

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för patienter som inte får tillräcklig effekt av långverkande antikolinergika eller långverkande beta-2-agonister som monoterapi.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ultibro Breezhaler 85 mikrogram/43 mikrogram, inhalationspulver, hårda kapslar

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 143 mikrogram indakaterolmaleat motsvarande 110 mikrogram indakaterol och 63 mikrogram glykopyrroniumbromid motsvarande 50 mikrogram glykopyrronium (indakaterol./glykopyrronium.).

Varje avgiven dos (den dos som lämnar inhalatorns munstycke) innehåller 110 mikrogram indakaterolmaleat motsvarande 85 mikrogram indakaterol och 54 mikrogram glykopyrroniumbromid motsvarande 43 mikrogram glykopyrronium.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje kapsel innehåller 23,5 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, hård kapsel (inhalationspulver).

Kapslar med transparent, gul överdel och naturell, transparent underdel innehållande ett vitt till nästan vitt pulver, med produktkoden "IGP110.50" tryckt med blått under två blå streck på underdelen och företagets

logotyp () tryckt med svart på överdelen.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ultibro Breezhaler är indicerat som bronkvidgande underhållsbehandling för att lindra symtom hos vuxna patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos är inhalation av innehållet i en kapsel en gång dagligen med Ultibro Breezhaler inhalator.

Ultibro Breezhaler bör administreras vid samma tidpunkt varje dag. Om en dos glöms bort, ska nästa dos tas så snart som möjligt. Patienterna ska informeras om att inte ta mer än en dos dagligen.

Särskilda populationer

Äldre population

Äldre patienter (75 år och äldre) kan använda rekommenderad dos av Ultibro Breezhaler.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning kan använda rekommenderad dos av Ultibro Breezhaler. Patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning eller terminal, dialyskrävande njursvikt ska endast använda det om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning kan använda rekommenderad dos av Ultibro Breezhaler. Data saknas för Ultibro Breezhaler avseende patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och därför ska försiktighet iaktas för dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Ultibro Breezhaler för en pediatrisk population (under 18 år) vid indikationen KOL. Säkerhet och effekt för Ultibro Breezhaler för barn har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Endast för inhalation. Kapslarna får inte sväljas.

Kapslarna får endast administreras med Ultibro Breezhaler inhalator (se avsnitt 6.6). Använd den inhalator som medföljer varje ny förpackning.

Patienterna ska informeras om hur läkemedlet administreras korrekt. Patienter som inte upplever att andningen förbättras bör tillfrågas om de sväljer läkemedlet i stället för att inhalera det.

Anvisningar om användning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Ultibro Breezhaler ska inte administreras samtidigt med läkemedel som innehåller andra långverkande beta-agonister eller långverkande antikolinergika, vilka är de farmakoterapeutiska komponenterna som ingår i Ultibro Breezhaler (se avsnitt 4.5).

Astma

Ultibro Breezhaler ska inte användas för behandling av astma eftersom data saknas för denna indikation.

Långverkande beta₂-agonister kan, i samband med astmabehandling, öka risken för allvarliga astmarelaterade biverkningar inklusive astmarelaterade dödsfall.

Ej för akut användning

Ultibro Breezhaler är inte indicerat för behandling av akuta episoder av bronkospasm.

Överkänslighet

Akuta överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter administrering av indakaterol eller glykopyrronium, vilka är de aktiva substanserna i Ultibro Breezhaler. Om tecken som tyder på allergiska reaktioner uppkommer, i synnerhet angioödem (svårigheter att andas eller svälja, svullnad av tunga, läppar och ansikte), urtikaria eller hudutslag, ska behandlingen avbrytas omedelbart och alternativ behandling sättas in.

Paradoxal bronkospasm

Administrering av Ultibro Breezhaler kan leda till paradoxal bronkospasm, som kan vara livshotande. Om detta händer, ska behandlingen omedelbart sättas ut och alternativ behandling sättas in.

Antikolinerga effekter associerade med glykopyrronium

Trångvinkelglaukom

Data saknas för patienter med trångvinkelglaukom. Ultibro Breezhaler ska därför användas med försiktighet hos dessa patienter.

Patienterna ska informeras om tecken och symtom på trångvinkelglaukom samt instrueras att sluta använda Ultibro Breezhaler vid något av dessa tecken eller symtom.

Urinretention

Data saknas för patienter med urinretention. Ultibro Breezhaler ska därför användas med försiktighet hos dessa patienter.

Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild eller måttlig njurfunktionsnedsättning sågs en måttlig genomsnittlig ökning av den totala systemiska exponeringen (AUC_{last}) för glykopyrronium på upp till 1,4 gånger och hos patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning eller terminal njursvikt på upp till 2,2 gånger. Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (skattad glomerulär filtrationshastighet under 30 ml/min/1,73 m²), inklusive patienter med terminal, dialyskrävande njursvikt, ska endast använda Ultibro Breezhaler om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken (se avsnitt 5.2). Dessa patienter ska följas noga med avseende på potentiella biverkningar.

Kardiovaskulära effekter

Ultibro Breezhaler användas med försiktighet hos patienter med hjärtkärlsjukdom (kranskärlssjukdom, akut myokardinfarkt, hjärtarytmier, hypertoni).

Beta₂-agonister kan orsaka kliniskt signifikanta kardiovaskulära effekter hos vissa patienter såsom ökad puls, förhöjt blodtryck och/eller symtom. Om sådana effekter uppträder med detta läkemedel kan det vara nödvändigt att avbryta behandlingen. Dessutom har beta-agonister rapporterats orsaka elektrokardiografiska (EKG) förändringar, såsom avflackning av T-vågen, förlängning av QT-intervallet och sänkning av ST-segmentet. Den kliniska betydelsen av dessa observationer är emellertid okänd. Därför bör långverkande beta₂-agonister (LABA) eller LABA-innehållande kombinationsprodukter såsom Ultibro Breezhaler användas med försiktighet hos patienter med känd eller misstänkt förlängning av QT-intervallet eller hos de som behandlas med läkemedel som påverkar QT-intervallet.

Patienter med instabil ischemisk hjärtsjukdom, vänsterkammarsvikt, tidigare hjärtinfarkt, arytmier (förutom kroniskt stabilt förmaksflimmer), anamnes på långt QT-syndrom eller de vars QTc (Fridericia-metoden) var förlängt (>450 ms) exkluderades från kliniska prövningar, varför det inte finns någon erfarenhet från dessa patientgrupper. Ultibro Breezhaler ska användas med försiktighet hos dessa patientgrupper.

Hypokalemi

Hos vissa patienter kan beta₂-agonister orsaka signifikant hypokalemi som kan ha ogynnsamma effekter på hjärtkärlsystemet. Sänkningen av serumkalium är vanligen övergående och kräver inte substitution. Hos patienter med svår KOL kan hypokalemi förstärkas av hypoxi och annan samtidig behandling, vilket kan leda till ökad benägenhet för hjärtarytmier (se avsnitt 4.5).

Inga fall av kliniskt relevant hypokalemi har observerats i kliniska studier av Ultibro Breezhaler vid rekommenderad terapeutisk dos (se avsnitt 5.1).

Hyperglykemi

Inhalation av höga doser beta₂-agonister kan höja glukoshalten i plasma. När diabetespatienter påbörjar behandling med Ultibro Breezhaler bör plasmaglukos kontrolleras noggrant.

I kliniska långtidsstudier fick fler patienter kliniskt betydande förändringar i blodglukos (4,9 %) vid behandling med rekommenderad dos av Ultibro Breezhaler än vid behandling med placebo (2,7 %). Ultibro Breezhaler har inte undersökts hos patienter med diabetes mellitus som inte är välkontrollerad, varför försiktighet och lämplig uppföljning rekommenderas för sådana patienter.

Generella rubbningar

Ultibro Breezhaler ska användas med försiktighet hos patienter med krampsjukdomar eller tyreotoxikos och hos patienter som svarar ovanligt kraftigt på beta₂-agonister.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av oralt inhalerat indakaterol och glykopyrronium, vid steady state för båda aktiva substanserna, påverkade inte farmakokinetiken för någon av de aktiva substanserna.

Inga specifika interaktionsstudier har genomförts med Ultibro Breezhaler. Informationen om interaktioner bygger på risken för var och en av de två aktiva substanserna.

Samtidig användning som inte rekommenderas

Beta-adrenerga blockerare

Beta-adrenerga blockerare kan försvaga eller motverka effekten av beta₂-agonister. Därför bör Ultibro Breezhaler inte ges tillsammans med beta-adrenerga blockerare (inklusive ögondroppar) om inte tvingande skäl föreligger. Om sådan behandling är nödvändig ska hjärtselektiva beta-adrenerga blockerare väljas i första hand och administreras med försiktighet.

Antikolinergika

Samtidig administrering av Ultibro Breezhaler med andra antikolinerga läkemedel har inte studerats och rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

Sympatomimetika

Samtidig administrering av andra sympatomimetika (ensamma eller som del i kombinationsterapi) kan förstärka biverkningarna av indakaterol (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning som kräver försiktighet

Behandling som kan medföra hypokalemi

Behandling med metylxantinderivat, steroider eller icke-kaliumsparande diuretika kan medföra hypokalemi. Samtidig behandling kan således förstärka beta₂-agonisters möjliga hypokalemiska effekter och ska därför ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning som kräver särskild hänsyn

Metabola och transportörrelaterade interaktioner

Hämning av de mekanismer som framförallt bidrar till clearance av indakaterol, CYP3A4 och P-glykoprotein (P-gp), ökar den systemiska exponeringen för indakaterol med upp till två gånger. Mot bakgrund av den erfarenhet av indakaterol som erhållits i kliniska studier, med den dubbla högsta rekommenderade indakateroldosen i upp till ett år, väcker storleken på den interaktionsorsakade exponeringsökningen inte några farhågor vad beträffar säkerheten.

Cimetidin eller andra hämmare av organisk katjontransport

Cimetidin, en hämmare av organisk katjontransport som anses bidra till den renala utsöndringen av glykopyrronium, ökade den totala exponeringen (AUC) för glykopyrronium med 22 % och minskade njurclearance med 23 % i en klinisk studie på friska frivilliga. Baserat på omfattningen av dessa förändringar förväntas ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion vid samtidig administrering av glykopyrronium och cimetidin eller andra hämmare av organisk katjontransport.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Ultibro Breezhaler saknas. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer (se avsnitt 5.3).

Indakaterol kan hämma värkarbetet på grund av en relaxerande effekt på glatt muskulatur i livmodern. Ultibro Breezhaler ska därför endast användas under graviditet om den förväntade nyttan för patienten överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om indakaterol, glykopyrronium eller deras metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakokinetiska/toxikologiska data har visat att indakaterol, glykopyrronium och deras metaboliter utsöndras i mjölk hos digivande råttor. Användning av Ultibro Breezhaler hos ammande kvinnor bör endast övervägas om den förväntade nyttan för kvinnan överväger den eventuella risken för spädbarnet (se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Reproduktionsstudier och andra data från djur tyder inte på någon påverkan på fertiliteten hos vare sig män eller kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Detta läkemedel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Förekomst av yrsel kan dock påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Säkerhetsprofilen bygger på erfarenhet av Ultibro Breezhaler och de enskilda aktiva substanserna.

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Erfarenheten av säkerheten består av exponering för Ultibro Breezhaler under upp till 15 månader vid rekommenderad terapeutisk dos.

Ultibro Breezhaler visade likartade biverkningar som de enskilda komponenterna. Eftersom det innehåller indakaterol och glykopyrronium, kan biverkningar av samma typ och svårighetsgrad som associeras med var och en av dessa komponenter förväntas för kombinationen.

Säkerhetsprofilen karakteriseras av typiska antikolinerga och beta-adrenerga symtom relaterade till de enskilda komponenterna i kombinationen. Andra mycket vanliga biverkningar relaterade till läkemedlet (hos minst 3 % av patienterna på Ultibro Breezhaler och även i högre grad än för placebo) var hosta, nasofaryngit och huvudvärk.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar som har setts i kliniska studier och efter försäljningsgodkännande anges enligt MedDRAs organsystemklass (tabell 1). Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med den oftast förekommande biverkningen först. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom bygger frekvenskategorin för varje biverkning på följande konvention: mycket vanliga (>1/10), vanliga (>1/100, <1/10), mindre vanliga (>1/1 000, <1/100), sällsynta (>1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar

Biverkningar	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer	
Övre luftvägsinfektion	Mycket vanliga
Nasofaryngit	Vanliga
Urinvägsinfektion	Vanliga
Sinuit	Vanliga
Rinit	Vanliga
Immunsystemet	
Överkänslighet	Vanliga
Angioödem ²	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	
Hyperglykemi och diabetes mellitus	Vanliga
Psykiska störningar	
Insomni	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	
Yrsel	Vanliga
Huvudvärk	Vanliga
Parestesi	Sällsynta
Ögon	
Glaukom ¹	Mindre vanliga
Hjärtat	
Ischemisk hjärtsjukdom	Mindre vanliga
Förmaksflimmer	Mindre vanliga
Takykardi	Mindre vanliga
Hjärtklappning	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Hosta	Vanliga
Orofaryngeal smärta inklusive halsirritation	Vanliga
Paradoxal bronkospasm	Mindre vanliga
Dysfoni ²	Mindre vanliga
Näsblod	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	
Dyspepsi	Vanliga
Karies	Vanliga
Gastroenterit	Mindre vanliga
Muntorrhet	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	
Klåda/hudutslag	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Muskuloskeletal smärta	Mindre vanliga
Muskelspasm	Mindre vanliga
Myalgi	Mindre vanliga
Smärta i extremitet	Mindre vanliga

Njurar och urinvägar

Blåsobstruktion och urinretention Vanliga

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Pyrexia¹ Vanliga

Bröstsmärta Vanliga

Perifert ödem Mindre vanliga

Trötthet² Mindre vanliga

¹ Biverkningar observerade med Ultibro Breezhaler men inte med de enskilda komponenterna.

² Rapporter som mottagits efter försäljningsgodkännande; frekvensen är dock beräknad utifrån data i kliniska studier.

Beskrivning av vissa biverkningar

Hosta var vanligt, men i de flesta fall av lindrig karaktär.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Det finns ingen information avseende kliniskt relevant överdosering med Ultibro Breezhaler.

En överdos av indakaterol kan leda till uttalade effekter typiska för β_2 -adrenerga stimulantia, dvs. takykardi, tremor, hjärklappning, huvudvärk, illamående, kräkning, dåsigheit, kammararytmier, metabol acidos, hypokalemi och hyperglykemi eller kan inducera antikolinerga effekter såsom ökat intraokulärt tryck (som orsakar smärta, synrubbningar eller rodnad i ögat), förstoppning eller svårigheter att tömma urinblåsan. Understödjande och symtomatisk behandling är indicerad. I allvarliga fall bör patienten läggas in på sjukhus. Användning av hjärtselektiva betablockerare kan övervägas för att behandla β_2 -adrenerga effekter, men endast under överinseende av läkare och med yttersta försiktighet eftersom betablockerare kan framkalla bronkospasm.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika i kombination med antikolinergika, ATC-kod: R03AL04

Verkningsmekanism

Ultibro Breezhaler

När indakaterol och glykopyrronium administreras tillsammans i Ultibro Breezhaler, ger de en additiv effekt på grund av deras olika verkningsmekanismer, som är riktade mot olika receptorer och vägar för att uppnå relaxation av glattmuskulatur. På grund av skillnaden i täthet av β_2 -adrenoreceptorer och M3-receptorer i centrala kontra perifera luftvägar, bör β_2 -agonister ha större relaxerande effekt i perifera luftvägar medan en antikolinerg substans kan ha större effekt i centrala luftvägar. En kombination av en β_2 -agonist och en muskarin antagonist kan därför vara gynnsam för att uppnå bronkvidgning i både perifera och centrala luftvägar i lungan.

Indakaterol

Indakaterol är en långverkande β_2 -agonist som administreras en gång dagligen. β_2 -agonisters farmakologiska effekter, inklusive indakaterol, kan åtminstone delvis hänföras till stimulering av intracellulärt adenylycyklas, det enzym som katalyserar omvandlingen av adenosintrifosfat (ATP) till cykliskt 3'-5'-adenosinmonofosfat (cykliskt AMP). Höjda nivåer av cykliskt AMP leder till relaxation av bronkernas glatta muskulatur. Studier *in vitro* har påvisat en flerfaldigt högre agonistisk aktivitet av indakaterol för β_2 -receptorer än för β_1 och β_3 -receptorer.

Inhalerat indakaterol verkar lokalt i lungan som bronkvidgare. Indakaterol är en partiell agonist med nanomolär potens på humana β_2 -receptorer.

Även om β_2 -receptorer är de dominerande adrenerga receptorerna i bronkernas glatta muskulatur och β_1 -receptorer är de dominerande receptorerna i människans hjärta, finns även β_2 -receptorer i hjärtat där de utgör 10-50 % av det samlade antalet adrenerga receptorer. På grund av deras förekomst i hjärtat kan man inte utesluta att även mycket selektiva β_2 -agonister kan påverka hjärtat.

Glykopyrronium

Glykopyrronium en långverkande muskarinreceptorantagonist (antikolinergikum) för inhalation och bronkvidgande underhållsbehandling av KOL, vilken administreras en gång dagligen. Parasympatiska nerver är den huvudsakliga neurala reaktionsvägen för bronkkonstriktion i luftvägarna och kolinerg tonus är den viktigaste reversibla komponenten i luftvägsobstruktion vid KOL. Glykopyrronium verkar genom att blockera acetylkolins bronsammandragande effekt på luftvägarnas glatta muskelceller, vilket därmed vidgar luftvägarna.

Glykopyrroniumbromid är en antagonist med hög affinitet till muskarinreceptorer. I studier med radioligandbindning påvisades en mer än 4 gånger högre selektivitet för humana M3-receptorer än för humana M2-receptorer.

Farmakodynamiska effekter

Kombinationen av indakaterol och glykopyrronium i Ultibro Breezhaler har en snabbt insättande effekt inom 5 minuter från dosering. Effekten kvarstår under hela doseringsintervallet på 24 timmar.

Efter 26 veckors behandling var den genomsnittliga bronkvidgande effekten 320 ml beräknad på basis av seriella FEV₁-mätningar under 24 timmar. Ultibro Breezhaler hade signifikant större effekt än indakaterol, glykopyrronium eller tiotropium i monoterapi (skillnad 110 ml för varje jämförelse).

Det finns inga tecken på att effekten av Ultibro Breezhaler avtar över tid (takyfylaxi) vid jämförelser med placebo eller de enskilda komponenterna i monoterapi.

Effekter på hjärtfrekvens

Effekter på hjärtfrekvens hos friska frivilliga undersöktes efter en engångsdos som var 4 gånger högre än den rekommenderade terapeutiska dosen av Ultibro Breezhaler, administrerad i fyra dossteg, vart och ett med en timmes mellanrum, och jämfördes med effekten av placebo, indakaterol, glykopyrronium och salmeterol.

Den största tidsmatchade ökningen av hjärtfrekvensen jämfört med placebo var +5,69 slag/minut (90 % CI, [2,71, 8,66]) och den största minskningen var -2,51 slag/minut (90 % CI [-5,48, 0,47]). Effekten på hjärtfrekvensen över tid visade totalt sett inte någon konsekvent farmakodynamisk effekt av Ultibro Breezhaler.

Hjärtfrekvensen hos KOL-patienter vid supratherapeutiska dosnivåer undersöktes. Ultibro Breezhaler hade inga relevanta effekter på genomsnittlig hjärtfrekvens under 24 timmar eller på hjärtfrekvensen utvärderad efter 30 minuter, 4 timmar och 24 timmar.

QT-intervall

En full QT-studie (TQT) på friska frivilliga med höga doser inhalerat indakaterol (upp till två gånger den maximala rekommenderade terapeutiska dosen) visade ingen kliniskt relevant effekt på QT-intervallet. Inte heller för glykopyrronium observerades någon QT-förlängning i en TQT-studie efter en inhalerad dos på 8 gånger den rekommenderade terapeutiska dosen.

Effekterna av Ultibro Breezhaler på QTc-intervallet undersöktes hos friska frivilliga efter inhalation av Ultibro Breezhaler upp till 4 gånger den rekommenderade terapeutiska dosen i fyra dossteg, vart och ett med en timmes mellanrum. Den största tidsmatchade skillnaden mot placebo var 4,62 ms (90 % CI, 0,40, 8,85 ms), den största tidsmatchade minskningen var -2,71 ms (90 % CI -6,97, 1,54 ms) vilket visar att Ultibro Breezhaler inte hade någon relevant effekt på QT-intervallet, vilket var förväntat med tanke på komponenternas egenskaper.

Supratherapeutiska doser på mellan 116 mikrogram/86 mikrogram och 464 mikrogram/86 mikrogram av Ultibro Breezhaler, administrerat till KOL-patienter, visade att en högre andel patienter hade QTcF-ökningar på mellan 30 ms och 60 ms från baslinjen (intervall 16,0 %-21,6 % mot 1,9 % för placebo). Inga QTcF-ökningar >60 ms från baslinjen sågs. Den högsta dosen på 464 mikrogram/86 mikrogram av Ultibro Breezhaler gav också ett absolut QTcF-värde >450 ms hos en högre andel patienter (12,2 % mot 5,7 % för placebo).

Serumkalium och blodglukos

Efter administrering av 4 gånger den rekommenderade terapeutiska dosen Ultibro Breezhaler till friska frivilliga, var effekten på serumkalium mycket liten (maximal skillnad 0,14 mmol/l jämfört med placebo). Den maximala effekten på blodglukos var 0,67 mmol/l.

Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska fas III-programmet för Ultibro Breezhaler omfattade sex studier som inkluderade över 8 000 patienter: 1) en 26-veckorsstudie med placebo och aktiva kontroller (indakaterol en gång dagligen, glykopyrronium en gång dagligen, öppet tiotropium en gång dagligen), 2) en 26-veckors kontrollerad studie (flutikason/salmeterol två gånger dagligen), 3) en 64-veckors kontrollerad studie (glykopyrronium en gång dagligen, öppet tiotropium en gång dagligen), 4) en 52-veckors placebokontrollerad studie, 5) en 3-veckors ansträngningstoleransstudie med placebo och aktiva kontroller (tiotropium en gång dagligen) och 6) en 52-veckorsstudie med aktiv kontroll (flutikason/salmeterol två gånger dagligen).

I fyra av dessa studier inkluderades patienter med måttlig till svår KOL. I 64-veckorsstudien inkluderades patienter som hade svår till mycket svår KOL och en anamnes på ≥ 1 måttlig eller svår KOL-exacerbation det senaste året. I 52-veckorsstudien med aktiv kontroll inkluderades patienter som hade måttlig till mycket svår KOL och en anamnes på ≥ 1 måttlig eller svår KOL-exacerbation det senaste året.

Effekter på lungfunktionen

Ultibro Breezhaler gav en kliniskt betydelsefull förbättring av lungfunktionen (mätt som forcerad expiratorisk volym under en sekund, FEV₁) i ett antal kliniska studier. I fas III-studier observerades en bronkvidgande effekt inom 5 minuter efter den första dosen, vilken kvarstod under doseringsintervallet på 24 timmar från den första dosen. Den bronkvidgande effekten försvagades inte över tid.

Effektens storlek berodde på graden av reversibilitet av obstruktiviteten vid baslinjen (testad genom administration av en luftrörsvidgande kortverkande muskarinantagonist och en bronkdilaterande kortverkande beta₂-agonist): patienter med den lägre graden av reversibilitet vid baslinjen (<5 %) uppvisade generellt en lägre bronkdilaterande respons än patienter med högre grad av reversibilitet vid baslinjen (≥ 5 %). Vid vecka 26 (primärt effektmått), ökade Ultibro Breezhaler dalvärdet av FEV₁ med 80 ml hos patienter med den lägre graden av reversibilitet (<5 %) (Ultibro Breezhaler n=82, placebo n=42) (p=0,053) och med 220 ml hos patienter med den högre graden av reversibilitet vid baslinjen (≥ 5 %) (Ultibro Breezhaler n=392, placebo n=190) jämfört med placebo (p<0,001).

Dalvärde och maximalt värde för FEV₁:

Ultibro Breezhaler ökade dalvärdet för FEV₁ efter dosering med 200 ml jämfört med placebo vid tidpunkten för det primära effektmåttet vecka 26 (p<0,001) och gav en statistiskt signifikant ökning jämfört med var och en av de grupper som behandlades med monoterapi (indakaterol och glykopyrronium) liksom tiotropium, såsom framgår av nedanstående tabell.

Dalvärde för FEV₁ efter dosering (minstakvadratmedelvärde) dag 1 och vecka 26 (primärt effektmått)

Behandlingsskillnad	Dag 1	Vecka 26
Ultibro Breezhaler – placebo	190 ml (p<0,001)	200 ml (p<0,001)
Ultibro Breezhaler – indakaterol	80 ml (p<0,001)	70 ml (p<0,001)
Ultibro Breezhaler – glykopyrronium	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
Ultibro Breezhaler – tiotropium	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

Genomsnittligt FEV₁ före dosering (genomsnittliga värden uppmätta -45 och -15 minuter före morgondosen av studieläkemedlet) var statistiskt signifikant till fördel för Ultibro Breezhaler vecka 26 jämfört med flutikason/salmeterol (behandlingskillnad enligt minstakvadratmetoden, LS mean, 100 ml, p<0,001), vecka 52 jämfört med placebo (behandlingskillnad, LS mean 189 ml, p<0,001) och vid alla besök fram till vecka 64 jämfört med glykopyrronium (behandlingskillnad, LS mean 70-80 ml, p <0,001) och tiotropium (behandlingskillnad, LS mean 60-80 ml, p <0,001). I 52-veckorsstudien med aktiv kontroll var genomsnittligt FEV₁ före dosering statistiskt signifikant till fördel för Ultibro Breezhaler vid samtliga besök upp till vecka 52, jämfört med flutikason/salmeterol (behandlingskillnad, LS mean 62-86 ml, p <0,001). Ultibro Breezhaler gav en statistiskt signifikant förbättring av maximalt FEV₁ under de första 4 timmarna efter dosering jämfört med placebo vecka 26 (behandlingskillnad, LS mean 330 ml) (p<0,001).

FEV₁ AUC:

Ultibro Breezhaler ökade FEV₁ AUC₀₋₁₂ efter dosering (primärt effektmått) med 140 ml vecka 26 ($p < 0,001$) jämfört med flutikason/salmeterol.

Effekter på symtom

Andfåddhet:

Ultibro Breezhaler gav en statistiskt signifikant minskad andfåddhet enligt utvärdering med Transitional Dyspnoea Index (TDI), och gav en statistiskt signifikant förbättring av TDI focal score vid vecka 26 jämfört med placebo (behandlingsskillnad, LS mean 1,09, $p < 0,001$), tiotropium (behandlingsskillnad, LS mean 0,51, $p = 0,007$) och flutikason/salmeterol (behandlingsskillnad, LS mean 0,76, $p = 0,003$). Jämfört med indakaterol och glykopyrronium var förbättringen 0,26 respektive 0,21.

En statistiskt signifikant högre andel av patienterna som fick Ultibro Breezhaler svarade med minst 1 poängs förbättring av TDI focal score vecka 26 jämfört med placebo (68,1 % respektive 57,5 %, $p = 0,004$). En högre andel av patienterna uppvisade kliniskt meningsfullt svar vecka 26 med Ultibro Breezhaler jämfört med tiotropium (68,1 % Ultibro Breezhaler mot 59,2 % tiotropium, $p = 0,016$) och flutikason/salmeterol (65,1 % Ultibro Breezhaler mot 55,5 % flutikason/salmeterol, $p = 0,088$).

Hälsorelaterad livskvalitet:

Ultibro Breezhaler gav också en statistiskt signifikant effekt på hälsorelaterad livskvalitet mätt med St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), vilket framgår av den lägre totala SGRQ-poängen vid vecka 26 jämfört med placebo (behandlingsskillnad, LS mean -3,01, $p = 0,002$) och tiotropium (behandlingsskillnad, LS mean -2,13, $p = 0,009$) och minskningen jämfört med indakaterol och glykopyrronium var -1,09 respektive -1,18. Vid vecka 64 var minskningen jämfört med tiotropium statistiskt signifikant (behandlingsskillnad, LS mean -2,69, $p < 0,001$). Vid vecka 52 var minskningen jämfört med flutikason/salmeterol statistiskt signifikant (behandlingsskillnad, LS mean -1,3, $p = 0,003$).

En högre andel av patienterna som fick Ultibro Breezhaler svarade med en kliniskt meningsfull förbättring av SGRQ-poängen (definierad som en sänkning med minst 4 poäng från baslinjen) vid vecka 26 jämfört med placebo (63,7 % respektive 56,6 %, $p = 0,088$) och tiotropium (63,7 % Ultibro Breezhaler mot 56,4 % tiotropium, $p = 0,047$), vid vecka 64 jämfört med glykopyrronium och tiotropium (57,3 % Ultibro Breezhaler mot 51,8 % glykopyrronium, $p = 0,055$, respektive mot 50,8 % tiotropium, $p = 0,051$) och vid vecka 52 jämfört med flutikason/salmeterol (49,2 % Ultibro Breezhaler mot 43,7 % flutikason/salmeterol, oddskvot: 1,30, $p < 0,001$).

Dagliga aktiviteter

Jämfört med tiotropium gav Ultibro Breezhaler en statistiskt överlägsen förbättring av andelen "dagar med förmåga att klara vanliga dagliga aktiviteter" under 26 veckor (behandlingsskillnad, LS mean 8,45 %, $p < 0,001$). Vid vecka 64 gav Ultibro Breezhaler en numerisk förbättring jämfört med glykopyrronium (behandlingsskillnad, LS mean 1,95 %; $p = 0,175$) och en statistisk förbättring jämfört med tiotropium (behandlingsskillnad, LS mean 4,96 %; $p = 0,001$).

KOL-exacerbationer

I en 64-veckors studie som utfördes för att jämföra Ultibro Breezhaler ($n = 729$), glykopyrronium ($n = 739$) och tiotropium ($n = 737$), minskade Ultibro Breezhaler den årliga frekvensen av måttliga eller svåra KOL-exacerbationer med 12 % jämfört med glykopyrronium ($p = 0,038$) och med 10 % jämfört med tiotropium ($p = 0,096$). Antalet måttliga eller svåra KOL-exacerbationer/patientår var 0,94 för Ultibro Breezhaler (812 händelser), 1,07 för glykopyrronium (900 händelser) och 1,06 för tiotropium (898 händelser). Ultibro Breezhaler minskade också statistiskt signifikant den årliga frekvensen av samtliga KOL-exacerbationer (milda, måttliga eller svåra) med 15 % jämfört med glykopyrronium ($p = 0,001$) och med 14 % jämfört med

tiotropium ($p=0,002$). Totalt antal KOL-exacerbationer/patientår var 3,34 för Ultibro Breezhaler (2 893 händelser), 3,92 för glykopyrronium (3 294 händelser) och 3,89 för tiotropium (3 301 händelser).

I den 52-veckorsstudie som jämförde Ultibro Breezhaler ($n=1\,675$) och flutikason/salmeterol ($n=1\,679$) uppnåddes studiens primära effektmått för Ultibro Breezhaler avseende non-inferiority av samtliga KOL-exacerbationer (milda, måttliga eller svåra) jämfört med flutikason/salmeterol. Antalet KOL-exacerbationer/patientår var 3,59 för Ultibro Breezhaler (4 531 händelser) och 4,03 för flutikason/salmeterol (4 969 händelser). Ultibro Breezhaler visade vidare statistisk överlägsenhet vad gäller minskat antal av alla exacerbationer per år med 11 % jämfört med flutikason/salmeterol ($p=0,003$).

Jämfört med flutikason/salmeterol minskade Ultibro Breezhaler både antalet måttliga eller svåra exacerbationer per år med 17 % ($p<0,001$) och svåra exacerbationer (som kräver sjukhusvård) med 13 % (ej statistiskt signifikant, $p=0,231$). Antalet måttliga eller svåra KOL-exacerbationer/patientår var 0,98 för Ultibro Breezhaler (1 265 händelser) och 1,19 för flutikason/salmeterol (1 452 händelser). Ultibro Breezhaler förlängde tiden till den första måttliga eller svåra exacerbationen med en riskreduktion på 22 % ($p<0,001$) och tiden till första svåra exacerbationen med en riskreduktion på 19 % ($p=0,046$).

Förekomsten av lunginflammation var 3,2 % för Ultibro Breezhaler jämfört med 4,8 % för flutikason/salmeterol ($p=0,017$). Ultibro Breezhaler förlängde tiden till den första lunginflammationen jämfört med flutikason/salmeterol ($p=0,013$).

I en annan studie som utfördes för att jämföra Ultibro Breezhaler ($n=258$) och flutikason/salmeterol ($n=264$) under 26 veckor var antalet måttliga eller svåra KOL-exacerbationer/patientår 0,15 mot 0,18 (18 händelser mot 22 händelser), ($p=0,512$), och totalt antal KOL-exacerbationer/patientår (milda, måttliga eller svåra) var 0,72 mot 0,94 (86 händelser mot 113 händelser), ($p=0,098$).

Användning av vidbehovsmedicin

Ultibro Breezhaler ledde till en statistiskt signifikant minskad användning av vidbehovsmedicin (salbutamol) under 26 veckor med 0,96 puffar per dag ($p<0,001$) jämfört med placebo, 0,54 puffar per dag ($p<0,001$) jämfört med tiotropium och 0,39 puffar per dag (0,019) jämfört med flutikason/salmeterol. Under 64 veckor var denna minskning 0,76 puffar per dag ($p<0,001$) jämfört med tiotropium. Under 52 veckor var denna minskning 0,25 puffar per dag ($p<0,001$) jämfört med flutikason/salmeterol.

Ansträngningstolerans

Vid dosering på morgonen, minskade Ultibro Breezhaler dynamisk hyperinflation och förlängde tiden under vilken ansträngning kunde upprätthållas, från den första dosen och framåt. På den första behandlingsdagen förbättrades inspiratorisk kapacitet signifikant (behandlingsskillnad, LS mean 250 ml, $p<0,001$) jämfört med placebo. Efter tre veckors behandling var förbättringen av inspiratorisk kapacitet större (behandlingsskillnad, LS mean 320 ml, $p<0,001$) och ansträngningstiden längre (behandlingsskillnad, LS mean 59,5 sekunder, $p=0,006$) med Ultibro Breezhaler än med placebo.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Ultibro Breezhaler för alla grupper av den pediatrika populationen för kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ultibro Breezhaler

Efter inhalation av Ultibro Breezhaler var mediantiden till maximal plasmakoncentration av indakaterol och glykopyrronium 15 minuter respektive 5 minuter.

Baserat på *in vitro*-data förväntas dosen indakaterol som avges till lungan vara likartad för Ultibro Breezhaler och indakaterol som monoterapi. Efter inhalation av Ultibro Breezhaler var exponeringen för indakaterol vid steady state antingen densamma eller något lägre än den systemiska exponeringen för indakaterol efter inhalation som monoterapi.

Efter inhalation av Ultibro Breezhaler har absolut biotillgänglighet av indakaterol skattats till mellan 61 och 85 % av den avgivna dosen, och den för glykopyrronium var cirka 47 % av den avgivna dosen.

Efter inhalation av Ultibro Breezhaler var exponeringen för glykopyrronium vid steady state densamma som den systemiska exponeringen för glykopyrronium efter inhalation som monoterapi.

Indakaterol

Steady state-koncentrationer av indakaterol uppnåddes inom 12-15 dagar efter administrering en gång dagligen. Genomsnittlig ackumulationskvot för indakaterol, dvs. AUC för ett 24-timmars dosintervall vid dag 14 eller 15 jämfört med dag 1, låg i intervallet 2,9-3,8 vid inhalation av doser mellan 60 mikrogram och 480 mikrogram (avgiven dos) en gång dagligen.

Glykopyrronium

Hos patienter med KOL uppnåddes farmakokinetisk steady state för glykopyrronium inom en vecka från behandlingsstart. Genomsnittliga högsta och lägsta plasmakoncentrationer av glykopyrronium vid steady state med den rekommenderade doseringsregimen en gång dagligen, var 166 pikogram/ml respektive 8 pikogram/ml. Vid steady state var exponeringen för glykopyrronium (AUC för doseringsintervallet på 24 timmar) cirka 1,4-1,7 gånger högre än efter den första dosen.

Distribution

Indakaterol

Efter intravenös infusion var distributionsvolymen för indakaterol 2 557 liter, vilket tyder på omfattande distribution. Proteinbindningsgraden *in vitro* i humant serum och human plasma var cirka 95 %.

Glykopyrronium

Efter intravenös dosering var distributionsvolymen av glykopyrronium i steady state 83 liter. I terminalfasen var distributionsvolymen 376 liter. Efter inhalation var den skenbara distributionsvolymen i terminalfasen nästan 20 gånger högre, vilket återspeglar den mycket långsammare elimineringen efter inhalation. *In vitro* var glykopyrroniums bindning till humana plasmaproteiner 38-41 % vid koncentrationer på 1-10 nanogram/ml.

Metabolism

Indakaterol

Efter oral administrering av radioaktivt märkt indakaterol i en ADME-studie (absorption, distribution, metabolism, elimination) på människa var oförändrat indakaterol huvudkomponenten i serum och stod för ca en tredjedel av total läkemedelsrelaterad AUC över 24 timmar. Den huvudsakliga metaboliten i serum var ett hydroxylerat derivat. Andra framträdande metaboliter var fenoliska O-glukuronider av indakaterol och hydroxylerat indakaterol. Ytterligare metaboliter som identifierades var en diastereomer av det hydroxylerade derivatet, en N-glukuronid av indakaterol samt C- och N-dealkylerade produkter.

In vitro är UGT1A1-isoformen den som framförallt bidrar till metabolt clearance av indakaterol. En klinisk studie med populationer med olika UGT1A1 genotyper, visar emellertid att systemisk exponering för indakaterol inte nämnvärt påverkas av UGT1A1-genotyp.

Oxidativa metaboliter återfanns i inkubationer med rekombinant CYP1A1, CYP2D6 och CYP3A4. Slutsatsen drogs att CYP3A4 är det dominerande isoenzym som ansvarar för hydroxylering av indakaterol.

Undersökningar *in vitro* tyder vidare på att indakaterol är ett lågaffinitetssubstrat för effluxpumpen P-gp.

Glykopyrronium

Metabolismstudier *in vitro* visade att de metabola vägarna för glykopyrroniumbromid är desamma hos djur och människa. Hydroxylering, som gav en rad mono- och bishydroxylerade metaboliter, och direkt hydrolys, som ledde till bildning av ett karboxylsylderivat (M9), observerades. *In vivo* bildas M9 från den nedsvalda dosfraktionen av inhalerad glykopyrroniumbromid. Glukuronid- och/eller sulfatkonjugat av glykopyrronium återfanns i urinen hos människa efter upprepade inhalationer och stod för cirka 3 % av dosen.

Flera CYP-isoenzymer bidrar till den oxidativa metabolismen av glykopyrronium. Hämmning eller induktion av metabolismen av glykopyrronium leder troligen inte till någon relevant förändring av systemisk exponering för den aktiva substansen.

Inhibitionsstudier *in vitro* visade att glykopyrroniumbromid inte har någon relevant kapacitet att hämma CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4/5, effluxtransportörerna MDR1, MRP2 och MXR eller upptagstransportörerna OCT1 och OCT2. Enzyminduktionsstudier *in vitro* tydde inte på någon kliniskt relevant induktion av glykopyrroniumbromid på cytokrom P450-isozymer eller på UGT1A1 eller transportörerna MDR1 och MDR2.

Eliminering

Indakaterol

I kliniska studier utsöndrades generellt mindre än 2,5 % av den avgivna dosen som oförändrat indakaterol via urinen. Renalt clearance av indakaterol var i genomsnitt mellan 0,46 och 1,2 liter/timme. Vid jämförelse med serumclearance av indakaterol, som var 23,3 liter/timme, är det uppenbart att renalt clearance spelar en mindre roll (ca 2-5 % av systemisk clearance) för eliminationen av systemiskt tillgängligt indakaterol.

I en ADME-studie på människa, där indakaterol gavs oralt utsöndrades indakaterol huvudsakligen som oförändrad modersubstans (54 % av dosen) och i mindre grad som hydroxylerade indakaterolmetaboliter (23 % av dosen) i human feces.

Minskningen av serumkoncentrationen av indakaterol skedde flerfasiskt med en genomsnittlig terminal halveringstid mellan 45,5 och 126 timmar. Den effektiva halveringstiden, beräknad på basis av ackumuleringen av indakaterol efter upprepade dosering, var mellan 40 och 52 timmar, vilket överensstämmer med den observerade tiden till steady state på ca 12-15 dagar.

Glykopyrronium

Efter intravenös administrering av [3H]-märkt glykopyrroniumbromid till människa uppgick den genomsnittliga utsöndringen av radioaktivitet via urinen under 48 timmar till 85 % av dosen. Ytterligare 5 % återfanns i gallan.

Renal eliminering av modersubstansen står för cirka 60-70 % av totalt clearance av systemiskt tillgängligt glykopyrronium medan icke-renalt clearance står för cirka 30-40 %. Biliärt clearance bidrar till icke-renalt clearance men merparten av icke-renalt clearance anses bero på metabolism.

Genomsnittligt renalt clearance av glykopyrronium efter inhalation låg i intervallet 17,4-24,4 liter/tim. Aktiv tubulär utsöndring bidrar till den renala elimineringen av glykopyrronium. Upp till 23 % av den avgivna dos en återfanns som modersubstans i urinen.

Plasmakoncentrationen av glykopyrronium sjönk flerfasigt. Den genomsnittliga terminala halveringstiden i eliminationsfasen var mycket längre efter inhalation (33-57 timmar) än efter intravenös (6,2 timmar) och oral (2,8 timmar) administrering. Elimineringsmönstret tyder på ihållande absorption i lungorna och/eller överföring av glykopyrronium till den systemiska cirkulationen vid, och mer än 24 timmar efter, inhalation.

Linjäritet/icke-linjäritet

Indakaterol

Systemisk exponering för indakaterol ökade med ökande (avgiven) dos (120 mikrogram till 480 mikrogram) proportionellt mot dosen.

Glykopyrronium

Hos patienter med KOL ökade både systemisk exponering och total utsöndring av glykopyrronium i urinen vid farmakokinetisk steady state ungefär dosproportionellt inom dosintervallet 44-176 mikrogram (avgiven dos).

Särskilda populationer

Ultibro Breezhaler

En populationsfarmakokinetisk analys av data för KOL-patienter efter inhalation av Ultibro Breezhaler tyder på att ålder, kön och (fettfri) kroppsvikt inte har någon signifikant effekt på systemisk exponering för indakaterol och glykopyrronium. Fettfri kroppsvikt (som är en funktion av vikt och längd) identifierades som en kovariat. En negativ korrelation mellan systemisk exponering och fettfri kroppsvikt (eller kroppsvikt) observerades. Någon dosjustering rekommenderas emellertid inte med tanke på förändringens storlek eller den fettfria kroppsviktens prediktiva precision.

Rökstatus och FEV₁ vid baslinjen hade ingen uppenbar effekt på systemisk exponering för indakaterol och glykopyrronium efter inhalation av Ultibro Breezhaler.

Indakaterol

En populationsfarmakokinetisk analys visade att ålder (vuxna upp till 88 år), kön, vikt (32 till 168 kg) och ras inte hade någon kliniskt relevant påverkan på farmakokinetiken av indakaterol. Studien tyder inte på några skillnader mellan etniska subgrupper i denna population.

Glykopyrronium

En populationsfarmakokinetisk analys av data för KOL-patienter identifierade kroppsvikt och ålder som faktorer som bidrar till skillnader i den systemiska exponeringen mellan patienter. Glykopyrronium vid den rekommenderade dosen kan användas riskfritt till alla ålders- och kroppsviktsgrupper.

Kön, rökstatus och utgångsvärdet av FEV₁ hade ingen uppenbar effekt på systemisk exponering.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ultibro Breezhaler:

Baserat på de kliniska farmakokinetiska egenskaperna hos komponenterna i monoterapi, kan Ultibro Breezhaler användas vid rekommenderad dos till patienter med mild och måttlig leverfunktionsnedsättning. Inga data finns tillgängliga för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Indakaterol:

Patienter med mildt eller måttligt nedsatt leverfunktion visade inga relevanta förändringar i $C_{\max}$ eller AUC för indakaterol. Det var inte heller någon skillnad i proteinbindningsgrad mellan försökspersoner med mildt eller måttligt nedsatt leverfunktion och friska kontroller. Studier på försökspersoner med kraftigt nedsatt leverfunktion har inte utförts.

Glykopyrronium:

Inga kliniska studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Glykopyrronium elimineras huvudsakligen från den systemiska cirkulationen genom renal utsöndring. Minskad levermetabolism av glykopyrronium anses inte leda till någon kliniskt relevant ökad systemisk exponering.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ultibro Breezhaler:

Baserat på de kliniska farmakokinetiska egenskaperna hos komponenterna i monoterapi, kan Ultibro Breezhaler användas vid rekommenderad dos till patienter med mildt till måttligt nedsatt njurfunktion. Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller terminal, dialyskrävande njursjukdom ska endast använda Ultibro Breezhaler om den förväntade nyttan överväger den eventuella risken

Indakaterol:

Eftersom den renala utsöndringen stod för en mycket liten andel av den totala eliminationen har inga studier utförts på försökspersoner med nedsatt njurfunktion.

Glykopyrronium:

Njurfunktionsnedsättning påverkar den systemiska exponeringen för glykopyrroniumbromid. Hos patienter med mild eller måttlig njurfunktionsnedsättning sågs en måttlig genomsnittlig ökning av den totala systemiska exponeringen (AUC_{last}) på upp till 1,4 gånger och hos patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning eller terminal njursvikt på upp till 2,2 gånger. KOL-patienter med mild eller måttlig njurfunktionsnedsättning (skattad glomerulär filtrationshastighet, $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) kan använda glykopyrroniumbromid vid rekommenderad dos.

Etnicitet

Ultibro Breezhaler:

Det fanns inga stora skillnader i total exponering (AUC) för någon av substanserna mellan japanska och kaukasiska studiedeltagare. För andra etniska grupper är tillgängliga data otillräckliga.

Indakaterol:

Ingen skillnad mellan etniska subgrupper identifierades. Begränsad erfarenhet av behandling finns tillgänglig för den svarta populationen.

Glykopyrronium:

Det fanns inga stora skillnader i total systemisk exponering (AUC) mellan japanska och kaukasiska studiedeltagare. För personer med annat etniskt ursprung är tillgängliga data otillräckliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ultibro Breezhaler

Prekliniska studier omfattade utvärderingar av farmakologisk säkerhet *in vitro* och *in vivo*, toxicitetsstudier med upprepad inhalation hos råtta och hund och en studie av embryofetal utveckling vid inhalation hos råtta.

Ökad hjärtfrekvens observerades hos hund vid samtliga doser av Ultibro Breezhaler och för båda komponenterna i monoterapi. Jämfört med de förändringar som observerades för komponenterna i monoterapi hade Ultibro Breezhaler större och långvarigare effekt på hjärtfrekvensen, vilket överensstämmer med ett additivt svar. Även förkortning av elektrokardiografiska intervall och sänkt systoliskt och diastoliskt blodtryck observerades. Indakaterol administrerat till hund ensamt eller som komponent i Ultibro Breezhaler var förenat med en likartad incidens och svårighetsgrad av myokardiella lesioner. Systemisk exponering (AUC) vid nivån utan observerade biverkningar (NOAEL) i form av myokardiella lesioner var 64 och 59 gånger högre än hos människa för respektive komponent.

Inga effekter på embryo eller foster observerades vid någon dosnivå av Ultibro Breezhaler under en studie av embryofetal utveckling på råtta. Systemisk exponering (AUC) vid nivån utan observerade biverkningar (NOAEL) var 79 och 126 gånger högre än hos människa för indakaterol respektive glykopyrronium.

Indakaterol

Effekter på hjärtkärlsystemet som kan tillskrivas indakaterols β_2 -agonistiska egenskaper inkluderade takykardi, arytmier och myokardlesjoner hos hund. Mild irritation i näshålan och larynx observerades hos gnagare. Alla dessa fynd uppträdde vid exponeringar som var betydligt högre än de som kan förutses hos människa.

Även om indakaterol inte påverkade den allmänna reproduktionsförmågan i en fertilitetsstudie på råtta, observerades en minskning av antalet graviditeter hos avkomman, F_1 i en peri- och postnatal utvecklingsstudie på råtta vid en exponering som var 14 gånger högre än vid behandling med indakaterol hos människa. Indakaterol och dess metaboliter överfördes snabbt till mjölk hos digivande råttor. Indakaterol var inte embryotoxiskt eller teratogent hos vare sig råtta eller kanin.

Gentoxicitetsstudier visade ingen mutagen eller klastogen potential. Karcinogenicitet utvärderades i en tvåårig studie på råtta och en sexmånadersstudie på transgena möss. Den ökade incidensen av benigna leiomyom och fokal hyperplasi i glatt muskulatur i ovarier hos råtta överensstämmer med liknande fynd för andra β_2 -agonister. Inga tecken på karcinogenicitet sågs hos mus. Den systemiska exponeringen (AUC), som i dessa studier på råtta och mus inte orsakade några observerbara biverkningar, var minst 7 respektive 49 gånger högre än den som uppnås hos människa vid behandling med indakaterol en gång dagligen vid den högsta rekommenderade terapeutiska dosen.

Glykopyrronium

Gångse säkerhetsstudier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Effekter som kan hänföras till glykopyrroniumbromids muskarinreceptorantagonistiska egenskaper inkluderade mild till måttlig ökning av hjärtfrekvensen hos hund, linsgrumling hos råtta och reversibla förändringar associerade med minskad körtelsekretion hos råtta och hund. Mild irritation eller adaptiva

förändringar i andningsvägarna sågs hos råtta. Alla dessa fynd uppträdde vid exponeringar som var tillräckligt mycket högre än dem som förutses hos människa.

Glykopyrronium var inte teratogent hos råtta eller kanin efter inhalation. Fertilitet och pre- och postnatal utveckling påverkades inte hos råtta. Glykopyrroniumbromid och dess metaboliter passerar inte placenta i någon väsentlig grad hos dräktiga råttor, kaniner eller hundar. Glykopyrroniumbromid (inklusive dess metaboliter) utsöndrades i mjölken hos lakterande råttor och uppnådde där koncentrationer som var upp till 10 gånger högre än i honans blod.

Studier av glykopyrroniumbromid på gentoxicitet visade ingen mutagen eller klastogen potential. Karcinogenicitetsstudier, oral administrering hos transgena möss och inhalation hos råttor, visade inga tecken på karcinogenicitet vid systemisk exponering (AUC) som hos möss var cirka 53 gånger och hos råttor 75 gånger högre än den exponering som uppnås med den högsta rekommenderade dosen en gång dagligen till människa.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Inhalatorn i varje förpackning ska kasseras efter att alla kapslarna i förpackningen har använts.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Kapslarna måste alltid förvaras i originalförpackningen och tas ur blistret omedelbart före användning. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Inhalatorn och dess lock är tillverkade av akrylnitrilbutadienstyren, tryckknapparna är tillverkade av metylmetaakrylat akrylnitrilbutadienstyren. Nålar och fjädrar är tillverkade av rostfritt stål.

PA/Alu/PVC – Alu perforerat endosblister. Varje blister innehåller antingen 6 eller 10 hårda kapslar.

Förpackning innehållande 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 eller 90x1 hårda kapslar och 1 inhalator.

Multipack innehållande 96 (4 förpackningar med 24x1) hårda kapslar och 4 inhalatorer.

Multipack innehållande 150 (15 förpackningar med 10x1) hårda kapslar och 15 inhalatorer.

Multipack innehållande 150 (25 förpackningar med 6x1) hårda kapslar och 25 inhalatorer.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

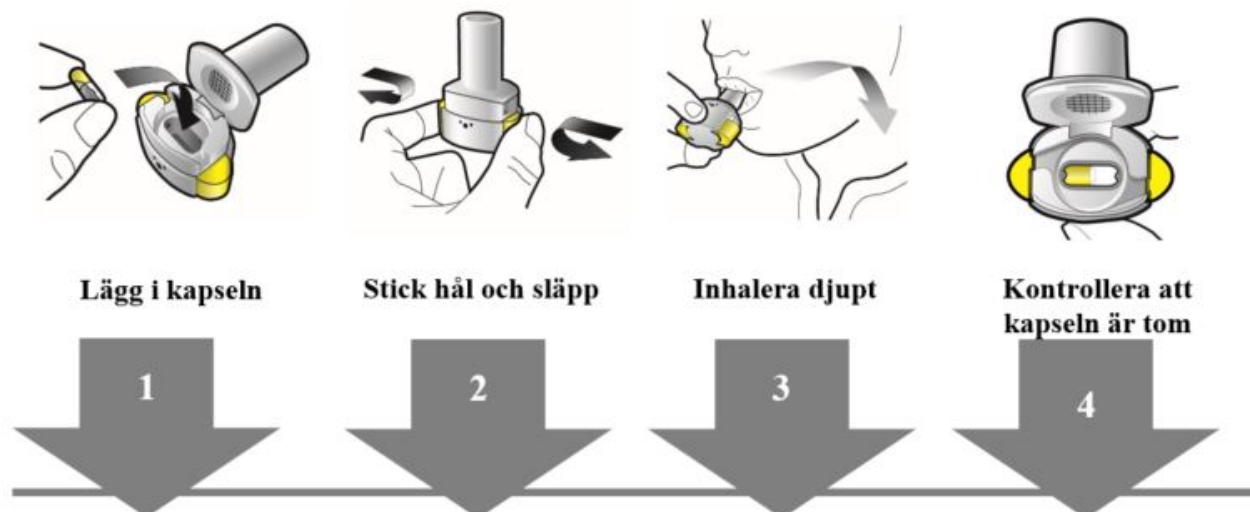
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inhalatorn som medföljer varje nytt recept ska användas. Inhalatorn i varje förpackning ska kasseras efter att alla kapslarna i förpackningen har använts.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Anvisningar för användning och hantering

Läs igenom hela bruksanvisningen innan Ultibro Breezhaler används.

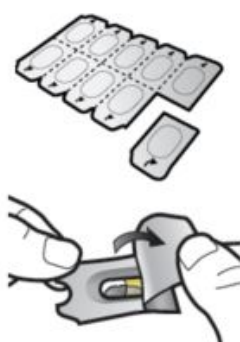




Steg 1a:
Ta av locket



Steg 1b:
Öppna inhalatorn



Steg 1c:
Ta ut en kapsel
Skilj ett blister från blisterkartan.
Dra av skyddsfolien och ta ut kapseln.
Tryck inte kapseln genom folien.
Svälj inte kapseln.



Steg 2a:
Stick hål på kapseln en gång.
Håll inhalatorn upprätt.
Stick hål på kapseln genom att med en stadig rörelse pressa in de båda knapparna på inhalatorns sidor samtidigt.
Du ska höra ett klickljud när det går hål på kapseln.
Stick bara hål på kapseln en gång.



Steg 2b:
Släpp sidoknapparna



Steg 3a:
Andas ut helt
Blås inte ut i inhalatorn.



Steg 3b:
Inhalera läkemedlet med ett djupt andetag
Håll inhalatorn så som visas på bilden.
Placera munstycket i munnen. Slut läpparna ordentligt runt munstycket.
Tryck inte in sidoknapparna.
Andas in snabbt och så djupt du kan.
Under inhalationen kommer du att höra ett surrande ljud.
Eventuellt känns smaken av läkemedlet när du inhalerar.



Steg 3c:
Håll andan
Håll andan i upp till 5 sekunder.



Kontrollera att kapseln är tom
Öppna inhalatorn för att se om det finns pulver kvar i kapseln.

Om pulver finns kvar i kapseln:

- Stäng inhalatorn.
- Upprepa steg 3a till 3c.



**Kvarvarande Tom
pulver**



Ta ut den tomma kapseln
Kasta den tomma kapseln i hushållssoporna.
Stäng inhalatorn och sätt på locket.

Viktig information



Steg 1d:

Lägg i kapseln

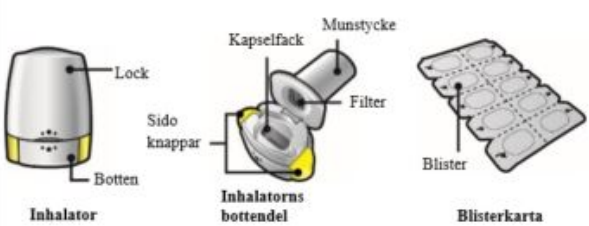
Lägg inte kapseln direkt i munstycket.



Steg 1e:

Stäng inhalatorn

- Ultibro Breezhaler kapslar ska alltid förvaras i blistret och endast tas ut ur blistret precis före användning.
- Tryck inte kapseln genom folien för att ta ut den ur blistret.
- Svälj inte kapseln.
- Använd inte Ultibro Breezhaler kapslar med någon annan inhalator.
- Använd inte Ultibro Breezhaler inhalator för att ta något annat läkemedel i form av en kapsel.
- Stoppa aldrig kapseln i munnen eller i inhalatorns munstycke.
- Tryck inte in sidoknapparna mer än en gång.
- Blås inte ut i munstycket.
- Tryck inte in sidoknapparna medan du andas in genom munstycket.
- Ta inte i kapslarna med fuktiga händer.
- Tvätta aldrig inhalatorn med vatten.

En Ultibro Breezhaler-förpackning innehåller: • en Ultibro Breezhaler inhalator • ett eller flera blister med antingen 6 eller 10 Ultibro Breezhaler kapslar som ska användas med inhalatorn. 	Vanliga frågor Varför hördes inget ljud från inhalatorn när jag inhalede? Kapseln kan ha fastnat i kapselfacket. Om detta händer kan du försiktigt lossa kapseln genom att knacka på botten av inhalatorn. Inhalera läkemedlet igen genom att upprepa steg 3a till 3c. Vad ska jag göra om det är pulver kvar i kapseln? Du har inte fått i dig tillräcklig mängd av läkemedlet. Stäng inhalatorn och upprepa steg 3a till 3c. Jag hostade efter inhalation, gör det något? Detta kan inträffa. Så länge kapseln är tom har du fått i dig tillräckligt med läkemedel. Jag kände en liten bit av kapseln på tungan, gör det något? Detta kan hända. Det är inte skadligt. Risken för att kapseln krossas ökar om du sticker hål på kapseln mer än en gång.	Rengöring av inhalatorn Torka munstyckets insida och utsida med en ren, torr och luddfri trasa så att eventuellt pulver avlägsnas. Håll inhalatorn torr. Tvätta aldrig inhalatorn med vatten. Kassering av inhalatorn efter användning Inhalatorn i varje förpackning ska kasseras efter att alla kapslar i förpackningen har använts. Fråga apotekspersonal hur man kasserar läkemedel och inhalatorer som inte längre används.
---	---	--

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/862/001-008

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 19 september 2013
Förnyat godkännande: 22 maj 2018

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-08-06

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>