

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ultibro Breezhaler 85 mikrogramm/43 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

110 mikrogramm indakaterolnak megfelelő 143 mikrogramm indakaterol-maleát és 50 mikrogramm glikopirróniumnak megfelelő 63 mikrogramm glikopirrónium-bromid kapszulánként.

Távozó dózisonként (az a dózis, ami elhagyja az inhalátor szájrészét) 110 mikrogramm indakaterol-maleátnak megfelelő 85 mikrogramm indakaterolt és 43 mikrogramm glikopirróniumnak megfelelő 54 mikrogramm glikopirrónium-bromidot tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag(ok)

23,5 mg laktóz kapszulánként (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Inhalációs por kemény kapszulában (inhalációs por).

Fehér vagy majdnem fehér port tartalmazó, átlátszó, sárga tetejű és natúr, átlátszó testű kapszula, kékkel nyomtatott „IGP110.50” termékkóddal két kék vonal alatt a kapszula testén, és feketével nyomtatott cég emblémával (ℓ) a kapszula tetején.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Ultibro Breezhaler fenntartó hörgőtágító kezelésként a krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő felnőtt betegek tüneteinek enyhítésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A javasolt adag egy kapszula tartalmának napi egyszeri belégzése az Ultibro Breezhaler inhalátor segítségével.

Az Ultibro Breezhaler-t minden nap ugyanabban az időpontban javasolt alkalmazni. Ha egy adag kimaradt, azt még aznap, amilyen hamar csak lehet, alkalmazni kell. A beteget utasítani kell arra, hogy ne alkalmazzanak napi egy dózisnál többet.

Speciális populációk

Idősek

Az Ultibro Breezhaler alkalmazható a javasolt dózisban időseknél (75 éves és idősebb korban).

Beszűkült veseműködés

Az Ultibro Breezhaler alkalmazható a javasolt dózisban az enyhe-közepes mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél. A súlyosan beszűkült veseműködésű vagy dialysist igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél csak akkor alkalmazható, ha a várható előny meghaladja a potenciális kockázatot (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Beszűkült májműködés

Az Ultibro Breezhaler alkalmazható a javasolt dózisban az enyhe és közepes mértékben beszűkült májműködésű betegeknél. Az Ultibro Breezhaler súlyosan beszűkült májműködésű betegeknél történő alkalmazását illetően nem állnak rendelkezésre adatok, ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Ultibro Breezhaler-nek gyermekek esetén (18 év alatt) COPD javallata esetén nincs releváns alkalmazása. Az Ultibro Breezhaler biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Kizárólag inhalációra. A kapszulákat tilos lenyelni.

A kapszulákat kizárólag az Ultibro Breezhaler inhalátorral szabad alkalmazni (lásd 6.6 pont). Minden új gyógyszerfelírásnál az akkor kapott inhalátort kell használni.

A betegeket meg kell tanítani a gyógyszer helyes alkalmazására. Azokat a betegeket, akik nem tapasztalják a légzés javulását, meg kell kérdezni, hogy esetleg nem nyelték-e le a gyógyszert, ahelyett hogy belelegezték volna.

A gyógyszer alkalmazás előtti használatára vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Ultibro Breezhaler-t nem szabad egyidejűleg alkalmazni olyan gyógyszerekkel, amelyek más, hosszú hatású béta-adrenerg agonistákat vagy hosszú hatású muszkarin antagonistákat tartalmaznak, azokat a farmakoterápiás csoportokat, amelybe az Ultibro Breezhaler összetevői is tartoznak (lásd 4.5 pont).

Asthma

Az Ultibro Breezhaler nem alkalmazható asthma kezelésére, mivel ebben az indikációban nincsenek adatok.

Ha asthma kezelésére alkalmazzák, akkor a hosszú hatású béta₂-adrenerg agonisták növelhetik az asthmával összefüggő, súlyos nemkívánatos események kockázatát, beleértve az asthmával összefüggő halálozást is.

Nem akut alkalmazásra való

Az Ultibro Breezhaler nem javallt akut bronchospasmus kezelésére.

Túlérzékenység

Az indakaterol vagy a glikopirronium alkalmazása után, amelyek az Ultibro Breezhaler hatóanyagai, azonnali típusú túlérzékenységi reakciókról számoltak be. Ha allergiás reakcióra utaló tünetek jelentkeznek, különös tekintettel az angiooedémára (nehézlégzés vagy nehezített nyelés, a nyelv, az ajkak és az arc feldagadása, urticaria vagy bőrkiütés), akkor a kezelést azonnal abba kell hagyni, és más kezelést kell elkezdni.

Paradox bronchospasmus

Az Ultibro Breezhaler alkalmazása is paradox bronchospasmust eredményezhet, ami életveszélyes lehet. Ha ilyen alakul ki, akkor a kezelést azonnal abba kell hagyni, és alternatív kezelést kell kezdeni.

A glikopirroniummal összefüggő antikolinerg hatások

Szűkzugú glaucoma

A szűkzugú glaucomában szenvedő betegekkel nem állnak rendelkezésre adatok, ezért az Ultibro Breezhaler-t ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

A betegeket tájékoztatni kell az akut szűkzugú glaucoma okozta panaszokról és tünetekről, és tudatni kell velük, hogy hagyják abba az Ultibro Breezhaler alkalmazását, ha ezek közül a panaszok és tünetek közül bármelyik jelentkezik.

Vizeletretenció

A vizeletretencióban szenvedő betegekkel nem állnak rendelkezésre adatok, ezért az Ultibro Breezhaler-t ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Súlyosan beszűkült veseműködésű betegek

A glikopirronium teljes szisztémás expozíció (AUC_{last}) legfeljebb 1,4-szeres közepes mértékű átlagos emelkedését észlelték az enyhe és a közepes mértékben beszűkült veseműködésű, valamint 2,2-szeres emelkedését észlelték a súlyosan beszűkült veseműködésű és végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél. A súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (a számított glomerulus filtrációs ráta kisebb, mint $30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$), beleértve a dialysist igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeket is, az Ultibro Breezhaler csak akkor alkalmazható, ha a várható előny meghaladja a potenciális kockázatot (lásd 5.2 pont). Ezeknél a betegeknél gondosan monitorozni kell a potenciális mellékhatásokat.

Cardiovascularis hatások

Az Ultibro Breezhaler-t a cardiovascularis betegségekben (koszorúér-betegség, acut myocardialis infarctus, szívritmuszavarok, hypertonia) szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

A béta₂-adrenerg agonisták a betegek egy részénél klinikailag jelentős cardiovascularis hatással bírhatnak, ami a pulzusszám emelkedésében, a vérnyomás növekedésében és/vagy a tünetek fokozódásában mérhető. Ha a gyógyszer mellett ilyen hatások jelentkeznek, lehet, hogy a kezelést le kell állítani. Ezen felül arról számoltak be, hogy a béta₂-adrenerg agonisták electrocardiogram (EKG) elváltozásokat idéznek elő, például a T-hullám ellapulását, a QT-intervallum megnyúlását és az ST-szakasz depresszióját, bár ezeknek a megfigyeléseknek a klinikai jelentősége nem ismert. Ezért a hosszú hatású béta₂-adrenerg agonistákat óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknél, akiknél a QT-intervallum ismertén vagy feltételezetten megnyúlt, vagy akiket a QT-intervallumot befolyásoló gyógyszerekkel kezelnek.

Az instabil ischaemiás szívbetegségben, balkamra elégtelenségben szenvedő betegeket, továbbá akiknek az anamnézisében myocardialis infarctus, arrhythmia szerepel (kivéve a krónikus, stabil pitvarfibrillációt), valamint akiknek a kórelőzményében hosszú QT-szindróma szerepel, vagy akiknek a QTc-je (Fridericia módszerrel számítva) megnyúlt volt ($> 450 \text{ ms}$), kizárták a klinikai vizsgálatokból, és ezért ezekkel a betegcsoportokkal nincs tapasztalat. Az Ultibro Breezhaler-t ezeknél a betegcsoportoknál óvatosan kell alkalmazni.

Hypokalaemia

A béta₂-adrenerg agonisták a betegek egy részénél jelentős hypokalaemiát idézhetnek elő, ami potenciálisan cardiovascularis mellékhatásokat okozhat. A szérumban lévő káliumszint csökkenése rendszerint átmeneti, és nem igényel káliumpótlást. Súlyos COPD-ben szenvedő betegeknél hypokalaemiát válthat ki a hypoxia és az egyidejű kezelés, ami növelheti a szívritmuszavarok iránti hajlamot (lásd 4.5 pont).

Az Ultibro Breezhaler ajánlott terápiás adagjával végzett klinikai vizsgálatokban a hypokalaemia klinikailag jelentős hatásait nem észlelték (lásd 5.1 pont).

Hyperglykaemia

A béta₂-adrenerg agonisták nagy adagjainak inhalációja növelheti a plazma glükózszintet. Az Ultibro Breezhaler-kezelés kezdetén a plazma glükózszintet szorosabban kell ellenőrizni a diabeteses betegeknél.

A hosszú távú klinikai vizsgálatok alatt több, az Ultibro Breezhaler javasolt adagját kapó betegnél észleltek a vércukorszintben bekövetkező, klinikailag jelentős változásokat (4,9%), mint a placebo esetén (2,7%). Az Ultibro Breezhaler-t nem jól beállított diabetes mellitusos betegeknél nem vizsgálták, ezért ezeknél a betegeknél óvatosság és megfelelő monitorozás szükséges.

Általános kórképek

Az Ultibro Breezhaler-t convulsióval járó betegségekben vagy thyreotoxicosisban szenvedő betegeknél, valamint olyan betegeknél, akik a béta₂-adrenerg agonistákra kifejezetten érzékenyen reagálnak, óvatosan kell alkalmazni.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem alkalmazható.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A szájon át inhalált indakaterol és glikopirronium egyidejű alkalmazása mindkét hatóanyag dinamikus egyensúlyi állapota mellett egyik hatóanyag farmakokinetikáját sem befolyásolta.

Az Ultibro Breezhaler-rel specifikus interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Az interakciók lehetőségére vonatkozó információk a benne lévő két hatóanyag lehetséges kölcsönhatásain alapulnak.

Egyidejű alkalmazása nem javasolt

Béta-adrenerg blokkolók

A béta-adrenerg blokkolók gyengíthetik vagy antagonizálhatják a béta₂-adrenerg agonisták hatását. Az Ultibro Breezhaler-t nem szabad béta-adrenerg blokkolókkal együtt adni (beleértve a szemcseppeket is), hacsak nincs kényszerítő körülmény azok alkalmazására. Amikor arra szükség van, cardioselectív béta-adrenerg blokkolókat kell preferálni, bár azokat is óvatosan kell alkalmazni.

Antikolinerg szerek

Az Ultibro Breezhaler más antikolinerg szereket tartalmazó gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták, és ezért az nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Sympathomimeticumok

Más sympathomimeticumok egyidejű adása (önmagukban vagy kombinált kezelés részeként) potenciózhatja az indakaterol mellékhatásait (lásd 4.4 pont).

Egyidejű alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges

Hypokalaemiát okozó kezelés

Egyidejű hypokalaemiát okozó kezelés metilxantin-származékokkal, szteroidokkal vagy káliumot nem megtakarító diureticumokkal potenciórozhatja a béta₂-adrenerg agonisták esetleges hypokalaemiát kiváltó hatását, ezért alkalmazásukkor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Egyidejű alkalmazás esetén tekintetbe kell venni

Metabolikus és transzporter-függő interakciók

Az indakaterol-clearance legfontosabb résztvevőinek, a CYP3A4-nek és a P-glikoproteinnak (P-gp) a gátlása akár kétszeresére is megemeli az indakaterol szisztémás expozícióját. Az indakaterollal akár egy évig tartó, és az ajánlott maximális terápiás indakaterol dózis legfeljebb kétszeresével végzett klinikai vizsgálatok során szerzett biztonságossági tapasztalatok alapján az expozíció interakciók miatti emelkedésének nagysága nem okoz semmilyen biztonságossági problémát.

Cimetidin vagy a szerves kation transzport egyéb inhibitorai

Egy egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban a cimetidin, ami a glikopirronium renalis excretiójában vélhetően részt vevő szerves kation transzport egy inhibitora, a glikopirronium teljes expozícióját (AUC) 22%-kal növelte, és 23%-kal csökkentette a renalis clearance-ét. Ezeknek a változásoknak a nagysága alapján nem várható klinikailag jelentős gyógyszerköcsönhatás, ha a glikopirroniumot cimetidinnel vagy a szerves kation transzport más inhibitoraival egyidejűleg alkalmazzák.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nem áll rendelkezésre adat az Ultibro Breezhaler tekintetében. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében klinikailag releváns expozíció mellett (lásd 5.3 pont).

Az indakaterol a méh simaizomzatára gyakorolt relaxáns hatása következtében akadályozhatja a vajúdat. Ezért az Ultibro Breezhaler csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha a betegnél várható előny indokolja a magzatot érintő potenciális kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az indakaterol, a glikopirronium és ezek metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló farmakokinetikai/toxikológiai adatok az indakaterol, a glikopirronium és ezek metabolitjainak szoptató patkányok anyatejébe történő kiválasztódását igazolták. Az Ultibro Breezhaler szoptató nők által történő alkalmazása csak akkor mérlegelhető, ha a nőknél várható előny nagyobb, mint a csecsemőt érintő bármilyen lehetséges kockázat (lásd 5.3 pont).

Termékenység

A reprodukív vizsgálatok és egyéb, állatokon végzett kísérletek adatai nem jeleznek sem a hím, sem a nőstény fertilitással kapcsolatos problémát.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a szédülés előfordulása befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil bemutatása az Ultibro Breezhaler-rel és az egyes hatóanyagokkal szerzett tapasztalatokon alapul.

A biztonságossági profil összefoglalása

Az Ultibro Breezhaler-rel szerzett biztonságossági tapasztalat a javasolt terápiás dózisban legfeljebb 15 hónapos expozíciót tartalmaz.

Az Ultibro Breezhaler hasonló mellékhatásokat mutatott, mint az egyes hatóanyagai. Mivel az Ultibro Breezhaler indakaterolt és glikopirroniumot tartalmaz, ezen hatóanyagokhoz társuló típusú és súlyosságú mellékhatások várhatóak a kombináció esetében is.

A biztonságossági profilt típusos antikolinerg és béta-adrenerg tünetek jellemzik, amelyek a kombináció egyes összetevőivel vannak összefüggésben. Az egyéb, gyógyszerrel összefüggő leggyakoribb mellékhatások (az Ultibro Breezhaler-t kapó betegek legalább 3%-ánál, a placebónál nagyobb arányban) a köhögés, a nasopharyngitis és a fejfájás voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A klinikai vizsgálatok során észlelt és posztmarketing forrásokból származó mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriáinként kerülnek felsorolásra (1. táblázat). Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakció az első. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek felsorolásra. Emellett minden egyes mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megegyezés szerint kerül megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat Mellékhatások

| Mellékhatások | Gyakorisági kategória |
|--|-----------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | |
| Felső légúti fertőzés | Nagyon gyakori |
| Nasopharyngitis | Gyakori |
| Húgyúti fertőzés | Gyakori |
| Sinusitis | Gyakori |
| Rhinitis | Gyakori |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | |
| Túlérzékenység | Gyakori |
| Angiooedema ² | Nem gyakori |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek | |
| Hyperglykaemia és diabetes mellitus | Gyakori |
| Pszichiátriai kórképek | |
| Insomnia | Nem gyakori |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | |
| Szédülés | Gyakori |
| Fejfájás | Gyakori |
| Paraesthesia | Ritka |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek | |
| Glaucoma ¹ | Nem gyakori |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | |
| Ischaemiás szívbetegség | Nem gyakori |
| Pitvarfibrilláció | Nem gyakori |
| Tachycardia | Nem gyakori |
| Szívdobogásérzés | Nem gyakori |

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

| | |
|--|-------------|
| Köhögés | Gyakori |
| Oropharyngealis fájdalom (a garat irritációt is beleértve) | Gyakori |
| Paradox bronchospasmus | Nem gyakori |
| Dysphonia ² | Nem gyakori |
| Epistaxis | Nem gyakori |

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

| | |
|-----------------|-------------|
| Dyspepsia | Gyakori |
| Fogszuvasodás | Gyakori |
| Gastroenteritis | Nem gyakori |
| Szájszárazság | Nem gyakori |

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

| | |
|---------------------|-------------|
| Viszketés/bőrkiütés | Nem gyakori |
|---------------------|-------------|

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

| | |
|----------------------------|-------------|
| Musculoskeletalis fájdalom | Nem gyakori |
| Izomspasmus | Nem gyakori |
| Myalgia | Nem gyakori |
| Végtagfájdalom | Nem gyakori |

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

| | |
|--|---------|
| Húgyhólyag obstructio és vizeletretenció | Gyakori |
|--|---------|

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

| | |
|-------------------|-------------|
| Láz ¹ | Gyakori |
| Mellkasi fájdalom | Gyakori |
| Perifériás oedema | Nem gyakori |
| Fáradtság | Nem gyakori |

¹ Az Ultibro Breezhaler-rel megfigyelt mellékhatás, amit az egyes összetevőkkel nem észleltek.

² Forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból származó jelentések; az előfordulási gyakoriságot azonban a klinikai vizsgálati adatok alapján számították.

Válogatott mellékhatások leírása

A köhögés gyakori volt, de intenzitása rendszerint enyhe volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nem áll rendelkezésre információ az Ultibro Breezhaler klinikailag jelentős túlادagolásáról.

Túlادagolás a béta₂-adrenerg stimulánsokra jellemző túlzott hatásokhoz, azaz tachycardiához, tremorhoz, palpitatiókhoz, fejfájáshoz, hányingerhez, hányáshoz, álmosághoz, kamrai arrythmiákhoz, metabolikus acidosisához, hypokalaemiához és hyperglykaemiához vezethet, vagy kiválthat antikolinerg hatásokat, pl. emelkedett szemelnyomást (amely fájdalmat, látászavarokat vagy szemvörösödést okoz), székrekedést, illetve vizeletürítési nehézségeket. Szupportív és tüneti kezelés javallt. Súlyos esetekben a betegeket hospitalizálni kell. Cardioselectiv béta-blokkolók alkalmazását lehet mérlegelni béta₂-adrenerg hatások kezelésére, de csak orvosi felügyelet mellett, és csak rendkívül körültekintően, mivel a béta-adrenerg blokkolók alkalmazása bronchospasmust provokálhat.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Obstruktív légúti betegségekre ható szerek, Adrenerg szerek, inhaláló szerek antikolinerg szerekkel kombinálva, ATC kód: R03AL04

Hatásmechanizmus

Ultibro Breezhaler

Amikor az indakaterolt és a glikopirroniumot együtt adják az Ultibro Breezhaler-ben, akkor a simaizom relaxáció elérése érdekében különböző receptorokat és útvonalakat célzó, eltérő hatásmechanizmusuk következtében additív hatásosságot biztosítanak. A béta₂-adrenoceptorok és M₃-receptorok központi, illetve perifériás légutakban való eltérő sűrűsége miatt a béta₂-agonisták hatékonyabban relaxálják a perifériás légutakat, miközben egy antikolinerg vegyület hatékonyabb lehet a centrális légutakon. Így az emberi tüdő perifériás és központi légutainak bronchodilatációja érdekében egy béta₂-adrenerg agonista és egy muszkarin antagonisták kombinációja hasznos lehet.

Indakaterol

Az indakaterol egy naponta egyszer alkalmazandó, hosszú hatású béta₂-adrenerg agonista. A béta₂-adrenoceptor agonisták, köztük az indakaterol farmakológiai hatása legalább részben az intracelluláris adenil-cikláz stimulációjának tulajdonítható. Ez az az enzim, ami az adenzin-trifoszfátnak (ATP) ciklikus-3', 5'-adenozin monofoszfáttá (ciklikus AMP) történő átalakulását katalizálja. A ciklikus AMP-szint emelkedése a bronchialis simaizmok relaxációját okozza. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az indakaterol többszörösen nagyobb agonista aktivitással rendelkezik a béta₂-receptorokon, mint a béta₁-receptorokon és a béta₃-receptorokon.

Inhaláláskor az indakaterol lokálisan hat bronchodilatátorként a tüdőben. Az indakaterol a humán béta₂-adrenerg receptoron egy nanomoláris potenciállal rendelkező parciális agonista.

Noha a béta₂-adrenerg receptorok a túlsúlyban lévő adrenerg receptorok a bronchiális simaizomban, és a béta₁-receptorok a túlsúlyban lévő receptorok az emberi szívben, vannak béta₂-adrenerg receptorok is az emberi szívben, melyek az összes adrenerg receptor 10-50%-át teszik ki. A szívben lévő jelenlétük növeli annak lehetőségét, hogy még a szuperszelektív béta₂-adrenerg agonistáknak is lehetnek cardialis hatásai.

Glikopirronium

A glikopirronium egy inhalált, hosszú hatású muszkarin-receptor antagonisták (antikolinerg), a COPD napi egyszeri fenntartó bronchodilatátor kezelésére. A paraszimpatikus idegek a légutak fő bronchoconstrictor útvonalai, és a kolinerg tónus a krónikus obstruktív tüdőbetegségben lévő légúti obstrukció legfontosabb reverzibilis komponense. A glikopirronium úgy hat, hogy gátolja az acetilkolin a légutak simaizomsejtjeire gyakorolt bronchoconstrictor hatását, ezáltal tágítva ki a légutakat.

A glikopirronium-bromid egy nagy affinitású muszkarin-receptor antagonisták. Izotóppal jelölt liganddal végzett vizsgálatok alkalmazásával a humán M₂-receptorokhoz képest a humán M₃-receptorok esetén több, mint 4-szeres szelektivitást igazoltak.

Farmakodinámiás hatások

Az indakaterol és a glikopirronium Ultibro Breezhaler-ben történő kombinálása a hatás gyors, az adagolást követő, 5 percen belüli megjelenését mutatta. A hatás a teljes 24 órás adagolási intervallum alatt konstans marad.

A FEV₁ 24 órán át tartó, sorozatos méréseiből származó átlagos bronchodilatátor hatás 26 hetes kezelés után 320 milliliter volt. Az Ultibro Breezhaler hatása lényegesen nagyobb volt, mint az önmagában adott indakaterol, glikopirronium vagy tiotropium esetén (a különbség minden összehasonlítás esetén 110 milliliter).

Az alatt az idő alatt, amikor az Ultibro Breezhaler-t a placebohoz vagy monoterápiás összetevőikhez hasonlították, nem volt tachyphylaxiás hatásra utaló bizonyíték.

A pulzusszámra gyakorolt hatás

A pulzusszámra gyakorolt hatást az Ultibro Breezhaler javasolt dózisének 4-szeresét egyetlen adagban kapó egészséges önkénteseknél vizsgálták, amit 4 dózislépcsőben adtak, mindegyiket egy-egy óra különbséggel, és amit a placebo, az indakaterol, a glikopirronium, valamint a szalmeterol hatásához hasonlítottak.

A legnagyobb, időben párosított, placebohoz viszonyított pulzusszám-emelkedés +5,69 szívverés/perc volt (90%-os CI [2,71; 8,66]), a legnagyobb csökkenés pedig -2,51 szívverés/perc volt (90%-os CI [-5,48; 0,47]). Összességében az idővel a pulzusszámra gyakorolt hatás nem mutatta az Ultibro Breezhaler konzisztens farmakodinámiai hatását.

Vizsgálták a COPD-s betegek pulzusszámát a terápiásnál magasabb dóziszintek mellett. A pulzusszám 30 perc, 4 óra és 24 óra utáni mérése alapján az Ultibro Breezhaler-nek 24 óra alatt nem volt jelentős hatása az átlagos pulzusszámra.

QT-intervallum

Nem ismert, hogy az Ultibro Breezhaler összetevőinek a klinikai dóziszintek mellett a QT-intervallumot megnyújtó potenciálja lenne. Egy egészséges önkéntesekkel, az inhalált indakaterol nagy dózisaival (a maximális javasolt terápiás dózis legfeljebb kétszerese) végzett részletes QT-vizsgálat (TQT) nem igazolt a QT-intervallumra gyakorolt, klinikailag jelentős hatást. Ehhez hasonlóan a glikopirronium esetén, a javasolt terápiás dózis 8-szorosának inhalálását követően egy TOT vizsgálatban nem észlelték a QT megnyúlását.

Az Ultibro Breezhaler QTc-intervallumra gyakorolt hatását egészséges önkénteseknél vizsgálták, az Ultibro Breezhaler-nek a javasolt terápiás dózis legfeljebb 4-szeresében történt inhalációja után, amit 4 dózislépcsőben adtak, mindegyiket egy-egy óra különbséggel. A legnagyobb, időben párosított, placebohoz viszonyított különbség 4,62 ms volt (90%-os CI 0,40; 8,85 ms), a legnagyobb, időben párosított csökkenés -2,71 ms volt (90%-os CI -6,97; 1,54 ms), ami azt mutatja, hogy az Ultibro Breezhaler-nek nem volt a QT-intervallumra gyakorolt jelentős hatása, amint az az összetevői tulajdonságai alapján várható volt.

A COPD-s betegeknél a 116 mikrogramm/86 mikrogramm és 464 mikrogramm/86 mikrogramm közé eső, a terápiásnál magasabb Ultibro Breezhaler dózis mellett a betegek nagyobb arányánál mutattak ki 30 ms és 60 ms közé eső QTcF-növekedést a kiindulási értékhez képest (szélső értékek 16,0% - 21,6% vs. 1,9% a placebo esetén) de a kiindulási értékhez viszonyított > 60 ms-os QTcF növekedést nem mutattak ki. A legmagasabb, 464 mikrogramm/86 mikrogramm Ultibro Breezhaler dóziszint esetén magasabb arányban mutattak ki > 450 ms-os abszolút QTcF-értékeket is (12,2% vs. 5,7% a placebo esetén).

Szérum kálium- és vércukorszint

Egészséges önkénteseknél az Ultibro Breezhaler javasolt terápiás dózisa 4-szeresének adása után a szérum káliumszintre gyakorolt hatás nagyon kicsi volt (a placebohoz viszonyított maximális különbség -0,14 mmol/l). A vércukorszintre gyakorolt maximális hatás 0,67 mmol/l volt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az Ultibro Breezhaler klinikai fázis III fejlesztési programba hat vizsgálat tartozott, amelyekbe több mint 8000 beteget vontak be: 1) egy 26 hetes placebo- és aktív-kontrollos (indakaterol naponta egyszer, glikopirronium naponta egyszer, nyílt elrendezésű tiotropium, naponta egyszer) vizsgálat; 2) egy 26 hetes aktív-kontrollos (flutikazon/szalmeterol naponta kétszer) vizsgálat; 3) egy 64 hetes aktív-kontrollos (glikopirronium naponta egyszer, nyílt elrendezésű tiotropium, naponta egyszer) vizsgálat; 4) egy 52 hetes placebo-kontrollos vizsgálat; 5) egy 3 hetes placebo- és aktív-kontrollos (napi egyszeri tiotropium) terhelési tolerancia vizsgálat; és 6) egy 52 hetes aktív-kontrollos (flutikazon/szalmeterol naponta kétszer) vizsgálat.

Ezek közül a vizsgálatok közül négybe olyan betegeket vontak be, akiknél közepesen súlyos vagy súlyos COPD volt a klinikai diagnózis. A 64 hetes vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiknek súlyos, nagyon súlyos COPD-jük volt, és anamnéziséjükben ≥ 1 közepesen súlyos vagy súlyos COPD exacerbatio szerepelt a megelőző évben. Az 52 hetes aktív-kontrollos vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiknek közepesen súlyos vagy súlyos COPD-jük volt, és anamnéziséjükben a megelőző évben ≥ 1 közepesen súlyos vagy súlyos COPD exacerbatio szerepelt.

A légzésfunkcióra gyakorolt hatások

Az Ultibro Breezhaler számos klinikai vizsgálatban a légzésfunkció klinikailag jelentős javulását mutatta (az egy másodperc alatti forszírozott expirációs volumennel, a FEV₁-gyel mérve). A fázis III vizsgálatokban az első dózist követő 5 percen belül bronchodilatátor hatást észleltek, ami az első adagot követő 24 órás adagolási intervallumban fennmaradt. A bronchodilatátor hatás nem csökkent az idő múlásával.

A hatás nagysága a kezelése megkezdésekor mért légáramlás korlátozottság reverzibilitásának mértékétől függött (ezt rövid hatású muszkarin antagonistá bronchodilatátor és egy rövid hatású béta₂-agonista bronchodilatátor adásával vizsgálták). A kezelés megkezdésekor legalacsonyabb reverzibilitás (< 5%-os) betegek általában gyengébb bronchodilatátor válaszreakciót mutattak, mint a kezelés megkezdésekor magasabb fokú reverzibilitást ($\geq 5\%$) mutató betegek. A 26. héten (elsődleges végpont) az Ultibro Breezhaler a placebohoz képest a mélyponti FEV₁-et 80 ml-rel emelte a legalacsonyabb reverzibilitás (< 5%-os) betegeknél ($p = 0,053$) (Ultibro Breezhaler $n = 82$; placebo $n = 42$) és 220 ml-rel a kezelés megkezdésekor magasabb fokú reverzibilitást ($\geq 5\%$) mutató betegeknél (Ultibro Breezhaler $n = 392$, placebo $n = 190$) ($p < 0,001$).

Mélyponti és csúcserték FEV₁:

Az Ultibro Breezhaler a placebohoz képest 200 ml-rel növelte az adagolás utáni mélyponti FEV₁-et a 26 hetes elsődleges végpontban ($p < 0,001$), és statisztikailag szignifikáns növekedést mutatott minden, monoterápiában alkalmazott összetevővel vizsgált terápiás karhoz (indakaterol és glikopirronium), valamint a tiotropium terápiás karhoz képest, amint azt az alábbi táblázat mutatja.

Az adagolás utáni mélyponti FEV₁ (legkisebb négyzetes becslés átlaga) az 1. napon és a 26. héten (elsődleges végpont)

| Kezelések közti különbség | 1. nap | 26. hét |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------|
| 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 – glikopirronium | 80 ml ($p < 0,001$) | 90 ml ($p < 0,001$) |
| Ultibro Breezhaler – tiotropium | 80 ml ($p < 0,001$) | 80 ml ($p < 0,001$) |

Az átlagos, adagolás előtti FEV₁ (a vizsgált gyógyszer reggeli adagja előtt -45 és -15 perccel mért értékek átlaga) statisztikailag szignifikánsan kedvezőbb volt az Ultibro Breezhaler esetében a 26. héten a flutikazon/szalmeterol kezeléshez viszonyítva (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 100 ml, $p < 0,001$), az 52. héten a placebohoz viszonyítva (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 189 ml, $p < 0,001$), valamint minden vizit alkalmával a 64. hétig a glikopirroniumhoz (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 70-80 ml, $p < 0,001$) és a tiotropiumhoz viszonyítva (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 60-80 ml, $p < 0,001$). Az 52 hetes aktív-kontrollos vizsgálatban az átlagos, adagolás előtti FEV₁ statisztikailag szignifikánsan kedvezőbb volt az Ultibro Breezhaler esetében minden vizit alkalmával az 52. hétig a flutikazon/szalmeterol kezeléshez viszonyítva (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 62-86 ml, $p < 0,001$). A 26. héten az Ultibro Breezhaler a csúcserték FEV₁ statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte az adagolást követő első 4 órában a placebohoz képest (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 330 ml) ($p < 0,001$).

FEV₁ AUC:

Az Ultibro Breezhaler az adagolás utáni FEV₁ AUC₀₋₁₂-t (elsődleges végpont) 140 ml-rel emelte a 26. héten ($p < 0,001$), a flutikazonhoz/szalmeterolhoz viszonyítva.

A tünetekre gyakorolt eredmények

Légszomj:

Az átmeneti dyspnoe indexszel (Transitional Dyspnoea Index – TDI) történt mérés szerint az Ultibro Breezhaler statisztikailag szignifikánsan csökkentette a légszomjat. A TDI fokális pontszám statisztikailag szignifikáns javulását mutatta a 26. héten a placebohoz (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 1,09, $p < 0,001$), a tiotropiumhoz (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 0,51, $p = 0,007$) és a flutikazonhoz/szalmeterolhoz képest (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 0,76, $p = 0,003$). Az indakaterolhoz és a glikopirroniumhoz viszonyított javulás sorrendben 0,26 és 0,21 volt.

Az Ultibro Breezhaler-t kapó betegek statisztikailag szignifikánsan magasabb százalékaránya reagált a TDI fokális pontszámában bekövetkező 1 pontos vagy nagyobb javulással a 26. héten, a placebohoz viszonyítva (sorrendben 68,1% és 57,5%, $p = 0,004$). Az Ultibro Breezhaler-t kapó betegek nagyobb aránya mutatott klinikailag jelentős válaszreakciót a 26. héten, a tiotropiumot kapókhöz képest (68,1% Ultibro Breezhaler versus 59,2% tiotropium, $p = 0,016$) és a flutikazon/szalmeterolt kapókhöz képest (65,1% Ultibro Breezhaler versus 55,5% flutikazon/szalmeterol, $p = 0,088$).

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség:

Az Ultibro Breezhaler adása a St. George-féle légzési kérdőívvel (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ) mérve statisztikailag szignifikáns hatást mutatott még az egészségi állapottal összefüggő életminőségre is, amit a 26. héten az SGRQ összpontszám placebohoz (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége -3,01, $p = 0,002$) és tiotropiumhoz viszonyított csökkenése (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége -2,13, $p = 0,009$), és az indakaterolhoz és a glikopirroniumhoz viszonyított csökkenése jelez, ami sorrendben -1,09 és -1,18 volt. A 64. héten a tiotropiumhoz viszonyított csökkenése statisztikailag szignifikáns volt (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége -2,69, $p < 0,001$). Az 52. héten a flutikazon/szalmeterol kezeléshez viszonyított csökkenése statisztikailag szignifikáns volt (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége -1,3, $p = 0,003$).

Az Ultibro Breezhaler-t kapó betegek nagyobb százalékaránya reagált az SGRQ-pontszám klinikailag jelentős javulásával (definíciója szerint legalább 4 egységgel történő csökkenés a kiindulási értékhez képest) a 26. héten a placebohoz (sorrendben 63,7% és 56,6%, $p = 0,088$) és a tiotropiumhoz viszonyítva (63,7% Ultibro Breezhaler vs. 56,4% tiotropium, $p = 0,047$), a 64. héten a glikopirroniumhoz és a tiotropiumhoz viszonyítva (sorrendben 57,3% Ultibro Breezhaler versus 51,8% glikopirronium, $p = 0,055$; versus 50,8% tiotropium, $p = 0,051$) és az 52. héten a flutikazon/szalmeterol kezeléshez viszonyítva (49,2% Ultibro Breezhaler versus 43,7% flutikazon/szalmeterol, esélyhányados: 1,30, $p < 0,001$).

Mindennapi tevékenység

Az Ultibro Breezhaler statisztikailag nagyobb javulást mutatott, mint a tiotropium a „napok, amikor képes elvégezni a szokásos mindennapi tevékenységet” százalékarányában a 26 hét alatt (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 8,45%, $p < 0,001$). A 64. hétre az Ultibro Breezhaler számszerű javulást mutatott a glikopirroniumhoz (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 1,95%; $p = 0,175$) és statisztikai javulást mutatott a tiotropiumhoz képest (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 4,96%; $p = 0,001$).

COPD exacerbatiók

Egy 64 hetes vizsgálatban, amely az Ultibro Breezhaler-t (n = 729), a glikopirroniumot (n = 739) és a tiotropiumot (n = 737) hasonlította össze, az Ultibro Breezhaler a glikopirroniumhoz képest 12%-kal (p = 0,038), a tiotropiumhoz képest 10%-kal (p = 0,096) csökkentette a közepesen súlyos vagy súlyos exacerbatiók egy évre vetített arányát. A közepesen súlyos vagy súlyos COPD exacerbatio/betegév arányszám az Ultibro Breezhaler esetén 0,94 (812 esemény), a glikopirronium esetén 1,07 (900 esemény), a tiotropium esetén 1,06 (898 esemény) volt. Az Ultibro Breezhaler statisztikailag szignifikánsan csökkentette az összes (enyhe, közepsúlyos, súlyos) COPD exacerbatiók egy évre vetített arányát is, a glikopirroniumhoz képest 15%-kal (p = 0,001) és a tiotropiumhoz képest 14%-kal (p = 0,002). Az összes COPD exacerbatio/betegév arányszám az Ultibro Breezhaler esetén 3,34 (2893 esemény), glikopirronium esetén 3,92 (3294 esemény), míg a tiotropium esetén 3,89 (3301 esemény) volt.

Az 52 hetes vizsgálatban, amely az Ultibro Breezhaler-t (n = 1675) és a flutikazon/szalmeterol kezelést (n = 1679) hasonlította össze, az Ultibro Breezhaler elérte a vizsgálat elsődleges célkitűzését, azaz nem volt kevésbé hatásos a flutikazon/szalmeterol kezelésnél az összes COPD exacerbáció aránya (enyhe, közepes vagy súlyos) tekintetében. Az összes COPD exacerbatio/betegév arányszám az Ultibro Breezhaler esetén 3,59 (4531 esemény), flutikazon/szalmeterol kezelés esetén 4,03 (4969 esemény) volt. Az Ultibro Breezhaler továbbá hatásosabbnak mutatkozott az összes COPD exacerbatio egy évre vetített arányának csökkentésében a flutikazon/szalmeterol kezeléshez képest 11%-kal (p = 0,003).

A flutikazon/szalmeterol kezeléshez képest az Ultibro Breezhaler 17%-kal (p < 0,001) csökkentette mind a közepsúlyos, mind a súlyos exacerbatiók egy évre vetített arányát, és a súlyos exacerbatiókat (kórházi ellátást igénylő) 13%-kal csökkentette (statisztikailag nem szignifikáns, p = 0,231). A közepesen súlyos vagy súlyos COPD exacerbatio/betegév száma az Ultibro Breezhaler esetén 0,98 (1265 esemény) és flutikazon/szalmeterol kezelés esetén 1,19 (1452 esemény) volt. Az Ultibro Breezhaler meghosszabbította az első közepesen súlyos vagy súlyos exacerbatióig eltelt időt, az exacerbatio kockázatának 22%-os csökkentésével (p < 0,001), és meghosszabbította az első súlyos exacerbatióig eltelt időt, az exacerbatio kockázatának 19%-os csökkentésével (p = 0,046).

A pneumonia előfordulási gyakorisága 3,2% volt az Ultibro Breezhaler karban a flutikazon/szalmeterol karnál tapasztalt 4,8%-hoz képest (p = 0,017). Az első pneumonia kialakulásáig eltelt idő meghosszabbodott az Ultibro Breezhaler-rel a flutikazon/szalmeterol kezeléshez képest (p = 0,013).

Egy másik vizsgálatban, amely az Ultibro Breezhaler-t (n = 258) és a flutikazon/szalmeterol kombinációt (n = 264) hasonlította össze 26 héten át, a közepesen súlyos vagy súlyos COPD exacerbatio/betegév arányszám a megadott sorrendben 0,15 vs. 0,18 (18 esemény vs. 22 esemény) (p = 0,512), míg az összes (enyhe, közepesen súlyos és súlyos) COPD exacerbatio/betegév arányszám szintén a megadott sorrendben 0,72 vs. 0,94 (86 esemény vs. 113 esemény) (p = 0,098) volt.

Sürgősségi kezelés alkalmazása

A 26 hét alatt az Ultibro Breezhaler statisztikailag szignifikánsan csökkentette a rohamoldó kezelés (szalbutamol) alkalmazását, napi 0,96 puffal (p < 0,001) a placebohoz képest, napi 0,54 puffal (p < 0,001) a tiotropiumhoz és napi 0,39 puffal (p = 0,019) a flutikazonhoz/szalmeterolhoz képest. A 64 hét alatt ez a csökkenés napi 0,76 puff (p < 0,001) volt a tiotropiumhoz képest. Az 52 hét alatt az Ultibro Breezhaler csökkentette a rohamoldó kezelés alkalmazását, napi 0,25 puffal a flutikazonhoz/szalmeterolhoz képest (p < 0,001).

Terhelési tolerancia

A reggel adagolt Ultibro Breezhaler csökkentette a dinamikus hiperinflációt, és az első dózistól kezdve javította a fenntartható terhelés időtartamát. A kezelés első napján a terhelés alatti belégzési kapacitás a placebohoz viszonyítva szignifikánsan (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 250 ml, $p < 0,001$) javult. Három hétig tartó kezelés után a belégzési kapacitás Ultibro Breezhaler melletti javulása nagyobb (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 320 ml, $p < 0,001$) volt, és a terhelhetőség időtartama nőtt (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 59,5 másodperc, $p = 0,006$) a placebohoz viszonyítva.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Ultibro Breezhaler vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Ultibro Breezhaler

Az Ultibro Breezhaler inhalációja után a plazma csúcskoncentráció eléréséig tartó medián időtartam az indakaterol és a glikopirronium esetén sorrendben megközelítőleg 15 perc és 5 perc volt.

Az *in vitro* teljesítmény adatok alapján a tüdőbe juttatott indakaterol dózis az Ultibro Breezhaler és az indakaterol monoterápiás készítmény esetén várhatóan hasonló. Az indakaterol Ultibro Breezhaler inhalációt követő dinamikus egyensúlyi állapotban mért expozíciója vagy hasonló, vagy kissé alacsonyabb volt, mint az indakaterol monoterápiás készítmény inhaláció utáni szisztémás expozíciója.

Az indakaterol Ultibro Breezhaler inhalációja utáni abszolút biohasznosulását a távozó dózis 61-85%-a közé esőnek becsülték, és ugyanez a glikopirronium esetén megközelítőleg a távozó dózis 47%-a.

A glikopirronium Ultibro Breezhaler inhalációt követő dinamikus egyensúlyi állapotban mért expozíciója hasonló volt, mint a glikopirronium monoterápiás készítmény inhalációja utáni szisztémás expozíció.

Indakaterol

Az indakaterol dinamikus egyensúlyi koncentrációja napi egyszeri alkalmazást követően 12-15 nap alatt alakult ki. Az indakaterol átlagos akkumulációs aránya, azaz a 24-órás adagolási intervallum alatti AUC a 14. napon vagy a 15. napon az 1. napéhoz hasonló, és a 60 mikrogrammtól 480 mikrogrammig terjedő dózisok között (távozó dózis) napi egyszeri inhaláció esetén 2,9-3,8 közé esett.

Glikopirronium

COPD-s betegeknél a glikopirronium farmakokinetikai dinamikus egyensúlyi állapota a kezelés elkezdését követő egy héten belül kialakult. A napi egyszeri javasolt adagolási rend esetén a glikopirronium dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos csúcskoncentrációja 166 pikogramm/ml és maradék-koncentrációja 8 pikogramm/ml volt. A glikopirronium dinamikus egyensúlyi állapotú expozíciója (a 24 órás adagolási intervallum alatti AUC) megközelítőleg 1,4-1,7-szer magasabb volt, mint az első dózis után.

Eloszlás

Indakaterol

Intravénás infúziót követően az indakaterol megoszlási térfogata a terminális eliminációs fázis alatt 2557 liter volt, ami extenzív megoszlásra utal. Az *in vitro* humán szérum- és plazmafehérjéhez történő kötődés megközelítőleg 95% volt.

Glikopirronium

Intravénás adagolás után a glikopirronium dinamikus egyensúlyi állapotú eloszlási térfogata 83 liter és a terminális fázisban az eloszlási térfogat 376 liter volt. Inhaláció után a terminális fázisban a látszólagos eloszlási térfogat majdnem 20-szor nagyobb volt, ami az inhalációt követő, sokkal lassabb eliminációra utal. A glikopirronium *in vitro* humán plazmafehérje kötődése 1-10 nanogram/ml-es koncentrációk mellett 38%-41% volt.

Biotranszformáció

Indakaterol

Izotóppal jelzett indakaterol *per os* adását követően egy humán ADME (absorption, distribution, metabolism, excretion – felszívódás, megoszlás, metabolizmus, kiválasztás) vizsgálatban a szérumban a változatlan indakaterol volt a fő komponens, ami a teljes, gyógyszerrel összefüggő, 24 óra alatti AUC mintegy egyharmadáért volt felelős. Egy hidroxilált származék volt a szérumban a legnagyobb mennyiségben előforduló metabolit. Az indakaterol fenolos O-glükuronidjai és a hidroxilált indakaterol voltak további lényeges metabolitok. További metaboliként azonosították a hidroxilált származék diasztereomerjét, az indakaterol egy N-glükuronidját, valamint C- és N-dealkilált termékeket.

In vitro az UGT1A1 izoenzim nagymértékben közreműködik az indakaterol metabolikus clearance-ében. Ugyanakkor, amint azt egy eltérő UGT1A1 genotípusú populációkkal végzett klinikai vizsgálat kimutatta, az indakaterol szisztémás expozícióját nem befolyásolta jelentősen az UGT1A1 genotípus.

Az oxidatív metabolitokat a rekombináns CYP1A1, CYP2D6 és CYP3A4 enzimekkel találták inkubációban. Arra a következtetésre jutottak, hogy a CYP3A4 az indakaterol hidroxilációjáért elsősorban felelős izoenzim. *In vitro* vizsgálatok azt is jelzik továbbá, hogy az indakaterol a P-gp efflux pumpa alacsony affinitású szubsztrátja.

Glikopirronium

In vitro metabolizmus vizsgálatok állatok és emberek esetén a glikopirronium-bromid azonos metabolikus útvonalait mutatták. Különböző mono- és bisz-hidroxilált metabolitokat eredményező hidroxilációt és egy karboxilsav derivátum (M9) képződését eredményező hidrolízist észleltek. *In vivo*, az M9 az inhalált glikopirronium-bromid lenyelt dózis frakciójából képződik. A glikopirronium glükuronid- és/vagy szulfát konjugátumait ismételt inhaláció után kimutatták az emberi vizeletben, ami a távozó dózis körülbelül 3%-át tette ki.

Több CYP izoenzim felelős a glikopirronium oxidatív biotranszformációjáért. Nem valószínű, hogy a glikopirronium metabolizmusának a gátlása vagy az indukciója a hatóanyag szisztémás expozíciójának jelentős változását eredményezi.

In vitro inhibíciós vizsgálatok igazolták, hogy a glikopirronium-bromidnak nincs jelentős CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vagy CYP3A4/5 izoenzimekre vagy az MDR1, MRP2 vagy MXR efflux-transzporterekre és az OCT1 vagy OCT2 uptake-transzporterekre gyakorolt inhibíciós kapacitása. *In vitro* enzimindukciós vizsgálatok nem jelezték, hogy a glikopirronium-bromid klinikailag jelentős mértékben indukálná a vizsgált citokrom P450 izoenzimeket vagy az UGT1A1-et és az MDR1- és MRP2-transzportereket.

Elimináció

Indakaterol

A klinikai vizsgálatokban a vizelet útján változatlan formában kiválasztódó indakaterol mennyisége általában kevesebb volt, mint a távozó adag 2,5%-a. Az indakaterol átlagos renális clearance-e 0,46 és 1,20 liter/óra között volt. Az indakaterol 23,3 liter/órás szérumban clearance-ével összehasonlítva nyilvánvalóvá válik, hogy a renális clearance csekély szerepet játszik a szisztémásan hozzáférhető indakaterol eliminációjában (a szisztémás clearance kb. 2-5%-a).

Egy humán ADME-vizsgálatban, a szájon át adott indakaterol széklettel történő excretiója dominált a vizelettel történő kiválasztás felett. Az indakaterol az emberi székletbe elsősorban változatlan anyavegyület formájában (a dózis 54%-a) és kisebb mértékben hidroxilált indakaterol metabolitok (a dózis 23%-a) formájában választódott ki.

Az indakaterol szérumkoncentrációk multifázisos módon csökkentek, 45,5-126 óra közé eső átlagos terminális felezési idővel. Az indakaterol ismételt adagolását követő akkumulációjából számított effektív felezési idő 40-52 óra közé esett, ami összeegyeztethető a dinamikus egyensúlyi állapot kialakulásáig szükséges kb. 12-15 nappal.

Glikopirronium

[³H]-izotóppal jelölt glikopirronium-bromid intravénás beadása után a radioaktivitás vizeletbe történő átlagos kiválasztása 48 óra alatt a dózis 85%-át tette ki. A dózis további 5%-át az epében mutatták ki.

Az anyavegyület renalis eliminációja a szisztémásan rendelkezésre álló glikopirronium teljes clearance-ének körülbelül a 60-70%-át teszi ki, míg a nem renalis clearance-folyamatok megközelítőleg a 30-40%-ért felelősek. A biliaris clearance hozzájárul a nem renalis clearance-hez, de az elképzelések szerint a nem renalis clearance jelentős része a metabolizmus következménye.

Inhalációt követően a glikopirronium átlagos renalis clearance-e a 17,4 és 24,4 liter/óra tartományba esett. A glikopirronium renalis eliminációjában az aktív tubuláris szekréció működik közre. A vizeletben legfeljebb a távozó dózis 23%-a volt az anyavegyület.

A glikopirronium plazmakoncentrációja többfázisos módon csökkent. Az átlagos terminális felezési idő sokkal hosszabb volt inhaláció után (33-57 óra), mint intravénás (6,2 óra) és orális alkalmazást követően (2,8 óra). Az eliminációs mintázat az inhaláció utáni 24. órában és azt követően is hosszan tartó pulmonalis abszorpcióra és/vagy a glikopirroniumnak a szisztémás keringésbe történő transzportjára utal.

Linearitás/nem-linearitás

Indakaterol

Az indakaterol szisztémás expozíciója a (távozó) dózis növekedésével 120 mikrogrammtól 480 mikrogrammig) a dózissal arányos módon nőtt.

Glikopirronium

COPD-s betegeknél, farmakokinetikai dinamikus egyensúlyi állapot mellett, a glikopirroniumnak mind a szisztémás expozíciója, mind a vizelettel történő összes excretiója a 44-176 mikrogrammos (távozó) dózistartományban megközelítőleg a dózissal arányosan növekedett.

Speciális populációk

Ultibro Breezhaler

A COPD-s betegekkel az Ultibro Breezhaler inhalációja után nyert adatok populációs farmakokinetikai analízise nem mutatta, hogy az életkor, a nem és a (zsírmentes) testtömeg jelentős hatást gyakorolna az indakaterol és a glikopirronium szisztémás expozíciójára. A zsírmentes testtömeget (ami a testtömeg és a testmagasság függvénye) kovariánsként azonosították. A szisztémás expozíció és a zsírmentes testtömeg (vagy testtömeg) közötti negatív korrelációt figyeltek meg. Ugyanakkor a változás nagysága vagy a zsírmentes testtömeg prediktív pontossága miatt a dózis módosítása nem javasolt.

A dohányzási státusznak és a FEV₁-nek nem volt nyilvánvaló hatása az indakaterol és a glikopirronium Ultibro Breezhaler inhalációja utáni szisztémás expozíciójára.

Indakaterol

Egy populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy az életkornak (felnöttek, 88 éves korig), a nemi hovatartozásnak, a testtömegnek (32-168 kg) vagy a rassznak nincs klinikailag lényeges hatása az indakaterol farmakokinetikájára. Ez arra utalt, hogy ebben a populációban az etnikai alcsoportok között nincs semmilyen különbség.

Glikopirronium

A COPD-s betegekkel szerzett adatok populációs farmakokinetikai analízise a testtömeget és az életkort a szisztémás expozíció betegei közötti változatosságát elősegítő faktorként azonosította. A glikopirronium a javasolt dózisban minden életkorban és minden testtömeg-csoportban biztonságosan alkalmazható.

A nemi hovatartozásnak, a dohányzási státuszának és a kiindulási FEV₁-nek nem volt a szisztémás expozícióra gyakorolt nyilvánvaló hatása.

Beszűkült májműködésű betegek

Ultibro Breezhaler:

Monoterápiás összetevőinek klinikai farmakokinetikai jellegzetességei alapján az Ultibro Breezhaler a javasolt dózisban alkalmazható az enyhén és a közepes mértékben beszűkült májműködésű betegeknél. Súlyosan beszűkült májműködésű betegeknél nem áll rendelkezésre adat.

Indakaterol:

Az enyhe és a közepes mértékben beszűkült májműködésű betegeknél nem észlelték az indakaterol C_{max}-ban vagy AUC-ben bekövetkező lényeges változást, és a fehérjekötődés sem különbözött az enyhe és a közepes mértékben beszűkült májműködésű betegek és azok egészséges kontrolljai között. Súlyosan beszűkült májműködésű betegekkel nem végeztek vizsgálatokat.

Glikopirronium:

Beszűkült májműködésű betegekkel nem végeztek klinikai vizsgálatokat. A glikopirronium a szisztémás keringésből főként renalis excretióval ürül. Az elképzelések szerint a glikopirronium hepaticus metabolizmusának károsodása nem eredményezi a szisztémás expozíció klinikailag jelentős emelkedését.

Beszűkült veseműködésű betegek

Ultibro Breezhaler:

Monoterápiás összetevőinek klinikai farmakokinetikai jellegzetességei alapján az Ultibro Breezhaler a javasolt dózisban alkalmazható az enyhén, közepes mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél. A súlyosan beszűkült veseműködésű vagy dialysist igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az Ultibro Breezhaler csak akkor alkalmazható, ha a várható előny meghaladja a potenciális kockázatot.

Indakaterol:

Tekintettel arra, hogy a szervezetből történő eliminációban a vizelettel történő kiválasztás csak nagyon kis mértékű, ezért beszűkült veseműködésű betegekkel nem végeztek vizsgálatokat.

Glikopirronium:

A beszűkült veseműködés kihat a glikopirronium-bromid szisztémás expozíciójára. A teljes szisztémás expozíció (AUC_{last}) legfeljebb 1,4-szeres, közepes mértékű átlagos emelkedését észlelték az enyhe és a közepes mértékben beszűkült veseműködésű, valamint a 2,2-szeres emelkedését észlelték a súlyosan beszűkült veseműködésű és végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél. Enyhe és közepes mértékben beszűkült veseműködésű COPD-s betegeknél (számított glomerulus filtrációs ráta, eGFR ≥ 30 ml/perc/1,73 m²) a glikopirronium-bromid alkalmazható a javasolt dózisban.

Etnikai hovatartozás

Ultibro Breezhaler:

Egyik vegyület esetén sem volt lényeges különbség a teljes szisztémás expozícióban (AUC) a japán és a fehér bőrű vizsgálati alanyok között. Más etnikumok és rasszok esetén nem áll rendelkezésre elegendő adat.

Indakaterol:

Az etnikai alcsoportok között nem azonosítottak különbségeket. A fekete bőrű populációval korlátozott terápiás tapasztalat áll rendelkezésre.

Glikopirronium:

Nem volt lényeges különbség a teljes szisztémás expozícióban (AUC) a japán és a fehér bőrű vizsgálati alanyok között. Más etnikumok és rasszok esetén nem áll rendelkezésre elegendő adat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ultibro Breezhaler

A preklinikai vizsgálatok közé *in vitro* és *in vivo* farmakológiai biztonságossági vizsgálatok, patkányokkal és kutyákkal végzett ismételt dózisos inhalációs toxicitási vizsgálatok és egy, patkányokkal végzett inhalációs embrio-foetális fejlődési vizsgálat tartozott.

Kutyáknál az emelkedett pulzusszám nyilvánvaló volt az Ultibro Breezhaler és mindegyik monoterápiás összetevő minden dózisánál. Az Ultibro Breezhaler pulzusszámra gyakorolt hatásának nagysága és időtartama az önmagában adott egyes összetevők esetén megfigyelt változásokhoz viszonyítva növekedett, ami konzisztens az additív válasszal. Az elektrokardiogram intervallumok rövidülése és a csökkent szisztolés és diasztolés vérnyomás szintén nyilvánvaló volt. A kutyáknak önmagában vagy Ultibro Breezhaler-rel adott indakaterol hasonló előfordulási gyakoriságú és súlyosságú myocardialis léziókkal járt. A myocardialis léziók esetén a mellékhatást még nem okozó szint (no observed adverse effect level – NOAEL) melletti, az egyes összetevőkre vonatkozó szisztémás expozíció sorrendben 64-szer és 59-szer magasabb volt, mint embereknél.

Egy patkányokkal végzett embrio-foetális fejlődési vizsgálatban az Ultibro Breezhaler semmilyen dózisszintje mellett nem észleltek az embrióra vagy a foetusra gyakorolt hatásokat. A mellékhatást még nem okozó szint (NOAEL) melletti, az indakaterolra és a glikopirroniumra vonatkozó szisztémás expozíció sorrendben 79-szer és 126-szor magasabb volt, mint embereknél.

Indakaterol

A szív- és érrendszerre gyakorolt hatások az indakaterol béta₂-agonista tulajdonságainak tulajdoníthatók, ezek közé tartozik a tachycardia, az arrhythmia és kutyáknál a myocardialis léziók. Rágcsálóknál az orrüreg és a gége közepes fokú irritációját észlelték. Mindezek a hatások az embereknél várt értékeket jóval meghaladó expozíciók esetén voltak észlelhetőek.

Jóllehet, egy patkányokkal végzett fertilitási vizsgálatban az indakaterol nem befolyásolta az általános reprodukív teljesítményt, az indakaterollal kezelt embereknél kialakuló expozíciónál 14-szer magasabb expozíció mellett patkányoknál a növekedési időszak körül és a növekedési időszak után végzett vizsgálatokban a vemhes F₁ utódok számának csökkenését észlelték. Az indakaterol és metabolitjai gyorsan bekerültek a szoptató patkányok tejébe. Az indakaterol patkányoknál vagy nyulaknál nem volt sem embriotoxikus, sem teratogén.

Genotoxicitási vizsgálatok nem jeleztek semmilyen mutagén vagy klasztogén potenciált. A karcinogenitást egy patkányokon végzett, két évig tartó, és egy transzgenikus egereken végzett, hat hónapig tartó vizsgálatban értékelték. A benignus ovarium leiomyoma és az ovarium simaizomzat focalis hyperplasiájának patkányoknál észlelt emelkedett incidenciája egybevágott a más béta₂-adrenerg agonisták esetén jelentett hasonló eltérésekkel. Egereknél nem észleltek karcinogenitásra utaló bizonyítékot. Ezekben a vizsgálatokban az azokhoz a szintekhez tartozó szisztémás expozíció (AUC), amely mellett nemkívánatos hatás még nem volt észlelhető, patkányoknál legalább 7-szer és egereknél legalább 49-szer magasabb volt, mint ami az indakaterol napi egyszeri, maximális javasolt terápiás dóziséval kezelt embereknél kialakult.

Glikopirronium

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra- és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A glikopirronium-bromid muszkarin-receptor antagonistá tulajdonságainak tulajdonítható hatások közé tartozott a szívverésszám enyhe-közepes fokú emelkedése kutyáknál, a lencsehomály patkányoknál, valamint a csökkent glandularis szekrécióval járó, reverzibilis változások bekövetkezése patkányoknál és kutyáknál. Patkányoknál a légutak enyhe irritabilitását vagy adaptív változásait észlelték. Mindezek az eredmények a várható humán expozíciót jóval meghaladó expozíciók mellett jelentek meg.

Inhalációs alkalmazás után a glikopirronium sem patkányoknál, sem nyulaknál nem volt teratogén. Patkányoknál nem volt hatással a fertilitásra és a pre- és posztnatális fejlődésre. A glikopirronium-bromid és annak metabolitjai vemhes egereknél, nyulaknál és kutyáknál nem jutnak át jelentős mennyiségben a placentáris barrieren. A glikopirronium-bromid (annak metabolitjait is beleértve) szoptató patkányoknál kiválasztódott az anyatejbe, és legfeljebb 10-szer magasabb koncentrációt ért el az anyatejben, mint az anyaállat vérében.

A genotoxicitási vizsgálatok a glikopirronium-bromid esetén semmilyen mutagén vagy klasztogén potenciát nem tártak fel. Transzgénikus egerekkel *per os* adagolás és patkányokkal inhalációs alkalmazás mellett végzett karcinogenitási vizsgálatok nem tártak fel karcinogenitásra utaló bizonyítékot az embereknél javasolt, maximális napi egyszeri dózis adásánál észlelt szisztémás expozíció (AUC) megközelítőleg 53-szorosánál egereknél, és 75-szörösénél patkányoknál.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalom

Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

A csomagolásban lévő inhalátort ki kell dobni, miután a csomagolásban található összes kapszulát felhasználták!

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a kapszulákat mindig az eredeti buborékcsoomagolásban kell tárolni, és csak közvetlenül az alkalmazás előtt szabad abból eltávolítani.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az inhalátor teste és kupakja akrilonitril butadién sztirénből készült, a nyomógombok metil metakrilát akrilonitril butadién sztirénből készültek. A tűk és a rugók rozsdamentes acélból készültek.

PA/Alu/PVC – Alu adagonként perforált buboréksomagolás. Buboréksomagolásonként 6 vagy 10 kemény kapszulát tartalmaz.

Egyszeres csomagolás, mely 6 x 1, 10 x 1, 12 x 1, 30 x 1 vagy 90 x 1 kemény kapszulát tartalmaz, 1 inhalátorral együtt.

Gyűjtőcsomagolás, mely 96 (4 csomag, 24 x 1) kemény kapszulát és 4 inhalátort tartalmaz.

Gyűjtőcsomagolás, mely 150 (15 csomag, 10 x 1) kemény kapszulát és 15 inhalátort tartalmaz.

Gyűjtőcsomagolás, mely 150 (25 csomag, 6 x 1) kemény kapszulát és 25 inhalátort tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

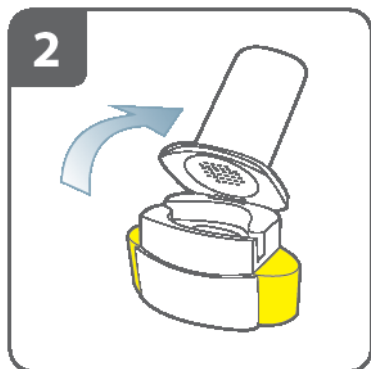
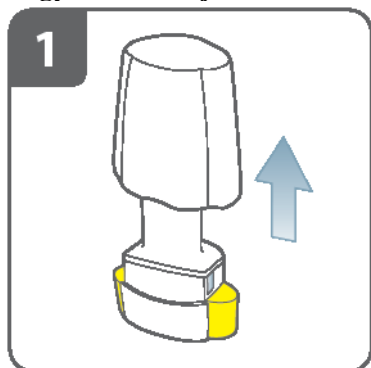
6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Minden új gyógyszerfelírásnál az akkor kapott inhalátort kell használni. A csomagolásban lévő inhalátort ki kell dobni, miután a csomagolásban található összes kapszulát felhasználták!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Kezelési és használati útmutató

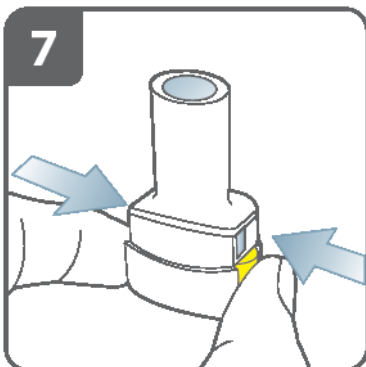
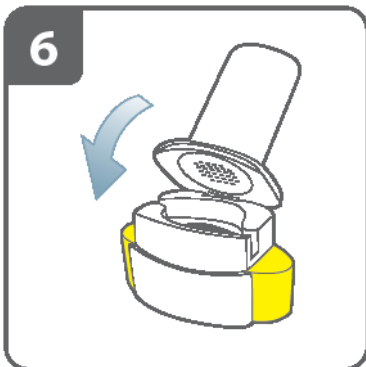
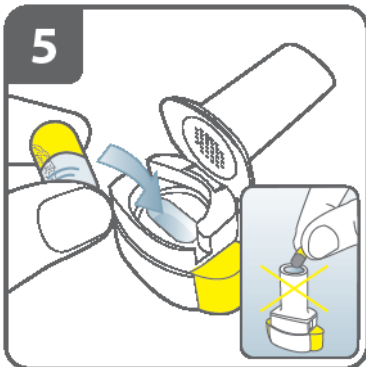
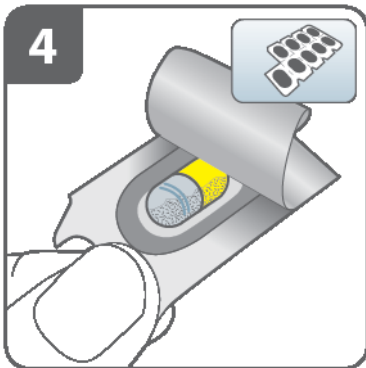
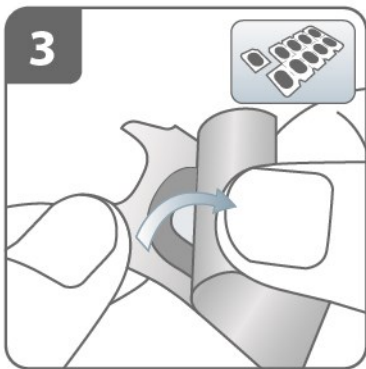
Hogyan használja az inhalátort?



Húzza le a kupakot!

Nyissa fel az inhalátort:

Tartsa erősen az inhalátor alját, és billentse meg a szájrészt. Ezzel az inhalátor kinyílik.



Készítse elő a kapszulát:

A perforáció mentén lépve, a buborékok egyikét válassza le a buborécsomagolásról.

Fogjon meg egy buborékot, és a kapszula szabaddá tételéhez válassza le a védőréteget.

Ne nyomja keresztül a kapszulát a fólián!

Vegyen ki egy kapszulát:

A kapszulákat mindig a buborécsomagolásban kell tárolni, és csak közvetlenül az alkalmazás előtt szabad abból kivenni.

Száraz kézzel vegye ki a kapszulát a buborécsomagolásból.

Ne nyelje le a kapszulát!

Helyezze be a kapszulát:

Helyezze be a kapszulát a kapszula-kamrába.

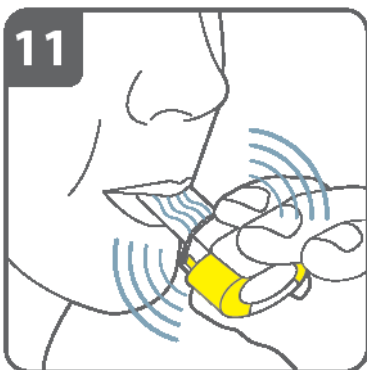
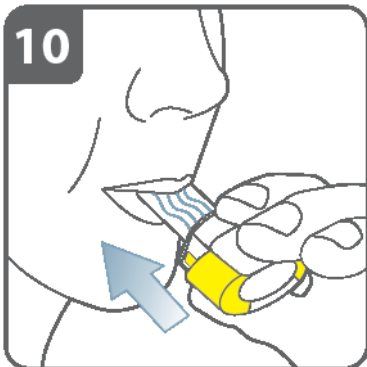
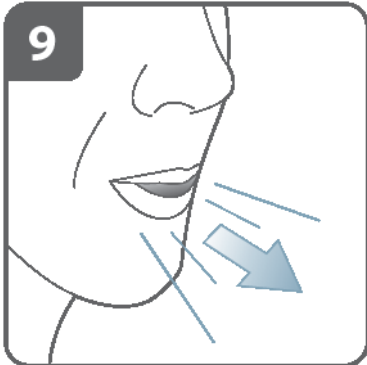
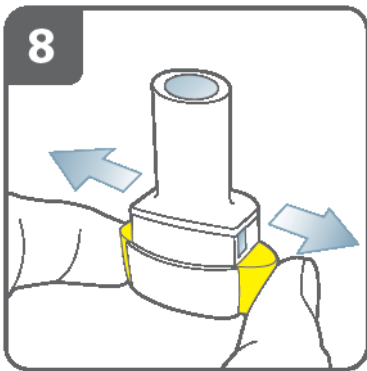
Soha ne tegyen kapszulát közvetlenül a szájrészebe!

Csukja be az inhalátort:

Csukja be az inhalátort, amíg **kattanó hangot** nem hall.

Szűrje át a kapszulát:

- Tartsa az inhalátort függőleges helyzetben, úgy, hogy a szájrésze felfelé mutasson.
- Mindkét oldalsó gomb egyidőben történő határozott benyomásával lyukassza ki a kapszulát. **Ezt csak egyszer tegye meg!**
- A kapszula átszűrésakor **kattanó hangot** kell hallania.



Teljesen engedje el az oldalsó gombokat.

Fújja ki a levegőt:

Mielőtt szájába veszi a szájrészt, fújja ki teljesen a levegőt.

Ne fújjon bele a szájrészbe!

Lélegezze be a gyógyszert:

Ahhoz, hogy mélyen, a légutakba lélegezze a gyógyszert:

- Tartsa az inhalátort a képen látható módon. Az oldalsó gomboknak jobbra és balra kell nézniük. Ne nyomja be az oldalsó gombokat!
- Vegye szájába a szájrészt és szorosan zárja körül az ajkaival.
- Gyorsan, de egyenletesen, és olyan mélyen lélegezzen be, amilyen mélyen csak tud. **Ne nyomja be az oldalsó gombokat!**

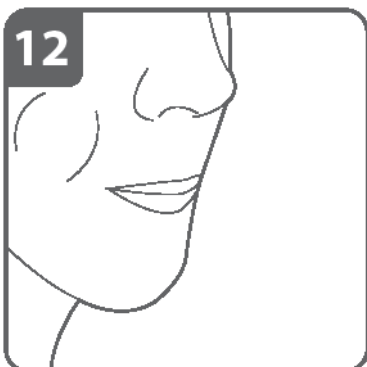
Megjegyzés:

Amint az inhalátoron keresztül levegőt vett, a kapszula megpördül a kamrában, és bűgő hangot kell hallania. Édes ízt fog érezni, miközben a gyógyszer a tüdejébe jut.

Ha nem hall bűgő hangot:

A kapszula beszorulhat a kapszulakamrába. Ha ez bekövetkezik:

- Nyissa ki az inhalátort, és az inhalátor aljának megütögetésével óvatosan szabadítsa ki a kapszulát. **Ne nyomja be az oldalsó gombokat!**
- A 9. és 10. lépések megismétlésével lélegezze be újra a gyógyszert.



Tartsa vissza a lélegzetét:

Miután belélegezte a gyógyszert:

- Legalább 5-10 másodpercig, vagy amilyen hosszan kényelmesen tudja, **tartsa vissza a lélegzetét**, eközben vegye ki a szájából az inhalátort.
- Ezután fújja ki a levegőt.
- Nyissa ki az inhalátort, hogy lássa, maradt-e por a kapszulában.

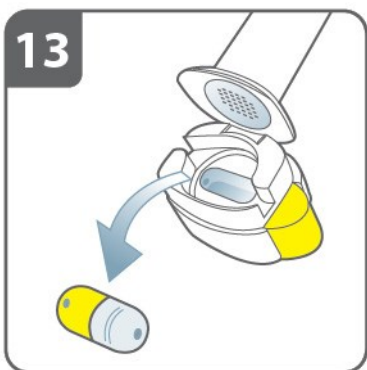
Ha por maradt a kapszulában:

- Zárja be az inhalátort.
- Ismétlje meg a 9-12. lépéseket.

A legtöbbször egy-két belélegzéssel képesek kiüríteni a kapszulát.

További információ

Néhányan nem sokkal egy gyógyszer belélegzése után esetenként rövid ideig köhöghetnek. Ne aggódjon, ha ez Önnel is megtörténik. Ha a kapszula üres, elegendő mennyiséget kapott a gyógyszeréből.



Miután beadta az Ultibro Breezhaler napi adagját:

- Nyissa fel újra a szájrészt, és a kapszula-kamrából kiütögetve, vegye ki az üres kapszulát. Az üres kapszulát dobja a háztartási hulladék közé.
- Csukja be az inhalátort, és tegye vissza a kupakját.

Ne tárolja a ki nem szűrt kapszulákat az inhalátorban!

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/862/001-008

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. szeptember 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. május 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

| Leírás | Lejárat napja |
|---|---|
| Nemzetközi adatbázis kohorsz vizsgálat Európában az RMP-ben meghatározott biztonságossági eredmények értékelésére az indakaterol/glikopirronium-bromid kombinációval kapcsolatban | Végső jelentés: 2018. negyedik negyedév |

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ultibro Breezhaler 85 mikrogramm/43 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában
indakaterol/glikopirronium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

110 mikrogramm indakaterol és 50 mikrogramm glikopirronium kapszulánként. A belélegzett indakaterol és glikopirronium mennyisége sorrendben 85 mikrogramm (mely megfelel 110 mikrogramm indakaterol-maleátnak) és 43 mikrogramm (mely megfelel 54 mikrogramm glikopirronium-bromidnak).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: laktózt és magnézium-sztearátot.
További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Inhalációs por kemény kapszulában

6 x 1 kapszula + 1 inhalátor
10 x 1 kapszula + 1 inhalátor
12 x 1 kapszula + 1 inhalátor
30 x 1 kapszula + 1 inhalátor
90 x 1 kapszula + 1 inhalátor

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag a csomagolásban található inhalátorral történő alkalmazásra.

Ne nyelje le a kapszulákat!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Inhalációs alkalmazás

90 napos kezeléshez [90 x 1 kapszula + 1 inhalátor]

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A csomagolásban lévő inhalátort ki kell dobni, miután a csomagolásban található összes kapszulát felhasználták!

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a kapszulák az eredeti buborékcsomagolásban tárolandók, amiket csak közvetlenül a felhasználás előtt távolítson el!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

| | |
|-----------------|---------------------------|
| EU/1/13/862/001 | 6 kapszula + 1 inhalátor |
| EU/1/13/862/007 | 10 kapszula + 1 inhalátor |
| EU/1/13/862/002 | 12 kapszula + 1 inhalátor |
| EU/1/13/862/003 | 30 kapszula + 1 inhalátor |
| EU/1/13/862/004 | 90 kapszula + 1 inhalátor |

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ultibro Breezhaler

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ultibro Breezhaler 85 mikrogramm/43 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában
indakaterol/glikopirronium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

110 mikrogramm indakaterol és 50 mikrogramm glikopirronium kapszulánként. A belélegzett indakaterol és glikopirronium mennyisége sorrendben 85 mikrogramm (mely megfelel 110 mikrogramm indakaterol-maleátnak) és 43 mikrogramm (mely megfelel 54 mikrogramm glikopirronium-bromidnak).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: laktózt és magnézium-sztearátot.
További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Inhalációs por kemény kapszulában

Gyűjtőcsomagolás: 96 (4 csomag, 24 x 1) kapszula + 4 inhalátor.

Gyűjtőcsomagolás: 150 (15 csomag, 10 x 1) kapszula + 15 inhalátor.

Gyűjtőcsomagolás: 150 (25 csomag, 6 x 1) kapszula + 25 inhalátor.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag a csomagolásban található inhalátorral történő alkalmazásra.

Ne nyelje le a kapszulákat!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Inhalációs alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A csomagolásban lévő inhalátort ki kell dobni, miután a csomagolásban található összes kapszulát felhasználták!

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a kapszulák az eredeti buborékcsomagolásban tárolandók, amiket csak közvetlenül a felhasználás előtt távolítson el!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/13/862/005 | 4 csomagból álló gyűjtőcsomagolás (24 kapszula és 1 inhalátor) |
| EU/1/13/862/008 | 15 csomagból álló gyűjtőcsomagolás (10 kapszula és 1 inhalátor) |
| EU/1/13/862/006 | 25 csomagból álló gyűjtőcsomagolás (6 kapszula és 1 inhalátor) |

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ultibro Breezhaler

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ultibro Breezhaler 85 mikrogramm/43 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában
indakaterol/glikopirronium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

110 mikrogramm indakaterol és 50 mikrogramm glikopirronium kapszulánként. A belélegzett indakaterol és glikopirronium mennyisége sorrendben 85 mikrogramm (mely megfelel 110 mikrogramm indakaterol-maleátnak) és 43 mikrogramm (mely megfelel 54 mikrogramm glikopirronium-bromidnak).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: laktózt és magnézium-sztearátot.
További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Inhalációs por kemény kapszulában

24 x 1 kapszula + 1 inhalátor. A gyűjtőcsomagolás része. Egységcsomagolásonként nem kiadható.
10 x 1 kapszula + 1 inhalátor. A gyűjtőcsomagolás része. Egységcsomagolásonként nem kiadható.
6 x 1 kapszula + 1 inhalátor. A gyűjtőcsomagolás része. Egységcsomagolásonként nem kiadható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag a csomagolásban található inhalátorral történő alkalmazásra.

Ne nyelje le a kapszulákat!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Inhalációs alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A csomagolásban lévő inhalátort ki kell dobní, miután a csomagolásban található összes kapszulát felhasználták!

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a kapszulák az eredeti buborékcsoomagolásban tárolandók, amiket csak közvetlenül a felhasználás előtt távolítson el!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

| | |
|-----------------|---|
| EU/1/13/862/005 | 4 csomagból álló gyűjtőcsomagolás (24 kapszula és 1 inhalátor) |
| EU/1/13/862/008 | 15 csomagból álló gyűjtőcsomagolás (10 kapszula és 1 inhalátor) |
| EU/1/13/862/006 | 25 csomagból álló gyűjtőcsomagolás (6 kapszula és 1 inhalátor) |

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ultibro Breezhaler

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS ÉS A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZVETLEN
KARTONDOBOZA KÜLSŐ DOBOZÁNAK BELSŐ FEDELE**

1. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Ne nyomja keresztül a kapszulát a fólián!

(1) A perforációk mentén tépje szét, (2) majd hajtsa vissza a fóliát, és (3) vegye ki a kapszulát.

Ne nyelje le a kapszulákat!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ultibro Breezhaler 85 µg/43 µg inhalációs por kemény kapszulában
indakaterol/glikopirronium

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag inhalációra

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Ultibro Breezhaler 85 mikrogramm/43 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában indakaterol/glikopirronium

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az Ultibro Breezhaler és milyen betegségek esetén alkalmazható?
 2. Tudnivalók az Ultibro Breezhaler alkalmazása előtt
 3. Hogyan kell alkalmazni az Ultibro Breezhaler-t?
 4. Lehetséges mellékhatások
 5. Hogyan kell az Ultibro Breezhaler-t tárolni?
 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
- Az Ultibro Breezhaler inhalátor használati utasítása

1. Milyen típusú gyógyszer az Ultibro Breezhaler és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Ultibro Breezhaler?

Ez a gyógyszer két hatóanyagot tartalmaz, egy indakaterol és egy glikopirronium-bromid nevűt. Ezek a hörgőtágítóknak (bronhodilatátoroknak) nevezett gyógyszerek csoportjába tartoznak.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Ultibro Breezhaler?

Ezt a gyógyszert a légzés megkönnyítésére alkalmazzák olyan felnőtt betegeknél, akiknek a krónikus obstruktív (a légutak szűkületével járó) tüdőbetegségnek (COPD) nevezett tüdőbetegség miatt nehézlégzésük van. COPD-ben a légutak körüli izmok összehúzódnak. Ez nehézlégzést okoz. Ez a gyógyszer gátolja ezeknek, a tüdőkben lévő izmoknak az összehúzóódását, ami megkönnyíti a levegő ki- és beáramlását a tüdőkbe.

Ha ezt a gyógyszert naponta egyszer alkalmazza, az segít csökkenteni a COPD mindennapi életére gyakorolt hatásait.

2. Tudnivalók az Ultibro Breezhaler alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Ultibro Breezhaler-t

- ha allergiás az indakaterolra vagy a glikopirroniumra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Ultibro Breezhaler alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbiak bármelyike igaz Önre:

- ha asztmája van – ezt a gyógyszert nem szabad asztma kezelésére alkalmazni.
- ha szívbetegsége van.
- ha epilepsziás rohama vagy görcse van.
- ha pajzsmirigybetegsége van (ún. tireotoxikózis).
- ha cukorbeteg.
- ha bármilyen olyan gyógyszert alkalmaz a tüdőbetegségére, ami hasonló hatóanyagokat tartalmaz (ugyanaz a gyógyszercsoport), mint amik az Ultibro Breezhaler-ben vannak (lásd „Egyéb gyógyszerek és az Ultibro Breezhaler” pontot).
- vesebetegsége van.
- ha súlyos májbetegsége van.
- szűkzugú glaukómának (zöld hályog) nevezett szembetegsége van.
- vizeletürítési zavara van.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), **akkor a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.**

Az Ultibro Breezhaler-kezelés alatt:

- **Hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget, ha az alábbiak bármelyikét észleli:**
 - szemfájdalom vagy a szemében jelentkező kellemetlen érzés, átmeneti homályos látás, fényforrások körül látható fényudvar vagy színes visszatükröződések, a szemek kivörösödése mellett, – ezek egy heveny szűkzugú glaukómás roham tünetei lehetnek.
 - nehézlégzés vagy nehezített nyelés, a nyelv, az ajkak vagy az arc feldagadása, bőrkiütés, viszketés és csalánkiütés (allergiás reakció tünetei).
 - közvetlenül a gyógyszer alkalmazása utáni mellkasi szorító érzés, köhögés, sípoló légzés vagy légszomj – ezek a paradox hörgőgörcsnek (bronhospazmusnak) nevezett állapot tünetei lehetnek.
- **Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a COPD-s tünetei, például a nehézlégzés, sípoló légzés, köhögés nem javulnak vagy romlanak.**

Az Ultibro Breezhaler-t a COPD fenntartó kezelésére alkalmazzák. Ne alkalmazza ezt a gyógyszert a légszomjjal vagy sípoló légzéssel járó, hirtelen kialakuló rohamok kezelésére.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek vagy 18 évesnél fiatalabb serdülőknek, mert ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az Ultibro Breezhaler

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Kérjük, feltétlenül mondja el kezelőorvosának, ha az alábbiakat alkalmazza:

- minden olyan gyógyszer esetén, ami hasonló lehet az Ultibro Breezhaler-hez (vagyis amely hasonló hatóanyagot tartalmaz).
- a magas vérnyomás vagy egyéb szívproblémák kezelésére alkalmazható, béta-blokkolóknak nevezett gyógyszerek (például a propranolol) vagy a zöld hályognak (glaukóma) nevezett szembetegségben alkalmazott egyes gyógyszerek (például a timolol).
- a vér káliumszintjét csökkentő gyógyszerek. Ezek közé tartoznak:
 - szteroidok (pl. prednizolon),
 - diuretikumok (vízhajtó tabletták), amelyeket a magas vérnyomás kezelésére alkalmaznak, mint például a hidroklorotiazid,
 - légzési problémákra adott gyógyszerek (mint például a teofillin).

Terhesség és szoptatás

Ezen gyógyszer terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, és nem ismert, hogy ennek a gyógyszernek a hatóanyaga bejut-e az emberi anyatejbe. Az Ultibro Breezhaler egyik hatóanyaga, az indakaterol, a méhre gyakorolt hatása következtében akadályozhatja a vajúrást.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Nem alkalmazhatja az Ultibro Breezhaler-t csak akkor, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy ez a gyógyszer befolyásolni fogja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ez a gyógyszer azonban okozhat szédülést (lásd 4. pont). Amennyiben a gyógyszer alkalmazásának ideje alatt szédülne, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

Az Ultibro Breezhaler laktózt tartalmaz

Ez a gyógyszer (kapszulánként 23,5 mg) laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.

A gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

3. Hogyan kell alkalmazni az Ultibro Breezhaler-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Ultibro Breezhaler-t alkalmazzon?

A szokásos adag naponta egy kapszula tartalmának belélegzése.

Naponta egyszer kell csak belélegeznie ezt a gyógyszert, mert hatása 24 órán át tart.

Ne alkalmazzon többet annál, mint amit kezelőorvosa mondott.

Idősek (75 éves vagy idősebbek)

Ugyanabban az adagban alkalmazhatja ezt a gyógyszert, mint más felnőttek, ha Ön 75 éves vagy idősebb.

Mikor alkalmazza az Ultibro Breezhaler-t?

Ezt a gyógyszert minden nap ugyanabban az időpontban alkalmazza. Ez abban is segít, hogy ne feledkezzen el az alkalmazásról.

Ezt a gyógyszert bármikor belelegezheti, táplálék vagy ital fogyasztása előtt vagy után is.

Hogyan lélegezze be az Ultibro Breezhaler-t?

- Az Ultibro Breezhaler inhalációs alkalmazásra való.
- Ebben a csomagban talál majd egy inhalátort és a gyógyszert inhalációs por formájában tartalmazó kapszulákat (buboréksomagolásban). A kapszulákat csak az ebben a csomagolásban található inhalátorral használja (Ultibro Breezhaler inhalátor)! A kapszuláknak mindaddig a buboréksomagolásban kell maradniuk, amíg nem kell felhasználnia azokat.
- A buboréksomagolás a hátsó fólia lehúzásával nyitható ki – ne nyomja keresztül a kapszulát a fólián!
- Amikor új csomagot kezd, használja az abban a csomagolásban lévő új Ultibro Breezhaler-t.
- A csomagolásban lévő inhalátort ki kell dobni, miután a csomagolásban található összes kapszulát felhasználták!
- Ne nyelje le a kapszulákat!
- Kérjük, olvassa el a betegtájékoztató végén lévő használati utasítást, ami további információkat tartalmaz az inhalátor alkalmazásával kapcsolatban.

Ha az előírtnál több Ultibro Breezhaler-t alkalmazott

Ha túl sok gyógyszert lélegzett be, vagy valaki más véletlenül használta a kapszuláit, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy menjen a legközelebbi sürgősségi osztályra. Mutassa meg az Ultibro Breezhaler csomagolását. Orvosi kezelésre lehet szükség. Előfordulhat a szokásosnál szaporább szívverés, fejfájás, álmoság, émelygés vagy hányás, illetve látászavar, székrekedés vagy vizeletürítési nehézség.

Ha elfelejtette alkalmazni az Ultibro Breezhaler-t

Ha elfelejt belelegezni egy adagot a szokásos időben, lélegezzen be egyet még aznap, amint teheti. Ezután a következő napon a szokásos időben alkalmazza a következő adagot. Ne lélegezzen be egynél több adagot ugyanazon napon.

Meddig kell folytassa az Ultibro Breezhaler-kezelést?

- Addig folytassa ezzel a gyógyszerrel a kezelést, amíg kezelőorvosa mondja.
- A COPD hosszantartó betegség, és az Ultibro Breezhaler-t **minden nap** alkalmaznia kell, nem csak akkor, amikor légzési problémái vagy más, COPD-s tünetei vannak.

Ha kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig folytassa ezzel a gyógyszerrel a kezelést, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- nehézlégzés vagy nehezített nyelés, a nyelv, az ajkak vagy az arc feldagadása, csalánkiütés, bőrkkiütés, – ezek egy allergiás reakció tünetei lehetnek.
- fáradtság vagy nagyfokú szomjúság, fokozott étvágy hízás nélkül, és a szokásosnál több vizelet ürítése, – ezek a magas vércukorszint (hiperglikémia) tünetei lehetnek.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- nagyon erős mellkasi fájdalom fokozott veritékezéssel, – ez súlyos szívbetegség (oxigénhiányos /iszkémiás/szívbetegség) lehet.
- a nyelv, az ajkak, az arc, illetve a torok duzzanata (az angioödéma lehetséges jelei).
- nehézlégzés sípoló légzéssel vagy köhögéssel.
- szemfájdalom vagy a szemben jelentkező kellemetlen érzés, átmeneti homályos látás, fényforrások körül látható fényudvar vagy színes visszatükröződések a szemek kivörösödése mellett, – ezek a zöld hályog tünetei lehetnek.
- szívritmuszavar.

Ha Önnél ezek közül a súlyos mellékhatások közül bármelyik jelentkezik, **azonnal kérjen orvosi segítséget.**

A további mellékhatások közé tartozhat:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- orrdugulás, tüszögés, köhögés, lázzal vagy anélkül jelentkező fejfájás, – ezek egy felső légúti fertőzés tünetei lehetnek.

Gyakori

- torokfájás és orrfolyás együtt, - ezek az orr- és torokgyulladás tünetei lehetnek.
- fájdalmas vagy gyakori vizeletürítés, - ezek a húgyhólyaghurutnak (cisztitisznek) nevezett húgyúti fertőzés jelei lehetnek.
- feszülő érzés vagy fájdalom az arc és a homlok területén, – ezek az orrmelléküreg-gyulladás (szinuszitisz) tünetei lehetnek.
- orrfolyás vagy orrdugulás.
- szédülés.
- fejfájás.
- köhögés.
- torokfájás.
- gyomorpanaszok, emésztési zavarok.
- fogszuvasodás.
- nehezebb vagy fájdalmas vizeletürítés, – ezek a húgyhólyag elzáródásának vagy a vizeletelakadásnak a tünetei lehetnek.
- láz.
- mellkasi fájdalom.

Nem gyakori

- alvászavar.
- szapora szívverés.
- szívdobogásérzés – szívritmuszavar tünetei.
- a beszédhang megváltozása (rekedtség).
- orrvérzés.
- hasmenés vagy gyomorfájdalom.
- szájszárazság.
- viszketés vagy bőrkürités.
- izom-, szalag-, ín-, ízületi és csontfájdalom.
- izomgörcs.
- izomfájdalom vagy -érzékenység.
- a karok vagy a lábak fájdalma.
- a kezek, a bokák és a lábak feldagadása.
- fáradtság.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- bizsergés vagy zsibbadás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ultibro Breezhaler-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő „Felhasználható” / „EXP” után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a kapszulák az eredeti buboréksomagolásban tárolandók, amiket csak közvetlenül a felhasználás előtt távolítson el!

A csomagolásban lévő inhalátort ki kell dobni, miután a csomagolásban található összes kapszulát felhasználták!

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a csomagolása sérült vagy a megbontás jeleit mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Ultibro Breezhaler?

- A készítmény hatóanyagai az indakaterol (maleát formában) és a glikopirrónium-bromid. 110 mikrogramm indakaterolnak megfelelő 143 mikrogramm indakaterol-maleát és 50 mikrogramm glikopirróniumnak megfelelő 63 mikrogramm glikopirrónium-bromid kapszulánként. A távozó adag (az az adag, ami elhagyja az inhalátor szájrészét), 85 mikrogramm indakaterollal (mely megfelel 110 mikrogramm indakaterol-maleátnak) és 43 mikrogramm glikopirróniummal (mely megfelel 54 mikrogramm glikopirrónium-bromidnak) egyenértékű.
- Az inhalációs por egyéb összetevői a laktóz-monohidrát és a magnézium-sztearát (lásd 2. pont, „Az Ultibro Breezhaler laktózt tartalmaz” című bekezdés).

Milyen az Ultibro Breezhaler külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Ultibro Breezhaler 85 mikrogramm/43 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában készítmény teteje átlátszó sárga, teste pedig natúr, átlátszó. Fehér vagy majdnem fehér port tartalmaznak, kékkel nyomtatott „IGP110.50” termékóddal két kék vonal alatt a kapszula testén, és feketével nyomtatott cég emblémával (U) a kapszula tetején.

Ebben a csomagban talál majd egy inhalátornak nevezett készüléket és buboréksomagolásban lévő kapszulákat. Minden buboréksomagolás 6 vagy 10 kemény kapszulát tartalmaz.

Az alábbi kiszerelések léteznek:

Az egyszeres csomagolás 6 x 1, 10 x 1, 12 x 1, 30 x 1 vagy 90 x 1 kemény kapszulát tartalmaz, 1 inhalátorral együtt.

A gyűjtőcsomagolás, mely 96 (4 csomag, 24 x 1) kemény kapszulát és 4 inhalátort tartalmaz.

A gyűjtőcsomagolás, mely 150 (15 csomag, 10 x 1) kemény kapszulát és 15 inhalátort tartalmaz.

A gyűjtőcsomagolás, mely 150 (25 csomag, 6 x 1) kemény kapszulát és 25 inhalátort tartalmaz.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

Gyártó

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialas

Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD

Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.

Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S

Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.

Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal

Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS

Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH

Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az Ultibro Breezhaler inhalátor használati utasítása

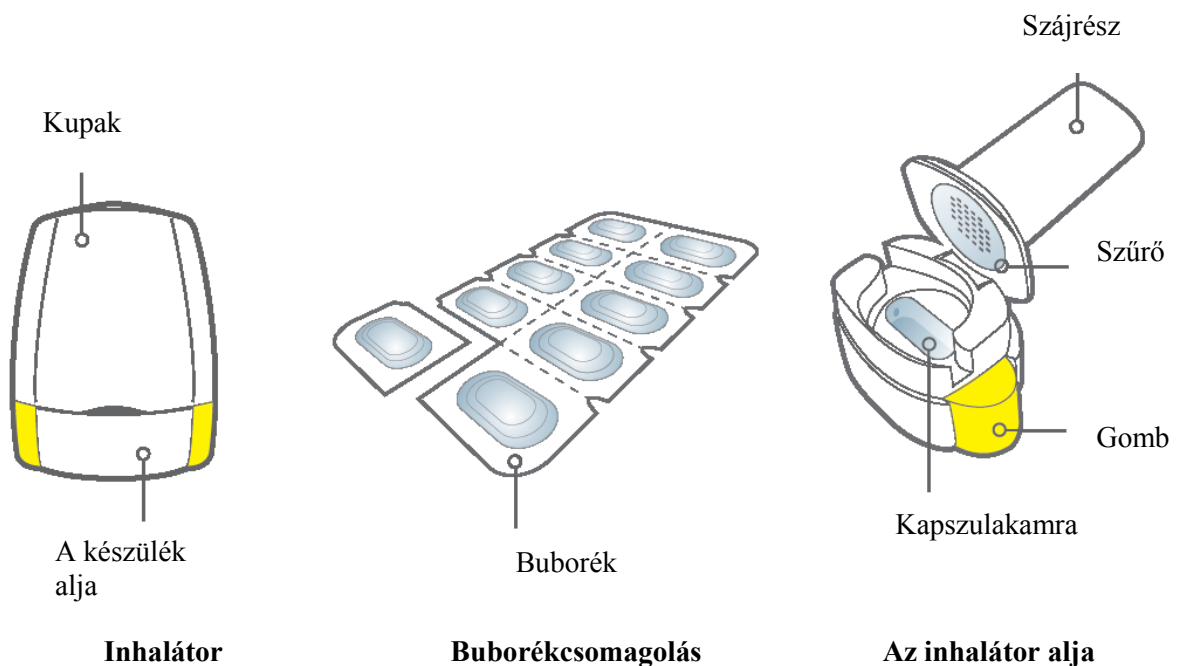
Kérjük, figyelmesen olvassa el az alábbi utasításokat, hogy tudja, hogyan kell alkalmaznia ezt a gyógyszert.

- Csak az ebben a csomagolásban található Ultibro Breezhaler inhalátort használja. Ne alkalmazza az Ultibro Breezhaler kapszulákat semmilyen más inhalátorban, és ne használja az Ultibro Breezhaler inhalátort semmilyen más kapszulában lévő gyógyszer belégzésére!
- A buboréksomagolásból történő eltávolításhoz ne nyomja keresztül a kapszulát a fólián!
- Amikor új csomagot kezd, csak az abban a csomagolásban lévő új Ultibro Breezhaler inhalátort használja.
- A csomagolásban lévő inhalátort ki kell dobni, miután a csomagolásban található összes kapszulát felhasználták! Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelessé vált gyógyszereit és inhalátorait miként semmisítse meg.
- Ne nyelje le a kapszulákat! A kapszulákban lévő por belégzésre való.

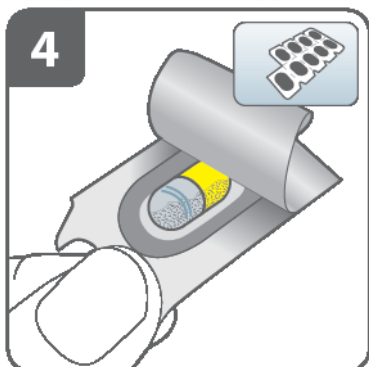
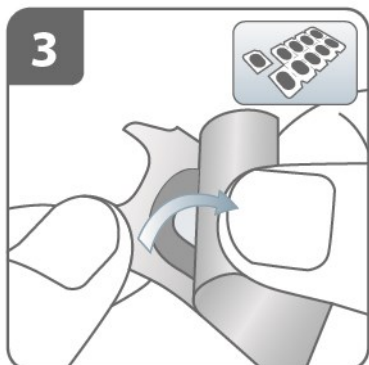
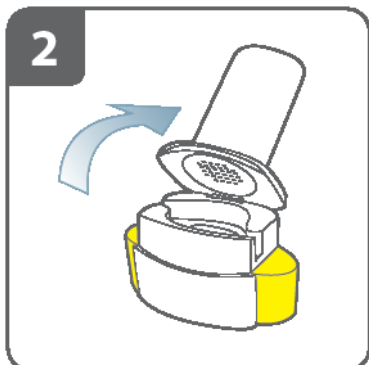
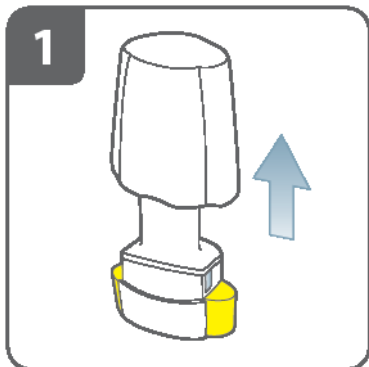
Az Ultibro Breezhaler csomagolás

Minden Ultibro Breezhaler csomagolás a következőket tartalmazza:

- egy Ultibro Breezhaler inhalátor.
- egy vagy több buboréksomagolás, melyek mindegyike 6 vagy 10 darab, az inhalátorban történő alkalmazásra való Ultibro Breezhaler kapszulát tartalmaz.



Hogyan használja az inhalátort?



Húzza le a kupakot!

Nyissa fel az inhalátort:

Tartsa erősen az inhalátor alját, és billentse meg a szájrészt. Ezzel az inhalátor kinyílik.

Készítse elő a kapszulát:

A perforáció mentén lépve, a buborékok egyikét válassza le a buboréksomagolásról.

Fogjon meg egy buborékot, és a kapszula szabadá tételéhez válassza le a védőréteget.

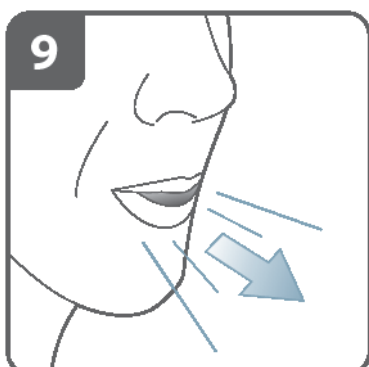
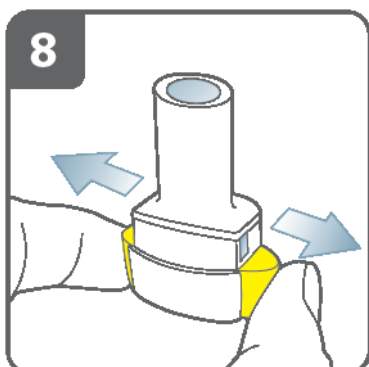
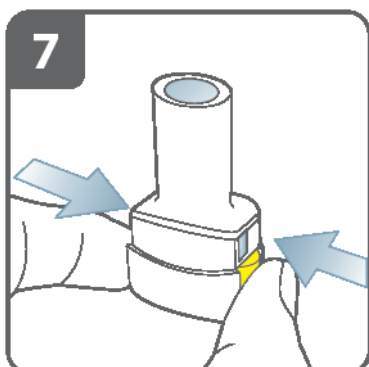
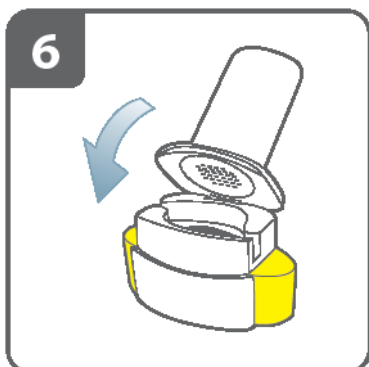
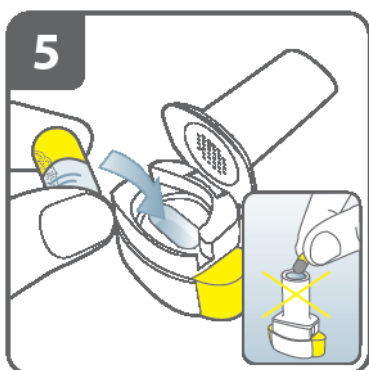
Ne nyomja keresztül a kapszulát a fólián.

Vegyen ki egy kapszulát:

A kapszulákat mindig a buboréksomagolásban kell tárolni, és csak közvetlenül az alkalmazás előtt szabad abból eltávolítani.

Száraz kézzel vegye ki a kapszulát a buboréksomagolásból.

Ne nyelje le a kapszulát!



Helyezze be a kapszulát:

Helyezze be a kapszulát a kapszula-kamrába.

Soha ne tegyen kapszulát közvetlenül a szájrészebe!

Csukja be az inhalátort:

Csukja be az inhalátort, amíg **kattanó hangot** nem hall.

Szűrje át a kapszulát:

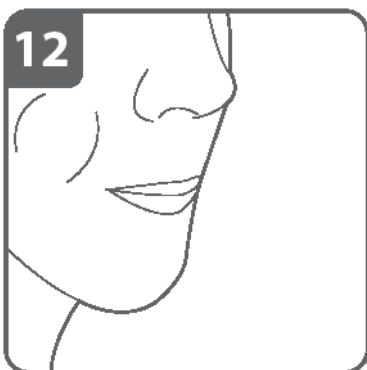
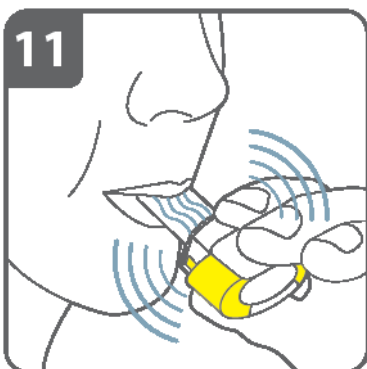
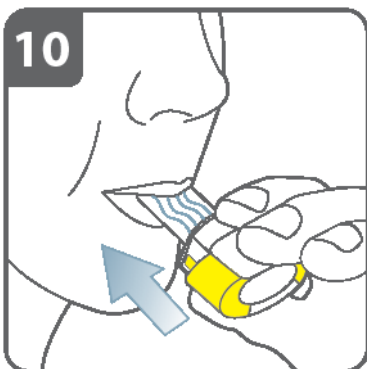
- Tartsa az inhalátort függőleges helyzetben, úgy, hogy a szájrészt felfelé mutasson.
- Mindkét oldalsó gomb egyidőben történő határozott benyomásával lyukassza ki a kapszulát. **Ezt csak egyszer tegye meg!**
- A kapszula átszúrásakor **kattanó hangot** kell hallania.

Teljesen engedje el az oldalsó gombokat.

Fújja ki a levegőt:

Mielőtt szájába veszi a szájrészt, fújja ki teljesen a levegőt.

Ne fújjon bele a szájrészebe!



Lélegezze be a gyógyszert:

Ahhoz, hogy mélyen, a légutakba lélegezze a gyógyszert:

- Tartsa az inhalátort a képen látható módon. Az oldalsó gomboknak jobbra és balra kell nézniük. Ne nyomja be az oldalsó gombokat!
- Vegye szájába a szájrészt és szorosan zárja körül az ajkaival.
- Gyorsan, de egyenletesen, és olyan mélyen lélegezzen be, amilyen mélyen csak tud. **Ne nyomja be az oldalsó gombokat!**

Megjegyzés:

Amint az inhalátoron keresztül levegőt vett, a kapszula megpördül a kamrában, és bűgő hangot kell hallania. Édes ízt fog érezni, miközben a gyógyszer a tüdejébe jut.

Ha nem hall bűgő hangot:

A kapszula beszorulhat a kapszulakamrába. Ha ez bekövetkezik:

- Nyissa ki az inhalátort, és az inhalátor aljának megütögetésével óvatosan szabadítsa ki a kapszulát. **Ne nyomja be az oldalsó gombokat!**
- A 9. és 10. lépések megismétlésével lélegezze be újra a gyógyszert.

Tartsa vissza a lélegzetét:

Miután belélegezte a gyógyszert:

- Legalább 5-10 másodpercig, vagy amilyen hosszan kényelmesen tudja, **tartsa vissza a lélegzetét**, eközben vegye ki a szájából az inhalátort.
- Ezután fújja ki a levegőt.
- Nyissa ki az inhalátort, hogy lássa, maradt-e por a kapszulában.

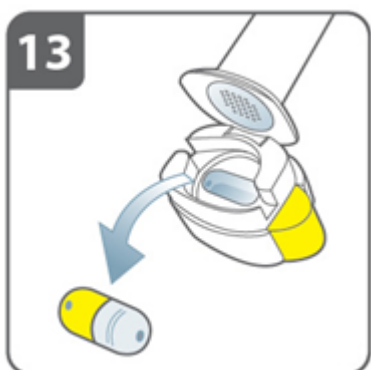
Ha por maradt a kapszulában:

- Zárja be az inhalátort.
- Ismétlje meg a 9-12. lépéseket.

A legtöbbben egy-két belégzéssel képesek kiüríteni a kapszulát.

További információ

Néhányan nem sokkal egy gyógyszer belégzése után esetenként rövid ideig köhöghetnek. Ne aggódjon, ha ez Önnel is megtörténik. Ha a kapszula üres, elegendő mennyiséget kapott a gyógyszeréből.



Miután beadta az Ultibro Breezhaler napi adagját:

- Nyissa fel újra a szájrészt, és a kapszula-kamrából kiütögetve, vegye ki az üres kapszulát. Az üres kapszulát dobja a háztartási hulladék közé.
- Csukja be az inhalátort, és tegye vissza a kupakját.

Ne tárolja a ki nem szűrt kapszulákat az inhalátorban!

További információ

Esetenként nagyon apró kapszuladarabok juthatnak át a szűrőn, és kerülhetnek a szájába. Ha ez bekövetkezik, akkor érezheti a nyelvén ezeket a darabokat. Nem ártalmas, ha ezeket a darabokat lenyeli vagy belélegzi. A kapszula összetörésének esélye megnő, ha a kapszulát egynél többször lyukasztja ki (7. lépés).

Hogyan kell az inhalátort tisztítani?

Soha ne mossa el vízzel az inhalátort! Ha ki akarja tisztítani az inhalátort, akkor a rajta maradt por eltávolítása érdekében egy száraz, nem bolyhosodó törlővel töröljön le minden port a szájrészről, kívül is és belül is. Tartsa az inhalátort szárazon!