized, double-blind, parallel-group, placebo and active controlled (open label) study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 (110/50 µg q.d.) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Clinical Study Report QVA149 A2303. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 06-Jul-2012.
2. QVA149A2313: [ILLUMINATE] A 26-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. Clinical Study Report QVA149A2313. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 9-Jul-2012.
3. QVA149A2304: [SPARK] A 64-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel-group, active controlled study to evaluate the effect of QVA149 (110/50 µg q.d.) vs NVA237 (50 µg q.d.) and open-label tiotropium (18 µg q.d.) on COPD exacerbations in patients with severe to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Clinical Study Report QVA149 A2304. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 28-Aug-2012.
4. QVA149A2307: [ENLIGHTEN] A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study, to assess the long term safety of 52 weeks treatment with QVA149 (110µg indacaterol/50µg glycopyrrolate) in patients with moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Clinical Study Report QVA149 A2307. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 1-Jun-2012.
5. [Summary of Clinical Efficacy] Fixed dose combination of indacaterol maleate/glycopyrronium bromide. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 7-Sep-2012.
6. QVA149A2305: [BRIGHT] A randomized, blinded, double-dummy, multi-center, placebo controlled, 3 period, cross-over study to assess the effect of QVA149 (110/50 µg o.d.) on exercise endurance in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), using tiotropium as an active control. Clinical Study Report QVA149 A2305. Novartis Pharma Basel, Switzerland. 20-Jun-2012.
7. ULTIBRO™ BREEZHALER® (indacaterol maleate and glycopyrronium bromide) 2.5 Clinical Overview in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Novartis. 21-Jun-2016.
8. [Summary of Clinical Efficacy] Fixed dose combination of indacaterol maleate/glycopyrronium bromide. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Novartis. 31-May-2016.
9. [Summary of Clinical Safety] Fixed dose combination of indacaterol maleate/glycopyrronium bromide. 2.7.4 Summary of Clinical Safety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Novartis. 10-Jun-2016.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico, ATC

Grupo farmacoterapêutico: adrenérgicos em combinação com anticolinérgicos, código ATC: R03AL04.

Mecanismo de ação

Ultibro®

Quando o indacaterol e o glicopirrônio são administrados conjuntamente em Ultibro®, promovem um efeito aditivo na eficácia devido aos diferentes mecanismos de ação, atingindo diferentes receptores e vias para obter o relaxamento da musculatura lisa. Devido às diferentes densidades dos receptores beta₂-adrenérgicos e dos receptores muscarínicos M₃ em vias aéreas centrais versus vias aéreas periféricas, os beta₂-adrenérgicos devem ser mais efetivos no relaxamento das vias aéreas periféricas, enquanto que os anticolinérgicos podem ser mais efetivos nas vias aéreas centrais. Portanto, para

uma ótima broncodilatação em todas as regiões do pulmão humano, a combinação de um agonista beta₂-adrenérgico e de um antagonista muscarínico pode ser benéfica.

A combinação de indacaterol e glicopirrônio de Ultibro® apresentou um rápido início de ação dentro de 5 minutos após a inalação. O efeito se manteve constante durante o intervalo de 24 h entre as doses.

Indacaterol

O indacaterol é um agonista beta₂-adrenérgico de “ultra” longa duração para administração uma vez ao dia. Os efeitos farmacológicos dos agonistas beta₂-adrenérgicos, incluindo indacaterol, são pelo menos em parte atribuídos ao estímulo da adenilciclase intracelular, a enzima que catalisa a conversão do trifosfato de adenosina (ATP) para 3, 5-monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). O aumento dos níveis de AMPc causam o relaxamento do músculo liso brônquico. Os estudos in vitro mostraram que o indacaterol tem atividade agonista nos receptores beta₂ 24 vezes maior que nos receptores beta₁, e 20 vezes maior que nos receptores beta₃. Este perfil seletivo é similar ao do formoterol.

Quando inalado, o indacaterol age localmente nos pulmões como um broncodilatador. O indacaterol é um agonista quase completo dos receptores humanos beta₂-adrenérgicos com potência nanomolar. Em brônquios humanos isolados, o indacaterol tem um rápido início de ação e uma longa duração.

Embora os receptores beta₂-adrenérgicos sejam os predominantes no músculo liso brônquico e os receptores beta₁-adrenérgicos sejam os predominantes no coração humano, há também receptores beta₂-adrenérgicos no coração humano que correspondem de 10% a 50% do total dos receptores adrenérgicos. A função exata dos receptores beta₂-adrenérgicos no coração é desconhecida, mas sua presença aumenta a possibilidade de apresentar efeitos cardíacos, até mesmo os agonistas beta₂-adrenérgicos altamente seletivos.

Glicopirrônio

O glicopirrônio é um antagonista dos receptores muscarínicos (anticolinérgico) de longa duração inalado uma vez ao dia, para manutenção do tratamento da DPOC. Os nervos parassimpáticos são as principais vias broncoconstritoras neurais nas vias aéreas e o tônus colinérgico é o componente reversível chave da obstrução ao fluxo aéreo na DPOC. O glicopirrônio funciona através do bloqueio da ação broncoconstritora da acetilcolina nas células do músculo liso das vias aéreas, dilatando desta forma as vias aéreas.

Dos cinco subtipos de receptores muscarínicos conhecidos (M1-M5), apenas os subtipos M1-M3 tem uma função fisiológica definida no pulmão humano. O brometo de glicopirrônio é um antagonista muscarínico de alta afinidade destes 3 subtipos de receptores. Foi demonstrada uma seletividade de 4 a 5 vezes maior aos receptores humanos M3 e M1 em comparação com o receptor humano M2 em estudos de ligação competitiva. Ele tem um rápido início de ação conforme evidenciado por parâmetros cinéticos de associação/dissociação dos receptores e pelo início de ação após a inalação nos estudos clínicos.

A ação de longa duração pode ser atribuída em parte à concentração da droga sustentada nos pulmões que se reflete na meia-vida de eliminação terminal do glicopirrônio após a inalação através do inalador de glicopirrônio em comparação com a meia-vida após administração intravenosa (IV) (vide “3. Características Farmacológicas”, subitem “Eliminação”). Os dados farmacocinéticos do pulmão, em ratos após a inalação de brometo de glicopirrônio, apresentam evidências adicionais sobre isto.

Farmacodinâmica

Efeitos primários de farmacodinâmica

A combinação de indacaterol e glicopirrônio em Ultibro® demonstrou um rápido início de ação dentro de 5 minutos após a administração (vide item “2. Resultados de Eficácia”, Tabela 2). O efeito permaneceu constante durante o intervalo de 24 horas (vide item “2. Resultados de Eficácia”, Figura 1 e Figura 2).

O efeito broncodilatador médio que derivou de uma série de medições de VEF₁ durante 24 horas, foi de 0,32 L após 26 semanas de tratamento quando comparado ao placebo. O efeito foi significativamente maior para Ultibro® quando comparado com indacaterol, glicopirrônio ou tiotrópio isolados (diferença de 0,11 L, para cada comparação), (subgrupo de espirometria seriada).

Não houve evidências de taquifilaxia ao usar Ultibro® ao longo do tempo, quando comparado com placebo ou com seus componentes em monoterapia.

Efeitos secundários de farmacodinâmica

Os efeitos adversos sistêmicos dos agonistas beta₂-adrenérgicos inalatórios e dos antagonistas dos receptores muscarínicos inalatórios são resultado da ativação dos receptores sistêmicos beta₂-adrenérgicos e do bloqueio dos receptores muscarínicos após a absorção sistêmica das drogas. O perfil dos efeitos adversos de Ultibro® foi investigado em voluntários saudáveis e em pacientes com DPOC.

Efeitos na frequência cardíaca

Efeitos na frequência cardíaca em voluntários sadios foram investigados após uma dose única de Ultibro® 440/220 mcg administradas em quatro etapas e doses separadas por uma hora, e comparadas com os efeitos do placebo, 600 mcg de indacaterol, 200 mcg de glicopirrônio mcg e 200 mcg de salmeterol.

O maior tempo combinado ao aumento da frequência cardíaca para Ultibro® comparado ao placebo foi de +5,69 bpm, sendo que a maior redução foi de -2,51 bpm. No geral, o efeito na frequência cardíaca durante o tempo, não demonstrou um efeito de farmacodinâmica consistente de Ultibro®.

A frequência cardíaca em pacientes com DPOC em níveis de doses supra terapêuticas foi investigada em Ultibro® em doses de 150/100, 300/100 e 600/100 mcg. Não foram observados efeitos relevantes de Ultibro® sobre a frequência cardíaca média após 24 h e na frequência cardíaca avaliada após 30 min, 4 h e 24 h.

Intervalo QT

O intervalo QT completo (TQT) – estudo em voluntários sadios com doses inaladas de indacaterol de até 600 mcg não demonstrou um efeito clinicamente relevante no intervalo QT. Igualmente para o glicopirrônio, nenhum prolongamento do intervalo QT foi observado em estudo TQT após uma dose inalada de 400 mcg.

Os efeitos de Ultibro® no intervalo QTc foram investigados em voluntários sadios após a inalação de Ultibro® 440/200 mcg em quatro passos de doses separadas por uma hora. O maior tempo mostrando diferença versus o placebo foi de 4,62 ms (90% IC 0,40; 8,85 ms), o maior tempo correspondente à diminuição foi de -2,71 ms (90% IC -6,97; 1,54 ms), indicando que Ultibro® não teve impacto relevante no intervalo QT, assim como era esperado pelas propriedades dos seus componentes.

Em pacientes com DPOC, doses de até 600/100 mcg de Ultibro® também não tiveram influência aparente no intervalo QTc em avaliações repetidas de ECG, executadas entre 15 minutos e 24 horas após administração. Uma leve proporção aumentada de pacientes teve prolongamentos do intervalo QTc acima de 450 ms no grupo de Ultibro® 600/100 mcg. O número notável de alterações QTcF versus basal (>30 ms) foi semelhante em todos os grupos de tratamentos de ativo (Ultibro® 600/100 mcg, 300/100 mcg, 150/100 mcg e indacaterol 300 mcg), mas foi menor com placebo.

Potássio Sérico e Glicemia

Em voluntários sadios, após a administração de Ultibro® 440/200 mcg, o efeito no potássio sérico foi muito pequeno (diferença máxima – 0,14 mmol/L quando comparado ao placebo). O efeito máximo na glicose sanguínea foi de 0,67 mmol/L.

Farmacocinética (PK)

Absorção

Após a inalação de Ultibro®, o tempo médio para alcançar o pico das concentrações plasmáticas de indacaterol e glicopirrônio foi de aproximadamente 15 minutos e 5 minutos, respectivamente.

Baseado nos dados in vitro, espera-se que a dose de indacaterol liberada no pulmão seja semelhante para Ultibro® 110/50 mcg e indacaterol 150 mcg em monoterapia. O estado de equilíbrio na exposição de indacaterol após a inalação de Ultibro® 110/50 mcg foi semelhante ou levemente mais baixa do que a exposição sistêmica após a inalação de indacaterol 150 mcg em monoterapia.

A biodisponibilidade absoluta de indacaterol após a inalação de Ultibro® 110/50 mcg variou entre 47% a 66%, enquanto que a de glicopirrônio foi de aproximadamente 40%.

O estado de equilíbrio na exposição de glicopirrônio após a inalação de Ultibro® 110/50 mcg foi semelhante à exposição sistêmica após a inalação de glicopirrônio 50 mcg em monoterapia.

Indacaterol

A concentração sérica de indacaterol aumentou com a administração de doses repetidas uma vez ao dia. O estado de equilíbrio foi atingido dentro de 12 a 15 dias. A razão do acúmulo médio de indacaterol, isto é, a ASC durante o intervalo de 24 horas no Dia 14 ou Dia 15 comparado ao Dia 1, foi de 2,9 a 3,8 para as doses entre 75 mcg e 600 mcg inaladas uma vez ao dia.

Glicopirrônio

A biodisponibilidade absoluta do glicopirrônio inalado através do inalador de glicopirrônio foi estimada em torno de 40%. Cerca de 90% da exposição sistêmica após a inalação é devida à absorção pulmonar e 10% devida à absorção gastrointestinal. A biodisponibilidade absoluta do glicopirrônio administrado oralmente foi estimada em torno de 5%.

Após repetidas doses inaladas uma vez ao dia por pacientes com DPOC, o estado de equilíbrio farmacocinético de glicopirrônio foi alcançado dentro de uma semana de tratamento. O pico médio do estado de equilíbrio e as concentrações plasmáticas no nadir de glicopirrônio, em um regime de dose de 50 mcg uma vez ao dia, foram de 166 pg/mL e 8 pg/mL, respectivamente. Com doses de uma vez ao dia de 100 e 200 mcg, o estado de equilíbrio na exposição ao glicopirrônio (ASC acima do intervalo de dose) foi de cerca de 1,4 a 1,7 vezes maior que após a primeira

dose. Dados de excreção urinária, no estado de equilíbrio comparados com a primeira dose, sugerem que a acumulação sistêmica é independente da dose no intervalo de dose de 25 a 200 mcg.

Distribuição

Indacaterol

Após infusão intravenosa, o volume de distribuição (V_z) de indacaterol foi de 2,361 a 2,557 L indicando uma ampla distribuição. In vitro, a ligação às proteínas do soro e do plasma humanos foi de 94,1 a 95,3% e 95,1 a 96,2%, respectivamente.

Glicopirrônio

Após a dose intravenosa, o volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{ss}) de glicopirrônio foi de 83 L e o volume de distribuição na fase terminal (V_z) foi de 376 L. O volume aparente de distribuição na fase terminal após a inalação (V_z/F) foi de 7.310 L, que reflete uma eliminação muito mais lenta após a inalação. A ligação de glicopirrônio in vitro às proteínas plasmáticas humanas foi de 38% e 41% nas concentrações de 1 a 10 ng/mL. Estas concentrações foram ao menos 6 vezes maiores que o pico médio atingido no plasma no estado de equilíbrio para um regime de dose de 50 mcg uma vez ao dia.

Biotransformação/Metabolismo

Indacaterol

Após administração oral de indacaterol marcado radioativamente em um estudo ADME (absorção, distribuição, metabolização e excreção) em humanos, o indacaterol inalterado foi o principal componente no soro, responsável por aproximadamente um terço da ASC total relacionado à droga, durante 24 horas. Um derivado hidroxilado foi o metabólito mais proeminente no soro. Os O-glucuronídeos fenólicos de indacaterol e o indacaterol hidroxilado foram os outros metabólitos proeminentes. Um diastereoisômero do derivado hidroxilado, um N-glucuronídeo de indacaterol e os produtos C- e N-dialquilados foram os outros metabólitos identificados.

As investigações in vitro indicaram que a UGT1A1 é a única isoforma da UGT que metabolizou o indacaterol para O-glucuronídeo fenólico. Os metabólitos oxidativos foram encontrados em incubações com os CYP1A1, CYP2D6 e CYP3A4 recombinantes. Concluiu-se que a CYP3A4 foi a isoenzima predominante responsável pela hidroxilação do indacaterol. As investigações in vitro indicaram também que o indacaterol é um substrato de baixa afinidade para a bomba de fluxo de P-gp.

Glicopirrônio

Estudos de metabolismo in vitro mostraram vias metabólicas consistentes para o brometo de glicopirrônio entre animais e humanos. Nenhum metabólito específico humano foi encontrado. Foi observada hidroxilação resultando em uma variedade de metabólitos mono- e bi-hidroxilados e hidrólise direta, resultando na formação de derivados do ácido carboxílico (M9).

Investigações in vitro mostraram que diversas isoenzimas CYP contribuem para biotransformação oxidativa do glicopirrônio. A hidrólise à M9 é provavelmente catalisada por membros da família da colinesterase.

Após a inalação, a exposição sistêmica ao M9 foi, em média, na mesma ordem de magnitude do que a exposição ao fármaco inalterado. Uma vez que os estudos in vitro não mostraram metabolismo pulmonar e o M9 teve menor importância na circulação (cerca de 4% do $C_{máx}$ e ASC do fármaco inalterado) após a administração intravenosa, se assume que o M9 é formado a partir de frações de doses ingeridas de brometo de glicopirrônio inalado, pela hidrólise pré-sistêmica e/ou via metabolismo de primeira passagem. Após a inalação e também após administração intravenosa, apenas quantidades mínimas de M9 foram encontradas na urina (por ex.: $\leq 0,5\%$ da dose). Glicuronídeos e/ou sulfatos conjugados do glicopirrônio foram encontrados na urina de humanos após repetidas doses inaladas, respondendo por cerca de 3% da dose.

Estudos inibitórios in vitro demonstraram que o brometo de glicopirrônio não teve capacidade relevante para inibir a CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5, os transportadores de efluxo MDR1, MRP2 ou MXR, e transportadores de captação OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 ou OCT2. Estudos de indução de enzimas in vitro não indicaram relevância clínica de indução do brometo de glicopirrônio a qualquer uma das isoenzimas do citocromo P450 testadas tanto para UGT1A1 quanto para os transportadores MDR1 e MRP2.

Eliminação

Indacaterol

Nos estudos clínicos que incluíram coleta de urina, a quantidade de indacaterol inalterado excretada pela urina foi geralmente menor que 2% da dose. O clearance renal de indacaterol foi, em média, entre 0,46 e 1,20 L/h. Quando comparado ao clearance sérico de indacaterol de 18,8 a 23,3 L/h, é evidente que o clearance renal tem um papel menor (aproximadamente 2 a 6% do clearance sistêmico) na eliminação do indacaterol disponível sistemicamente.

Em um estudo humano ADME, no qual o indacaterol foi administrado oralmente, a via fecal de excreção foi dominante sobre a via urinária. O indacaterol foi excretado nas fezes humanas principalmente como droga inalterada (54% da dose) e, de uma forma menor, os metabólitos hidroxilados do indacaterol (23% da dose). A contabilização foi completa com $\geq 90\%$ da dose recuperada nas excreções.

As concentrações séricas de indacaterol decaíram de uma maneira multifásica com uma meia-vida média terminal entre 45,5 a 126 horas. A meia-vida efetiva, calculada a partir da acumulação do indacaterol após doses repetidas foi de 40 a 56 horas, que são consistentes com o tempo do estado de equilíbrio observado aproximadamente de 12 a 15 dias.

Glicopirrônio

Após administração intravenosa de brometo de glicopirrônio marcado com isótopo de hidrogênio (H^3) em humanos, a média de excreção urinária de radioatividade em 48 horas atingiu 85% da dose. Adicionais 5% da dose foram encontrados na bile. Portanto, o balanço da massa estava quase completo.

A eliminação renal do fármaco inalterado somou cerca de 60 a 70% da depuração (clearance) total do glicopirrônio sistemicamente disponível enquanto que processos de depuração não renal somaram cerca de 30 a 40%. A depuração biliar contribuiu com a depuração não renal, no entanto pensa-se que a maioria da depuração não renal é devida ao metabolismo.

Após a inalação de doses únicas entre 50 a 200 mcg de glicopirrônio, repetidas diariamente, por voluntários saudáveis e por pacientes com DPOC, a média de clearance (depuração) renal do glicopirrônio ficou entre 17,4 e 24,4 L/h. A secreção tubular ativa contribuiu para a eliminação renal de glicopirrônio. Até 20% da dose foi encontrada na urina como fármaco inalterado.

As concentrações plasmáticas de glicopirrônio diminuíram de forma multifásica. A média da meia-vida de eliminação terminal foi muito mais longa após a inalação (33 a 57 horas) do que após administração intravenosa (6,2 horas) e oral (2,8 horas). O padrão de eliminação sugere uma absorção pulmonar sustentada e/ou transferência do glicopirrônio para a circulação sistêmica e além de 24 horas após a inalação.

Linearidade/Não linearidade

Indacaterol

A exposição sistêmica ao indacaterol aumentou (150 mcg a 600 mcg) proporcionalmente com o aumento da dose. A exposição sistêmica resulta de uma combinação da absorção pulmonar e intestinal.

Glicopirrônio

Em pacientes com DPOC tanto a exposição sistêmica, quanto a excreção urinária total de glicopirrônio na farmacocinética no estado de equilíbrio aumentou quase que proporcionalmente à dose, entre as doses de 50 a 200 mcg.

Populações especiais

Ultibro®

Uma análise da farmacocinética em uma população de pacientes com DPOC após a inalação de Ultibro® não indicou nenhum efeito significativo na idade, gênero e peso (massa magra), na exposição sistêmica ao indacaterol e ao glicopirrônio. O índice de massa corporal (que é uma correlação entre peso e altura) foi identificado como covariável. Uma correlação negativa entre a exposição sistêmica e o índice de massa corporal (ou peso corpóreo) foi observada; no entanto, nenhum ajuste de dose foi recomendado devido à magnitude da alteração ou da precisão preditiva do índice de massa corporal.

Histórico de tabagismo e VEF₁ basal não tiveram efeitos aparentes na exposição sistêmica de indacaterol e glicopirrônio após a inalação de Ultibro®.

Indacaterol

Uma análise populacional do efeito da idade, sexo e peso na exposição sistêmica em pacientes com DPOC após inalação indicou que o indacaterol pode ser usado seguramente em todos os grupos de idade e de peso e independente do sexo.

A farmacocinética de indacaterol foi investigada em dois genótipos UGT1A1 diferentes – o genótipo [(TA)₆, (TA)₆] completamente funcional e o genótipo [(TA)₇, (TA)₇] de baixa atividade (síndrome de Gilbert genotípica). O estudo demonstrou que os estados de equilíbrio de ASC e C_{máx} do indacaterol foram 1,2 vezes maior no genótipo [(TA)₇, (TA)₇], indicando que a exposição sistêmica do indacaterol é afetado de forma insignificante apenas por esta variação do genótipo UGT1A1.

Glicopirrônio

A análise farmacocinética populacional de dados de pacientes com DPOC identificou peso corporal e idade como fatores que contribuem para a variabilidade entre pacientes na exposição sistêmica. O glicopirrônio 50 mcg uma vez ao dia pode ser utilizado com segurança para grupos de todas as idades e peso corporal.

Gênero, histórico de tabagismo e VEF₁ basal não tiveram efeitos aparentes na exposição sistêmica.

Comprometimento hepático

Baseado nas características da farmacocinética clínica dos componentes em monoterapia, Ultibro® pode ser utilizado na dose recomendada em pacientes com comprometimento hepático leve a moderado. Não existem dados disponíveis para pessoas com comprometimento hepático grave.

Indacaterol: Os pacientes com disfunção hepática leve a moderada não apresentaram mudança relevante no C_{máx} ou ASC do indacaterol, bem como nenhuma diferença na ligação proteica entre os pacientes com disfunção hepática leve e moderada e seus controles saudáveis. Estudos em pacientes com disfunção hepática grave não foram realizados.

Glicopirrônio: Estudos clínicos em pacientes com danos hepáticos não foram conduzidos. O glicopirrônio é depurado predominantemente da circulação sistêmica através da excreção renal (vide item “3. Características Farmacológicas”, subitem “Eliminação”). Não é conhecido que o comprometimento do metabolismo hepático resulte em um aumento clinicamente relevante da exposição sistêmica.

Comprometimento renal

Baseado nas características clínicas de farmacocinética dos componentes em monoterapia, Ultibro® pode ser utilizado nas doses recomendadas em pacientes com comprometimento renal leve a moderado. Em pacientes com comprometimento renal grave ou no estágio final da doença que requeiram diálise Ultibro® deve ser utilizado apenas se o benefício esperado superar os riscos potenciais.

Indacaterol: Devido à baixa contribuição da via urinária para a eliminação total de indacaterol do corpo, nenhum estudo foi realizado em indivíduos com insuficiência renal.

Glicopirrônio: Comprometimento renal tem impacto na exposição sistêmica do brometo de glicopirrônio. Um aumento médio moderado na exposição sistêmica total (ASC final) de até 1,4 vezes foi observado em voluntários com comprometimento renal leve a moderado e até 2,2 vezes em voluntários com comprometimento renal grave e estágio final da doença renal. Utilizando uma análise farmacocinética populacional, concluiu-se que em pacientes com DPOC e com comprometimento renal leve e moderado (taxa de filtração glomerular e GFR ≥ 30 mL/min/1,73m²) o glicopirrônio pode ser utilizado na dose recomendada.

Raça/Etnia

Ultibro®: Quando corrigido pelo índice de massa corporal, nenhum efeito estatisticamente significativo na etnia (Japoneses versus não Japoneses) foi encontrado para exposição em ambos os componentes.

Indacaterol: Nenhuma diferença entre os subgrupos étnicos foi identificada. Experiência de tratamento limitada está disponível para a população negra.

Glicopirrônio: Não houve grandes diferenças na exposição sistêmica total (ASC) entre voluntários Japoneses e Caucásianos após a inalação de brometo de glicopirrônio. Dados insuficientes de farmacocinética estão disponíveis para outras etnias ou raças.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Informações relacionadas ao Ultibro®

Um programa de estudos toxicológicos realizado com Ultibro® incluíram avaliações de segurança farmacológicas in vitro e in vivo, estudo via inalatória de toxicidade de 2 semanas em ratos e cães, estudo via inalatória de toxicidade de 13 semanas em cães e estudo via inalatória de desenvolvimento embrionário-fetal em ratos. Aumento na frequência cardíaca foi aparente após a administração de cada monoterapia individualmente e Ultibro® durante estudos de segurança cardiovascular ou estudos de toxicidade em doses repetidas em cães. Os efeitos na frequência cardíaca com Ultibro® aumentaram em magnitude e duração quando comparados com as alterações observadas para cada componente isolado, consistente com uma resposta aditiva. A dose mais alta de indacaterol administrada em monoterapia ou na combinação de Ultibro® foi associada a uma incidência e gravidade semelhantes de lesões de músculos papilares no coração de alguns indivíduos durante o estudo de toxicidade de 2 semanas em cães. O encurtamento do intervalo PR, a largura de P, QT que refletiu a frequência cardíaca aumentada e a diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica também foram demonstrados após o tratamento com Ultibro® durante o estudo de farmacologia de segurança cardiovascular em cães. Uma estimativa da margem de segurança é baseada nas lesões dos músculos papilares no coração de cães como as espécies mais sensíveis. O NOAEL de 0,386/0,125 mg/kg/dia (indacaterol/glicopirrônio) no estudo de toxicidade de 13 semanas não apresentou lesões cardíacas e corresponde a exposições sistêmicas baseadas nos valores médios das ASC 0-24h de aproximadamente 64 e 59 vezes maior do que o observado em seres humanos em uma dose de 110/50 mcg (indacaterol/glicopirrônio), para cada componente, respectivamente.

Informações relacionadas ao indacaterol

Dados pré-clínicos não revelaram nenhum dano especial para humanos baseados nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade na

reprodução. Os efeitos de indacaterol vistos em estudos de toxicidade em cães foram principalmente no sistema cardiovascular e consistiram em taquicardia, arritmias e lesões do miocárdio. Estes efeitos são conhecidos como efeitos farmacológicos e podem ser explicados pelas propriedades beta₂-agonistas do indacaterol. Outros efeitos relevantes notados nos estudos de toxicidade de dose repetida foram irritação leve do trato respiratório superior em ratos, consistindo em rinite e alterações epiteliais da cavidade nasal e laringe. Todos esses achados foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente em excesso para a exposição máxima aos humanos, indicando pouca relevância para o uso clínico.

Estudos de genotoxicidade não revelaram nenhum potencial mutagênico ou clastogênico. O potencial cardiogênico de indacaterol foi avaliado em um estudo utilizando a droga por via inalatória de 2 anos em ratos e um estudo por via oral de 26 semanas em camundongos transgênicos. Um tratamento durante a vida em ratos resultou em um aumento de incidentes de leiomiomas ovarianos benignos e hiperplasia focal do músculo liso do ovário em doses de aproximadamente 30 vezes a dose de 150 mcg uma vez ao dia para humanos (baseado na ASC 0-24h). Aumentos de leiomiomas no trato genital de ratas fêmeas foram semelhantemente demonstrados com outras drogas agonistas beta₂-adrenérgicas. Um estudo via oral de 26 semanas em camundongos hemizigotos CB6F1/TgrasH2 com indacaterol não demonstrou nenhuma evidência de tumorigenicidade em doses de pelo menos 103 vezes a dose de 150 mcg uma vez ao dia para humanos (baseado na ASC 0-24h).

Informações relacionadas ao glicopirrônio

Dados pré-clínicos não revelaram nenhum dano especial para humanos baseados nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico, toxicidade na reprodução e desenvolvimento.

Os efeitos vistos durante os estudos via inalatória de toxicidade de dose repetida foram atribuídos às exacerbações das ações farmacológicas esperadas de glicopirrônio ou leve irritação local. Este incluiu aumentos leves a moderados da frequência cardíaca de cães e uma série de alterações reversíveis associadas com reduções de secreção das glândulas salivar, lacrimal, Harderiana e da faringe em ratos e cães. A opacidade do cristalino observada durante estudos crônicos em ratos tem sido descrita para outros antagonistas muscarínicos e são consideradas alterações espécie-específicas com relevância limitada para uso terapêutico em pacientes. Achados no trato respiratório de ratos incluíram alterações degenerativas/regenerativas e inflamação na cavidade nasal e laringe que são consistentes com irritação local leve. Alterações epiteliais mínimas no pulmão na junção bronquíolo-alveolar também foram observadas em ratos e são consideradas como uma resposta adaptativa leve. Todos esses achados foram observados em exposições consideradas suficientemente em excesso para a exposição máxima aos humanos, e, portanto, indicam pouca relevância durante uso clínico.

Estudos de genotoxicidade não revelaram nenhum potencial mutagênico ou clastogênico para o glicopirrônio. Estudos de carcinogenicidade em camundongos transgênicos utilizando administração por via oral e em ratos utilizando administração por via inalatória não revelou evidência de carcinogenicidade na exposição sistêmica (ASC 0-24h) de aproximadamente 53 vezes maior em camundongos e 75 vezes maior em ratos do que a dose de 50 mcg uma vez ao dia para humanos.

Dados publicados de glicopirrônio não indicam quaisquer problemas de toxicidade reprodutiva. O glicopirrônio não foi teratogênico em ratos ou coelhos após a administração por via inalatória. Estudos de reprodução em ratos e outros dados em animais não indicaram preocupações com relação à fertilidade tanto em machos quanto em fêmeas, no desenvolvimento pré ou pós-natal. O glicopirrônio e seus metabólitos não atravessaram significativamente a barreira placentária de camundongos, coelhas e cadelas prenhes. O glicopirrônio (incluindo seus metabólitos) foi excretado no leite de ratas lactantes e alcançou concentrações no leite até 10 vezes acima do que no sangue destas fêmeas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Ultibro® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao indacaterol ou glicopirrônio, que são princípios ativos de Ultibro® ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Ultibro® não deve ser administrado concomitantemente com produtos contendo outros agonistas beta-adrenérgicos de longa duração ou antagonistas muscarínicos de longa duração, classes de medicamentos que os componentes de Ultibro® pertencem (vide item “6. Interações Medicamentosas”).

Asma

Ultibro® não deve ser utilizado para o tratamento da asma devido à ausência de dados para esta indicação.

Os agonistas beta₂-adrenérgicos de longa duração podem aumentar o risco de eventos adversos graves relacionados à asma, incluindo morte relacionada à asma, quando utilizado para o tratamento da asma.

Não deve ser utilizado para uso agudo

Ultibro® não é indicado para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmo.

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade imediata foram relatadas após a administração de indacaterol ou glicopirrônio, componentes de Ultibro®. Se ocorrerem sinais que sugerem reações alérgicas em particular, angioedema (incluindo dificuldade para respirar ou engolir, inchaço da língua, lábios ou face), urticária ou erupção cutânea, Ultibro® deve ser descontinuado imediatamente e uma terapia alternativa deve ser instituída.

Broncoespasmo Paradoxal

Assim como outras terapias inalatórias, a administração de Ultibro® pode resultar em broncoespasmo paradoxal que pode causar risco à vida. Se o broncoespasmo paradoxal ocorrer, Ultibro® deve ser descontinuado imediatamente e uma terapia alternativa instituída.

Efeitos Anticolinérgicos relacionados ao glicopirrônio

Assim como outros medicamentos anticolinérgicos, Ultibro® deve ser utilizado com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo fechado ou retenção urinária.

Pacientes devem ser avisados sobre os sinais e sintomas do glaucoma de ângulo fechado e devem ser informados sobre interromper a utilização de Ultibro® e contatar seus médicos imediatamente se alguns dos sinais ou sintomas aparecerem.

Pacientes com danos renais graves

Para pacientes com danos renais graves (taxa de filtração glomerular estimada abaixo de 30 mL/min/1,73 m²) incluindo aqueles no estágio final da doença renal que requeiram diálise, Ultibro® deve ser utilizado apenas se o benefício esperado superar os riscos potenciais (vide “3. Características Farmacológicas”). Estes pacientes devem ser monitorados de perto para o potencial de reações adversas ao medicamento.

Efeitos sistêmicos dos beta-agonistas

Embora nenhum efeito clinicamente relevante no sistema cardiovascular tenha sido comumente observado após a administração de Ultibro® nas doses recomendadas, assim como com outros medicamentos contendo agonistas beta₂-adrenérgicos, Ultibro® deve ser utilizado com cautela em pacientes com distúrbios cardiovasculares (doença coronariana arterial, infarto do miocárdio agudo, arritmia cardíaca, hipertensão), em pacientes com distúrbios convulsivos ou tireotóxicose e em pacientes que têm resposta exacerbada aos agonistas beta₂-adrenérgicos.

Assim como outros medicamentos inalatórios beta₂-adrenérgicos, Ultibro® não deve ser utilizado com mais frequência ou em doses maiores que as recomendadas.

Efeitos cardiovasculares dos beta-agonistas

Como outros medicamentos agonistas beta₂-adrenérgicos, Ultibro® pode produzir um efeito cardiovascular clinicamente significativo em alguns pacientes como mensurado pelo aumento da taxa de pulsação, pressão sanguínea e/ou sintomas. Caso esses efeitos ocorram, pode ser necessário que o medicamento seja descontinuado. Adicionalmente, foi relatado que os agonistas beta-adrenérgicos produzem alterações no ECG, como achatamento da onda T, prolongamento do intervalo QT e depressão do segmento ST, embora a significância clínica desses achados seja desconhecida.

Portanto, agonistas beta₂-adrenérgicos de ação prolongada (LABA) ou produtos que contenham LABA como Ultibro® devem ser usados com cautela em pacientes com conhecimento ou suspeita de prolongamento do intervalo QT ou em pacientes tratados com medicamentos que afetam o intervalo QT.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo “torsades de pointes”, que é potencialmente fatal (morte súbita).

Hipocalemia com beta-agonistas

Os agonistas beta₂-adrenérgicos podem produzir hipocalemia significativa em alguns pacientes, o qual tem o potencial de produzir efeitos adversos cardiovasculares. A diminuição do potássio sérico é geralmente transitória, não sendo necessária a suplementação. Em pacientes com DPOC grave, a hipocalemia pode ser potencializada por hipóxia e tratamento concomitante (vide item “6. Interações Medicamentosas”) que podem aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas.

Efeitos clinicamente relevantes de hipocalemia não foram observados nos estudos clínicos de Ultibro® nas doses terapêuticas recomendadas (vide item “3. Características Farmacológicas”).

Hiperglicemia com beta-agonistas

A inalação de altas doses de agonistas beta₂-adrenérgicos pode produzir aumentos na glicose plasmática. Ao iniciar o tratamento com Ultibro®, a glicose plasmática deve ser monitorada de perto em pacientes diabéticos. Durante estudos clínicos de longa duração (ENLIGHTEN e RADIATE), mais pacientes no grupo Ultibro® apresentaram alterações clinicamente notáveis na glicemia plasmática (4,9%) do que os do grupo placebo (2,7%). Ultibro® não foi estudado em pacientes com diabetes mellitus não controlada.

Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo.

Gravidez

Resumo do risco

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas para informar um risco associado ao produto. Do mesmo modo que não existem dados do uso de indacaterol nem glicopirrônio em mulheres grávidas.

Nenhum efeito no embrião ou no feto foi observado em nenhuma dose de Ultibro® durante um estudo de desenvolvimento embrionário-fetal por inalação em ratos. O indacaterol e o glicopirrônio não foram teratogênicos em ratos ou coelhos após administrações subcutâneas e inalatórias respectivamente. Toxicidade reprodutiva foi observada para o indacaterol como um aumento na incidência de variação esquelética após administração em coelhos (vide subitem “Dados de Segurança Pré-clínicos”). O risco potencial para humanos é desconhecido. Portanto, como não há experiência suficiente em mulheres grávidas, Ultibro® deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício esperado para a paciente justificar os riscos potenciais para o feto.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Lactação

Não se sabe se o indacaterol e/ou glicopirrônio passam para o leite materno humano. Não existem dados sobre os efeitos do indacaterol e/ou do glicopirrônio na criança amamentada ou na produção de leite. O indacaterol e o glicopirrônio (incluindo seus metabólitos) foram detectados no leite de ratas lactantes após administração subcutânea e intravenosa. Glicopirrônio alcançou concentrações até 10 vezes maiores no leite do que no sangue da barreira após administração intravenosa. Portanto, o uso de Ultibro® por mulheres que estejam amamentando deve ser considerado apenas se os benefícios esperados para a mulher superarem os riscos potenciais para o bebê.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: o uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Infertilidade

Informações relacionadas ao indacaterol e ao glicopirrônio

Estudos de reprodução e outros dados em animais não indicaram uma preocupação com a fertilidade tanto em machos quanto em fêmeas.

Considerações clínicas

Gestação e parto

Informações relacionadas ao indacaterol

Como outros medicamentos contendo agonistas beta₂-adrenérgicos, indacaterol pode inibir o trabalho de parto devido ao efeito relaxante do músculo liso uterino.

Informações relacionadas ao glicopirrônio

Em mulheres grávidas a serem submetidas à cesariana, as concentrações plasmáticas umbilicais foram baixas, 86 minutos após injeção intramuscular única de 0,006 mg/kg de brometo de glicopirrônio, a concentração plasmática de glicopirrônio no venoso umbilical [0,28 (0,25) ng/mL] e na artéria umbilical [0,18 (0,11) ng/mL] foram baixos (cl clinicamente insignificantes).

Dados de estudos em animais

Indacaterol: Os efeitos adversos em relação à gravidez e ao desenvolvimento embrionário/fetal em coelhos após administração subcutânea, só foram demonstrados com doses superiores a 500 vezes superiores às obtidas após a inalação diária de 150 microgramas em seres humanos (com base na ASC_{0-24h}).

Glicopirrônio: O glicopirrônio não foi teratogênico em ratos ou coelhos após inalação. Estudos de reprodução em ratos e outros dados em animais não indicaram preocupação quanto ao pré e pós-natal. O glicopirrônio e seus metabólitos não atravessaram significativamente a barreira placentária de camundongos, coelhos e cadelas prenhes. Dados publicados sobre glicopirrônio em animais não indicam nenhum problema de toxicidade reprodutiva.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Este medicamento tem pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, a ocorrência de tontura pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver item “9. Reações Adversas”).

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**Interações relacionadas ao uso de Ultibro®**

A administração concomitante de indacaterol e glicopirrônio inalados oralmente no estado de equilíbrio (steady-state) das duas drogas não afetou a farmacocinética (pK) de nenhuma das drogas.

Nenhum estudo de interação fármaco-fármaco específico foi conduzido com Ultibro®. As informações sobre as possíveis interações de Ultibro® foram baseadas no potencial de cada um dos seus dois princípios ativos em monoterapia.

Interações relacionadas ao indacaterol

Investigações in vitro indicaram que o indacaterol teve potencial insignificante para causar interações metabólicas com medicamentos nos níveis de exposição sistêmica alcançados nas práticas clínicas (vide item “3. Características Farmacológicas – Biotransformação / Metabolismo e Eliminação”).

Bloqueadores beta-adrenérgicos

Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem enfraquecer ou antagonizar o efeito dos agonistas beta₂-adrenérgicos. Portanto, Ultibro® não deve ser administrado concomitantemente com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo colírios) a menos que haja razões fortes para seu uso. Quando necessário, os bloqueadores beta-adrenérgicos cardioseletivos devem ser os de preferência, embora devam ser administrados com cautela.

Medicamentos que conhecidamente prolongam o intervalo QTc

Ultibro®, como outros agonistas beta₂-adrenérgicos, deve ser administrado com cautela em pacientes que estão sendo tratados com inibidores de monoamino oxidase, antidepressivos tricíclicos ou medicamentos que sabidamente prolongam o intervalo QT, pois qualquer efeito desses medicamentos no intervalo QT pode ser potencializado. Os medicamentos que prolongam o intervalo QT podem aumentar o risco de arritmia ventricular (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Agentes simpatomiméticos

A administração concomitante de agentes simpatomiméticos (isolados ou como parte de uma terapia combinada) pode potencializar os efeitos adversos do indacaterol (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Hipocalemia

Tratamento concomitante com derivados de metilxantinas, esteroides ou diuréticos depletos de potássio podem potencializar o possível efeito de hipocalemia dos agonistas beta₂-adrenérgicos (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Interação medicamentosa baseada em metabolismo e transportadores

A inibição dos principais mecanismos de clearance do indacaterol, CYP3A4 e P-gp, não tem impacto na segurança das doses terapêuticas de indacaterol. Estudos de interação medicamentosa foram realizados utilizando inibidores potentes e específicos de CYP3A4 e P-gp (por ex., cetoconazol, eritromicina, verapamil e ritonavir). O verapamil foi usado como o inibidor prototípico de P-gp e resultou no aumento de ASC de 1,4 a 2 vezes e aumento de 1,5 vezes na C_{máx}. A coadministração de eritromicina com indacaterol resultou em um aumento na ASC de 1,4 a 1,6 vezes e 1,2 vezes para C_{máx}. A inibição combinada de P-gp e CYP3A4 pelo inibidor duplo muito forte cetoconazol, causou um aumento de 2 e 1,4 vezes na ASC e C_{máx}, respectivamente. O tratamento concomitante com ritonavir, outro inibidor duplo da CYP3A4 e P-gp, resultou em um aumento de 1,6 a 1,8 na ASC enquanto que a C_{máx} não foi afetada. Tomados juntos, os dados sugerem que o clearance sistêmico é influenciado pela modulação das atividades de P-gp e CYP3A4 e que o aumento de 2 vezes na ASC causado pelo potente inibidor duplo cetoconazol, reflete o impacto da inibição máxima combinada. A magnitude do aumento da exposição devido às interações medicamentosas não traz nenhuma preocupação de segurança do tratamento com indacaterol em estudos clínicos de até um ano em doses de 600 mcg.

Interações relacionadas ao glicopirrônio**Anticolinérgicos**

A coadministração de Ultibro® com medicamentos contendo anticolinérgicos inalados não foi estudada, e portanto, assim como para outros medicamentos contendo anticolinérgicos, não é recomendada.

Cimetidina e outros inibidores do transporte de cátions orgânicos

Em um estudo clínico com voluntários saudáveis, a cimetidina, um inibidor do transporte de cátions orgânicos, que se pensa contribuir com a excreção renal do glicopirrônio, aumentou a exposição total (ASC) de glicopirrônio em 22% e diminuiu a depuração renal em 23%. Baseado na magnitude destas alterações, nenhuma interação clinicamente relevante com medicamentos é esperada quando glicopirrônio for coadministrado com cimetidina ou outros inibidores do transporte de cátions orgânicos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Ultibro® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e protegido da umidade.

O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: as cápsulas são amarelas transparentes contendo pó branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**População alvo geral**

A dose recomendada de Ultibro® é a inalação em dose única diária (uma vez ao dia) do conteúdo de uma cápsula de 110 mcg + 50 mcg utilizando o inalador de Ultibro®.

Dose em populações especiais**Comprometimento renal**

Ultibro® pode ser utilizado na dose recomendada em pacientes com comprometimento renal de leve a moderado. Em pacientes com comprometimento renal grave ou no estágio final da doença renal, que requeiram diálise, Ultibro® deve ser utilizado apenas se os benefícios esperados superarem os possíveis riscos (vide itens “5. Advertências e Precauções” e “3. Características Farmacológicas”).

Comprometimento hepático

Ultibro® pode ser utilizado na dose recomendada em pacientes com comprometimento hepático leve a moderado. Não há dados disponíveis para pacientes com comprometimento hepático grave (vide item “3. Características Farmacológicas”).

Pacientes pediátricos (menores de 18 anos)

Ultibro® não deve ser utilizado em pacientes menores de 18 anos de idade.

Pacientes geriátricos (75 anos ou mais)

Ultibro® pode ser utilizado na dose recomendada em pacientes idosos com 75 anos ou mais.

Modo de administração

As cápsulas de Ultibro® devem ser administradas apenas pela via inalatória oral e utilizando somente o inalador de Ultibro®. As cápsulas de Ultibro® não devem ser engolidas (vide “10. Superdose”).

Ultibro® deve ser administrado diariamente no mesmo horário. Se uma dose for esquecida, ela deve ser administrada o mais rápido possível. Os pacientes devem ser instruídos a não tomar mais de uma dose por dia.

As cápsulas de Ultibro® devem ser mantidas sempre no blíster para proteção da umidade e apenas removidas **imediatamente antes do uso.**

Quando prescrever Ultibro® os pacientes devem ser instruídos sobre o uso correto do inalador. Pacientes que não estiverem apresentando melhoras para respirar devem ser questionados se estão engolindo as cápsulas ao invés de estarem inalando.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A apresentação do perfil de segurança de Ultibro® é baseada na experiência com Ultibro® e com os princípios ativos individualmente, em monoterapia.

Resumo do perfil de segurança

A experiência de segurança com Ultibro® contempla a exposição de até 15 meses nas doses terapêuticas recomendadas (110/50 mcg).

O programa de desenvolvimento clínico de fase III de Ultibro® consistiu em 11 estudos e envolveu mais de 10.000 pacientes com diagnóstico clínico de DPOC de moderada a muito grave. Dados de segurança de 9 destes estudos, com duração de tratamento de 4 semanas ou mais, foram obtidos de 4.352 pacientes expostos a Ultibro® 110/50 mcg uma vez ao dia.

O perfil de segurança foi caracterizado pelos sintomas típicos dos anticolinérgicos e beta-adrenérgicos relacionados aos componentes individuais, em monoterapia, da combinação. Outras reações adversas mais comuns relacionadas ao medicamento ($\geq 3\%$ e maior que placebo) foram cefaleia, tosse e nasofaringite.

Na dose recomendada, o perfil de reações adversas de Ultibro® em pacientes com DPOC demonstrou insignificância clínica dos efeitos sistêmicos da estimulação dos beta₂-adrenérgicos. A média das alterações da frequência cardíaca foi inferior a um batimento por minuto. Taquicardia foi pouco frequente e relatada numa frequência menor que o placebo. Não foram detectados prolongamentos relevantes do intervalo QTc em comparação ao placebo. A frequência de intervalos QTc notáveis (ou seja > 450 ms) e relatos de hipocalemia foram similares ao placebo.

Resumo das Reações Adversas ao Medicamento dos Estudos Clínicos

As reações adversas a medicamentos estão listadas de acordo com a classe de sistema-órgão do MedDRA (**Tabela 1**). A frequência de reações adversas a medicamentos foi baseada em um conjunto de 3 estudos fase III, placebo controlados, de 6 e 12 meses de duração. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa está baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$).

Ultibro® demonstrou reações adversas similares às dos componentes individuais em monoterapia. Como Ultibro® contém indacaterol e glicopirrônio, o tipo e a gravidade das reações adversas associadas com cada um dos componentes em monoterapia pode ser esperada na combinação.

Tabela 1 Incidência cumulativa de Kaplan-Meier (%) das reações adversas ao medicamento na semana 52 (Grupo placebo controlado de DPOC)

Reações adversas	indacaterol / glicopirrônio 110/50 mcg uma vez ao dia N=1.106 Taxa (IC de 95%)	Placebo N=748 Taxa (IC de 95%)	Categoria da frequência
Infecções e infestações			
Infecções do trato respiratório superior	16,96 (14,53, 19,74)	19,64 (16,67, 23,06)	Muito Comum
Nasofaringite	9,03 (7,26, 11,20)	8,78 (6,67, 11,37)	Comum
Infecção do trato urinário	2,86 (1,91, 4,29)	1,49 (0,80, 2,75)	Comum
Sinusite	1,8 (1,11, 2,93)	1,54 (0,82, 2,88)	Comum
Rinite	1,86 (1,16, 2,99)	2,98 (1,16, 2,99)	Comum
Distúrbios do sistema imunológico			
Hipersensibilidade	2,06 (1,31, 3,21)	1,90 (1,04, 3,47)	Comum
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais			
Hiperglicemia e diabetes mellitus	1,65 (0,92, 2,95)	2,42 (1,46, 4,00)	Comum
Distúrbios Psiquiátricos			
Insônia	0,81 (0,37, 1,76)	0,98 (0,44, 2,21)	Incomum
Distúrbios do sistema nervoso			
Tontura	1,74 (1,05, 2,88)	0,95 (0,42, 2,14)	Comum

Reações adversas	indacaterol / glicopirrônio 110/50 mcg uma vez ao dia N=1.106 Taxa (IC de 95%)	Placebo N=748 Taxa (IC de 95%)	Categoria da frequência
Cefaleia	3,24 (2,28, 4,60)	2,66 (1,64, 4,29)	Comum
Parestesia	0,09 (0,01, 0,64)	(0)	Rara
Distúrbios visuais			
Glaucoma*	0,19 (0,05, 0,75)	(0)	Incomum
Distúrbios cardíacos			
Doença cardíaca isquêmica	0,67 (0,32, 1,41)	0,78 (0,29, 2,12)	Incomum
Fibrilação atrial	0,8 (0,33, 1,95)	0,24 (0,03, 1,68)	Incomum
Taquicardia	0,39 (0,15, 1,04)	0,7 (0,29, 1,66)	Incomum
Palpitações	0,73 (0,34, 1,56)	1,38 (0,68, 2,80)	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			
Tosse	6,84 (5,38, 8,68)	5,94 (4,30, 8,17)	Comum
Dor orofaríngea, incluindo irritação da garganta	2,95 (2,05, 4,23)	2,71 (1,70, 4,29)	Comum
Epistaxe	0,28 (0,09, 0,85)	0,24 (0,03, 1,68)	Incomum
Broncoespasmo paradoxal	0,18 (0,05, 0,73)	0,51 (0,16, 1,64)	Incomum
Distúrbios gastrointestinais			
Dispepsia	2,29 (1,49, 3,51)	2,25 (1,32, 3,81)	Comum
Cáries dentais	1,39 (0,79, 2,44)	0,97 (0,43, 2,19)	Comum
Boca seca	0,64 (0,31, 1,34)	0,45 (0,14, 1,39)	Incomum
Gastroenterite	0,28 (0,06, 1,18)	0,97 (0,43, 2,18)	Incomum
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos			
Prurido/Erupção cutânea	0,56 (0,25, 1,25)	0,91 (0,37, 2,24)	Incomum
Distúrbios do tecido musculoesquelético e conectivo			
Dor musculoesquelética	0,92 (0,47, 1,81)	1,3 (0,60, 2,78)	Incomum
Espasmo muscular	0,85 (0,41, 1,73)	0,44 (0,14, 1,37)	Incomum
Dor nas extremidades	0,74 (0,37, 1,47)	0,14 (0,02, 0,98)	Incomum
Mialgia	0,57 (0,25, 1,26)	0,53 (0,17, 1,70)	Incomum
Distúrbios renais e urinários			
Obstrução da bexiga e retenção urinária	1,03 (0,52, 2,03)	(0)	Comum
Distúrbios gerais e condição do local de administração			
Pirexia (febre)*	1,96 (1,26, 3,05)	1,47 (0,79, 2,72)	Comum
Dor no peito	1,85 (1,13, 3,02)	1,5 (0,77, 2,72)	Comum

Reações adversas	indacaterol / glicopirrônio 110/50 mcg uma vez ao dia N=1.106 Taxa (IC de 95%)	Placebo N=748 Taxa (IC de 95%)	Categoria da frequência
		2,92)	
Edema periférico	0,65 (0,28, 1,48)	1,09 (0,51, 2,33)	Incomum
Fadiga	0,83 (0,41, 1,68)	0,54 (0,20, 1,43)	Incomum
Dos 1.106 pacientes de Ultibro®, 946 (86%) foram expostos durante pelo menos 26 semanas, e 447 (40%) foram expostos durante pelo menos 52 semanas. Dos 748 pacientes tratados com placebo, 588 (79%) foram expostos durante pelo menos 26 semanas, e 339 (45%) foram expostos durante pelo menos 52 semanas. *reação adversa, observada com a combinação Ultibro®, mas não com os componentes em monoterapia.			

Reações adversas de relatos espontâneos e casos na literatura (Frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas foram relatadas com Ultibro® na experiência pós-comercialização. Devido ao fato destas reações terem sido relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança a sua frequência que é, portanto, classificada como desconhecida. As reações adversas estão listadas de acordo com as classes de sistema-órgão do MedDRA. Dentro de cada classe de sistema-órgão, as RAMs são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 Reações adversas a partir de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)

Distúrbios do sistema imunológico
Angioedema
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais
Disfonia

Descrição das reações adversas selecionadas

O evento adverso anticolinérgico mais comum foi boca seca (0,64% versus 0,45% para placebo); no entanto, este evento adverso foi reportado em uma frequência menor com Ultibro® do que com o glicopirrônio em monoterapia. Suspeita-se que a maioria dos relatos de boca seca está relacionada ao medicamento e são de gravidade leve, sendo que nenhum foi grave. Tosse foi comum, mas geralmente de intensidade leve.

Alguns eventos adversos graves, incluindo hipersensibilidade e doença cardíaca isquêmica foram reportados como uma reação adversa ao indacaterol administrado em monoterapia. As frequências reportadas para Ultibro® em hipersensibilidade e doença cardíaca isquêmica foram 2,06% versus 1,9% para placebo e 0,67% versus 0,78% para placebo, respectivamente.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Informações relacionadas ao Ultibro®

Em um estudo de dose única em voluntários saudáveis, uma dose 4 vezes maior que a dose terapêutica de Ultibro® (quatro doses de 110/50 mcg com um intervalo de uma hora entre as doses) foi bem tolerada sem efeitos relevantes na frequência cardíaca, intervalo QTc, potássio sérico ou glicose sanguínea.

Em pacientes com DPOC, doses de até 600/100 mcg de Ultibro® foram inaladas durante duas semanas e não houve efeitos relevantes na frequência cardíaca, intervalo QTc, potássio sérico ou glicose sanguínea. Houve um aumento de extra-sístoles ventriculares 14 dias após a administração de Ultibro® 300/100 e 600/100 mcg, no entanto a baixa prevalência e o pequeno número de pacientes (N=49 e N=51 para 600/100 mcg e 300/100 mcg de Ultibro®, respectivamente) impossibilitou uma análise precisa. Em um total de quatro pacientes, taquicardia ventricular não sustentada foi registrada com o episódio mais longo apresentando 9 batimentos (4 segundos).

Uma overdose pode levar a efeitos exagerados típicos de estimulantes beta₂-adrenérgicos, por ex.: taquicardia, tremor, palpitações, cefaleia, náusea, vômitos, tontura, arritmias ventriculares, acidose metabólica, hipocalcemia e hiperglicemia ou pode induzir efeitos anticolinérgicos, por ex.: aumento da pressão intraocular (causando dor, distúrbios visuais ou olhos vermelhos), obstipação ou dificuldades para urinar. Tratamento de suporte ou sintomático é indicado. Em casos graves, os pacientes devem ser hospitalizados. O uso de betabloqueadores cardiosseletivos pode ser considerado para

tratar os efeitos beta₂-adrenérgicos, no entanto, apenas sob supervisão de um médico e com extrema cautela uma vez que o uso de bloqueadores beta-adrenérgicos pode provocar broncoespasmo.

Informações relacionadas ao indacaterol

Em pacientes com DPOC, doses únicas de 3.000 mcg foram associadas com o aumento moderado da pulsação, aumento da pressão sanguínea sistólica e do intervalo QTc.

Informações relacionadas ao glicopirrônio

Em pacientes com DPOC, a administração por inalação oral de glicopirrônio em doses totais de 100 e 200 mcg, uma vez ao dia, durante 28 dias foi bem tolerada.

Intoxicação aguda pela ingestão oral inadvertida das cápsulas de glicopirrônio é improvável devido à baixa biodisponibilidade oral (cerca de 5%).

Os picos dos níveis plasmáticos e a exposição sistêmica total após a administração intravenosa de 150 mcg de brometo de glicopirrônio (equivalente a 120 mcg de glicopirrônio) em voluntários saudáveis foram respectivamente em torno de 50 vezes e 6 vezes maior que o pico e que a exposição sistêmica total alcançados no estado de equilíbrio com a dose recomendada (50 mcg uma vez ao dia) de glicopirrônio e foram bem toleradas.

Se o paciente inalou uma dose excessiva de Ultibro® ou se alguém acidentalmente inalou este medicamento, o seguinte pode ocorrer:

- Sinais e sintomas anticolinérgicos relacionados ao componente glicopirrônio, tais como náusea, vômitos, vertigem, tontura e visão embaçada.
- Eventos adversos relacionados ao componente indacaterol, tais como batimentos cardíacos irregulares ou acelerados, respiração rápida, confusão, cansaço (sinais de acidose metabólica), fraqueza muscular, espasmo muscular, batimentos cardíacos irregulares (baixos níveis de potássio no sangue), tremores, dores de cabeça, náuseas, vômitos, tontura ou níveis elevados de açúcar no sangue.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.0068.1123

Produzido por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça ou Siegfried Barbera S.L., Barberà del Vallès, Espanha (vide cartucho).

Importado e Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30 - Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



CDS 23.06.20

2020-PSB/GLC-1126-s

VPS12

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/07/2016	2123483/16-3	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2013	0824892/13-3	MEDICAMENTO NOVO – Registro de Nova Associação no País	28/03/2016	NA	VP1	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 12 + 1 INAL
							NA	VPS1	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 30 + 1 INAL
05/08/2016	2155344/16-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2016	2155344/16-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/08/2016	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP2	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 12 + 1 INAL
							- Características farmacológicas - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS2	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 30 + 1 INAL
13/06/2018	0473215184	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/06/2018	0473215184	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/06/2018	- Para Que Este Medicamento é Indicado? - Como Este Medicamento Funciona? - Dizeres Legais	VP3	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 12 + 1 INAL
							- Reações adversas - Dizeres Legais	VPS3	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 30 + 1 INAL
31/10/2018	1047008185	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2016	2188871/16-0	10278 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de Bula	16/10/2018	NA	VP3	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 12 + 1 INAL
							- Resultados de eficácia	VPS4	

Ultibro® (maleato de indacaterol + brometo de glicopirrônio) / Cápsula com pó para inalação / 110 mcg + 50 mcg

									110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 30 + 1 INAL
14/05/2019	0435096191	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2019	0435096191	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2019	- Como devo usar este medicamento?	VP4	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 12 + 1 INAL
							- Características farmacológicas - Advertencias e precauções - Reações Adversas	VPS5	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 30 + 1 INAL
07/10/2019	2363243197	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/10/2019	2363243197	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/10/2019	- Como devo usar este medicamento?	VP3	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 12 + 1 INAL
							- Características farmacológicas - Advertencias e precauções - Reações Adversas	VPS4	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 30 + 1 INAL
08/11/2019	3071829195	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/10/2019	2444629197	11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	11/10/2019	- Dizeres Legais	VP4	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 12 + 1 INAL
							- Reações Adversas - Dizeres Legais	VPS5	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 30 + 1 INAL
07/05/2020	1424239207	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2019	2509183192	11092 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova apresentação	03/02/2020	- Apresentações - Como devo usar este medicamento?	VP5	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 12 + 1 INAL
							- Apresentações - Características farmacológicas - Advertencias e precauções	VPS6	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 30 + 1 INAL
19/06/2020	1952655/20-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/05/2020	1610583/20-4	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	20/05/2020	- Dizeres Legais	VP6	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 12 + 1 INAL
							- Dizeres Legais	VPS7	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 30 + 1 INAL

Ultibro® (maleato de indacaterol + brometo de glicopirrônio) / Cápsula com pó para inalação / 110 mcg + 50 mcg

22/07/2020	2392275203	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/07/2020	2392275203	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/07/2020	- NA	VP6	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 12 + 1 INAL
							- Características farmacológicas - Advertências e Precauções	VPS7	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 30 + 1 INAL Site Stein
							- NA	VP7	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 10 + 1 INAL
							- Características farmacológicas - Advertências e Precauções	VPS8	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 30 + 1 INAL Site Barbera
23/04/2021	1560765218	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/04/2021	1560765218	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/04/2021	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP7	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 12 + 1 INAL
							- Advertências e precauções - Reações adversas	VPS8	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 30 + 1 INAL Site Stein
							- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP8	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 10 + 1 INAL
							- Advertências e precauções - Reações adversas	VPS9	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 30 + 1 INAL Site Barbera
28/07/2021	2943237/21-3	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/07/2021	2551745217	RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	01/07/2021	- Dizeres Legais	VP9	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 10 + 1 INAL
							- Dizeres Legais	VPS10	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 30 + 1 INAL Site Barbera
23/08/2024	1161840/24-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de	23/08/2024	1161840/24-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	23/08/2024	- O Que Devo Saber Antes De Usar Este Medicamento? - Dizeres Legais - Correções editoriais	VP10	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 10 + 1 INAL

Ultibro® (maleato de indacaterol + brometo de glicopirrônio) / Cápsula com pó para inalação / 110 mcg + 50 mcg

		Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		- Advertências e Precauções - Dizeres Legais - Correções editoriais	VPS11	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 30 + 1 INAL Site Barbera
17/09/2025	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/09/2025	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/09/2025	- O Que Devo Saber Antes De Usar Este Medicamento?	VP11	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 10 + 1 INAL
							- Advertências e Precauções	VPS12	110 MCG + 50 MCG CAP DURA PÓ INAL OR CT BL AL AL X 30 + 1 INAL Site Barbera