

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hirobriz Breezhaler 150 mikrogrammi inhaleeritav pulber kõvakapslites

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kapsel sisaldab indakateroolmaleaati koguses, mis vastab 150 mikrogrammile indakateroolile (*indacaterolum*).

Inhalaatori huulikust väljastatakse 120 mikrogrammile indakateroolile vastav indakateroolmaleaadi annus.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kapsel sisaldab 24,8 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsioonipulber kõvakapslis

Valget pulbrit sisaldavad läbipaistvad (värvitud) kapslid, millele on mustas kirjas trükitud „IDL 150“ musta joone kohale ja firma logo (ℓ) musta joone alla.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hirobriz Breezhaler on näidustatud bronhe lõõgastavaks säilitusraviks hingamisteede obstruktsiooni korral kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitavaks annuseks on ühe 150-mikrogrammise kapsli sisu inhalatsioon üks kord päevas Hirobriz Breezhaler inhalaatorist. Annust tohib suurendada ainult arsti ettekirjutusel.

Ühe 300-mikrogrammise kapsli sisu inhaleerimisel üks kord päevas Hirobriz Breezhaler inhalaatorist on saadud täiendavat kliinilist kasu hingelduse leevendamisel, eriti raske KOKiga patsientidel. Maksimaalne annus on 300 mikrogrammi üks kord päevas.

Hirobriz Breezhalerit tuleb kasutada iga päev samal ajal.

Kui annus jääb manustamata, tuleb järgmine annus manustada järgmisel päeval tavalisel ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad

Maksimaalne plasmakontsentratsioon ja üldine süsteemne ekspositsioon suurenevad vanuse kasvades, kuid eakatel patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Maksakahjustus

Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Puuduvad andmed Hirobriz Breezhaleri kasutamise kohta raske maksakahjustusega patsientidel.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Lapsed

Puudub Hirobriz Breezhaleri asjakohane kasutus lastel (vanuses alla 18 aasta).

Manustamisviis

Ainult inhalatsiooniks. Hirobriz Breezhaler kapsleid ei tohi alla neelata.

Kapsleid tuleb blistrist eemaldada alles vahetult enne kasutamist.

Kapslite manustamiseks tohib kasutada ainult Hirobriz Breezhaler inhalaatorit (vt lõik 6.6). Kasutada tuleb iga uue retseptiga ette nähtud Hirobriz Breezhaler inhalaatorit.

Patsientidele tuleb õpetada preparaadi õiget manustamist. Kui hingamise paranemist ei toimu, tuleb patsiendilt küsida, kas ta neelab või inhaleerib ravimit.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Astma

Hirobriz Breezhaler on pikatoimeline beeta-2-adrenomimeetikum, mis on näidustatud ainult KOKi raviks ja seda ei tohi kasutada astma raviks, sest puuduvad andmed pikaajalise kasutamise kohta astma korral.

Pikatoimeliste beeta-2-adrenomimeetikumide kasutamine astma raviks võib suurendada riski astmaga seotud raskete kõrvanähtude tekkeks, sealhulgas astmaga seotud surmad.

Ülitundlikkus

On teatatud kohestest ülitundlikkusreaktsioonidest pärast Hirobriz Breezhaleri manustamist. Kui ilmnevad allergilisele reaktsioonile viitavad sümptomid (täpsemalt hingamis- või neelamisraskused, keele, huulte ja näo turse, urtikaaria, nahalööve), tuleks Hirobriz Breezhaleri kasutamine koheselt lõpetada ja alustada alternatiivset ravi.

Paradoksaalne bronhospasm

Nagu igasuguse inhaleeritava ravi puhul, võib Hirobriz Breezhaleri manustamisel tekkida paradoksaalne bronhospasm, mis võib olla eluohtlik. Paradoksaalse bronhospasmi tekkimisel tuleb Hirobriz Breezhaleri kasutamine otsekohe lõpetada ja alustada alternatiivset ravi.

Haiguse süvenemine

Hirobriz Breezhaler ei ole näidustatud ägedate bronhospasmi episoodide raviks, st hooravimina. Kui ravi ajal Hirobriz Breezhaleriga tekib KOKi süvenemine, tuleb patsiendi seisundit ja KOKi raviskeemi uuesti hinnata. Hirobriz Breezhaleri ööpäevast annust ei tohi suurendada üle maksimaalse annuse, milleks on 300 mikrogrammi.

Süsteemsed toimed

Kuigi Hirobriz Breezhaleri soovitatavate annuste manustamise järgselt ei täheldata tavaliselt kliiniliselt olulist toimet kardiovaskulaarsüsteemile, tuleb indakaterooli sarnaselt teiste beeta-2-adrenomimeetikumidega kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel esinevad kardiovaskulaarsed haigused (koronaartõbi, äge müokardiinfarkt, südame rütmihäired, hüpertensioon), krambiseisundid või türeotoksikoos, ning samuti patsientidel, kes on ebatavaliselt tundlikud beeta-2-adrenomimeetikumide suhtes.

Kardiovaskulaarsed toimed

Sarnaselt teiste beeta-2-adrenomimeetikumidega võib indakaterool mõnedel patsientidel esile kutsuda kliiniliselt olulise kardiovaskulaarse toime, mis avaldub pulsisageduse kiirenemise, vererõhu tõusu ja/või sümptomite sagenemisenä. Sellise toime ilmnemisel võib olla vaja ravi katkestada. Lisaks on beeta-adrenomimeetikumide kasutamisel tekkinud muutused elektrokardiogrammis (EKG), nagu T-saki lamnemine, QT-intervalli pikenemine ja ST-segmeni depressioon, kuigi nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata. Seega tuleb pikatoimelisi beeta-2-adrenomimeetikume (*long-acting beta2-adrenergic agonist*, LABA) või LABA-t sisaldavaid ravimeid nagu Hirobriz Breezhaler kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel esineb või kahtlustatakse QT-intervalli pikenemist või kes kasutavad QT-intervalli mõjutavaid ravimpreparaate.

Hüpokaleemia

Beeta-2-adrenomimeetikumid võivad mõnedel patsientidel esile kutsuda väljendunud hüpokaleemia, mis võib põhjustada kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid. Seerumi kaaliumisisalduse langus on tavaliselt mööduv ning ei vaja kaaliumi manustamist. Raskekujulise KOKiga patsientidel võivad hüpokaleemia teket soodustada hüpoksia ja samaaegne ravi (vt lõik 4.5), mille tagajärjel võib suureneeda eelsoodumus südame rütmihäirete tekkeks.

Hüperglükeemia

Beeta-2-adrenomimeetikumide suurte annuste inhaleerimise järgselt võib tekkida plasma glükoosisalduse suurenemine. Hirobriz Breezhaleriga ravi alustamise järgselt tuleb diabeetikutel hoolikamalt jälgida plasma glükoosisaldust.

Kliinilistes uuringutes esines Hirobriz Breezhaleri soovitatavate annuste kasutamisel veresuhkru taseme kliiniliselt väljendunud muutusi üldiselt sagedamini (1...2% võrra) kui platseebo puhul. Hirobriz Breezhaleri kasutamist ei ole uuritud halvasti kontrollitud diabeediga patsientidel.

Abiained

Kapslid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Sümpatomimeetilise toimega ravimid

Sümpatomimeetilise toimega teiste ravimpreparaatide samaaegsel manustamisel (üksinda või osana kombinatsioonravist) võivad tugevneda Hirobriz Breezhaleri kõrvaltoimed.

Hirobriz Breezhalerit ei tohi kasutada koos teiste pikatoimeliste beeta-2-adrenomimeetikumidega või ravimitega, mis sisaldavad pikatoimelisi beeta-2-adrenomimeetikume.

Hüpokaleemiat põhjustav ravi

Samaaegne hüpokaleemiat põhjustav ravi metüülksantiini derivaatide, steroidide või kaaliumi mittesäästvate diureetikumidega võib potentseerida beeta-2-adrenomimeetikumide võimalikku hüpokaleemilist toimet, seetõttu on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Beeta-adrenoblokaatorid

Beeta-adrenoblokaatorid ja beeta-2-adrenomimeetikumid võivad samaaegsel manustamisel üksteise toimet vähendada või antagoniseerida. Seetõttu ei tohi indakaterooli manustada koos beeta-adrenoblokaatoritega (kaasa arvatud silmatilkadega), välja arvatud juhul, kui nende kasutamiseks on tungiv vajadus. Eelistada tuleks kardioselektiivseid beeta-adrenoblokaatoreid, kuigi neid tuleb manustada ettevaatusega.

Metaboolsed ja transportsüsteemil põhinevad koostoimed

Indakaterooli kliirensis osalevate CYP3A4 ja P-glükoproteiini (P-gp) inhibeerimisel suureneb indakaterooli süsteemne ekspositsioon kuni kaks korda. Koostoimetest tingitud ekspositsiooni suurenemise ulatus ei tõstata ohutuselaseid küsimusi, kuna Hirobriz Breezhaleri kasutamine kliinilistes uuringutes kuni ühe aasta vältel maksimaalsest soovitatavast terapeutilisest annusest kuni kaks korda suuremates annustes oli ohutu.

Ei ole tõestatud, et indakaterool põhjustaks koostoimeid samaaegselt kasutatavate ravimitega. *In vitro* uuringud on näidanud, et indakateroolil on ebaoluline potentsiaal põhjustada metaboolseid koostoimeid teiste ravimitega kliinilises praktikas saavutatavate süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Indakaterooli kasutamise kohta rasedatel ei ole andmeid. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele kliiniliselt saavutatavate kontsentratsioonide puhul (vt lõik 5.3). Sarnaselt teiste beeta-2-adrenomimeetikumidega võib indakaterool pärssida sünnitustegevust emaka silelihaseid lõõgastava toime tõttu. Hirobriz Breezhalerit tohib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui loodetav kasu ületab võimalikud riskid.

Imetamine

Ei ole teada, kas indakaterool/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakokineetilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et indakaterool/metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3). Ei saa välistada riski rinnapiimatoidul lapsele. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Rottidel on täheldatud tiinuse vähenemist. Sellegipoolest on ebatõenäoline, et maksimaalse soovitatava annuse inhaleerimise järgselt mõjutab indakaterool inimestel reproduktiivsust ja viljakust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Hirobriz Breezhaler ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Soovitatud annuste puhul kõige sagedamini ilmnunud kõrvaltoimed olid nasofarüingiit (14,3%), ülemiste hingamisteede infektsioon (14,2%), köha (8,2%), peavalu (3,7%) ja lihaskrambid (3,5%). Need kõrvaltoimed olid enamasti kerged või möödukad ning nende esinemissagedus vähenes ravi jätkumisel.

Soovitatud annuste puhul näitab Hirobriz Breezhaleri kõrvaltoimete profiil KOKihaigetel kliiniliselt ebaolulisi süsteemseid toimeid seoses beeta-2-adrenergilise stimulatsiooniga. Keskmise südame löögisageduse muutused olid alla ühe löögi minutis ning tahhükardiat esines harva ja sarnase esinemissagedusega nagu platseebo puhul. Ei leitud QT_cF olulist pikenemist võrreldes platseeboga. QT_cF intervalli märkimisväärse pikenemise [st >450 ms (meestel) ja >470 ms (naistel)] ja hüpokaleemia esinemissagedus oli sarnane platseeboga. Vere glükoosisisalduse maksimaalsete muutuste keskmine oli sarnane Hirobriz Breezhaleri ja platseebo puhul.

Tabelina esitatud kõrvaltoimete kokkuvõte

Hirobriz Breezhaleri III faasi kliinilises arendusprogrammis osalesid patsiendid, kelle kliiniliseks diagnoosiks oli keskmise raskusega või raske KOK. 4764 patsienti said indakaterooli kuni ühe aasta jooksul maksimaalsest soovitatavast annusest kuni kaks korda suuremates annustes. Nendest patsientidest 2611 said raviks 150 mikrogrammi üks kord päevas ja 1157 300 mikrogrammi üks kord päevas. Umbes 41% patsientidest oli raske KOK. Patsientide keskmine vanus oli 64 aastat, 48% patsientidest olid 65-aastased või vanemad ning enamik (80%) oli valge nahavärviga.

Tabelis 1 toodud kõrvaltoimed on loetletud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassile KOKi ohutusandmebaasis. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse vähenemise järjekorras järgmiselt: Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed	Esinemissageduse kategooria
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage
Nasofarüngiit	Sage
Sinusiit	Sage
Immunsüsteemi häired	
Ülitundlikkus ¹	Aeg-ajalt
Ainevahetus-ja toitumishäired	
Diabeet ja hüperglükeemia	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	
Peavalu	Sage
Pearinglus	Sage
Paresteesia	Aeg-ajalt
Südame häired	
Südame isheemiatõbi	Aeg-ajalt
Kodade virvendus	Aeg-ajalt
Palpitatsioonid	Aeg-ajalt
Tahhükardia	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Köha	Sage
Orofarüingealne valu, sealhulgas kõriärritus	Sage
Rinorröa	Sage
Paradoksaalne bronhospasm	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sügelus/lööve	Aeg-ajalt
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Lihasspasm	Sage
Müalgia	Aeg-ajalt
Muskuloskeetaalne valu	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Rindkerevalu	Sage
Perifeersed tursed	Sage

¹ Turuletulekujärgselt on teatatud Hirobriz Breezhaleri kasutamisega seotud ülitundlikkusest. Need teated pärinevad määramata suurusega populatsioonist ja seetõttu ei ole alati võimalik usaldusväärset hinnata sagedust ega tuvastada seost ravimpreparaadi kasutamisega. Seetõttu arvatati sagedus kliiniliste uuringute kogemuse põhjal.

600 mikrogrammi üks kord päevas annuse korral oli Hirobriz Breezhaleri ohutusprofiil üldiselt sarnane soovitatud annuste puhul täheldatuga. Täiendav kõrvaltoime oli treemor (sage).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

III faasi kliinilistes uuringutes täheldasid tervishoiutöötajad kliinikuvisiitidel, et keskmiselt 17...20% patsientidest tekkis sporaadiline köha, mis tavaliselt ilmnis 15 sekundi jooksul peale inhalatsiooni ja kestis tüüpiliselt 5 sekundit (suitsetajatel umbes 10 sekundit). Seda täheldati sagedamini nais- kui meespatsientidel ja sagedamini suitsetajatel kui endistel suitsetajatel. Pärast inhalatsiooni tekkinud köha ei põhjastanud ühegi soovitatud annustes ravimit saanud patsiendi uuringust lahkumist (köha on KOKi sümptom ning kõrvaltoimena kirjeldas köha ainult 8,2% patsientidest). Puuduvad tõendid selle kohta, et inhalatsiooni järgselt tekkinud köha oleks seotud bronhospasmi, ägenemiste, haiguse süvenemise või toime kadumisega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

KOKihaigetel seostati maksimaalsest soovitatavast terapeutilisest annusest 10 korda suuremaid ühekordseid annuseid pulsisageduse mõõduka kiirenemise, süstoolse vererõhu mõõduka tõusu ja QT_c-intervalli mõõduka pikenemisega.

Indakaterooli üleannustamine põhjustab tõenäoliselt beeta-2-adrenomimeetikumidele tüüpiliste toimete tugevnemist, st tahhükardia, treemor, südamepekslemine, peavalu, iiveldus, oksendamine, uimasus, ventrikulaarsed arütmiaid, metaboolne atsidoos, hüpokaleemia ja hüperglükeemia.

Näidustatud on toetav ja sümptomaatiline ravi. Rasketel juhtudel tuleb patsiendid hospitaliseerida. Kaaluda võib kardioselektiivsete beetablokaatorite kasutamist, kuid ainult arsti järelevalve all ja äärmise ettevaatusega, sest beeta-adrenoblokaatorid võivad esile kutsuda bronhospasmi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, selektiivsed beeta-2-adrenomimeetikumid, ATC-kood: R03AC18

Toimemehhanism

Beeta-2-adrenomimeetikumide farmakoloogilised toimed on vähemalt osaliselt tingitud intratsellulaarse adenüültsüklaasi stimulatsioonist. See on ensüüm, mis katalüüsib adenosiin trifosfaadi (ATP) konversiooni tsükliliseks 3',5'-adenosiinmonofosfaadiks (tsükliline monofosfaat). Tsüklilise AMP sisalduse suurenemine põhjustab bronhide silelihaste lõõgastumist. *In vitro* uuringud on näidanud, et pikatoimelisel beeta-2-adrenomimeetikumil indakateroolil on enam kui 24 korda suurem agonistlik toime beeta₂-retseptorite kui beeta₁-retseptorite suhtes ning 20 korda suurem agonistlik toime kui beeta₃-retseptorite suhtes.

Inhaleerimisel toimib indakaterool kopsudes lokaalselt bronhodilataatorina. Indakaterool on nanomolaarse aktiivsusega partsiaalne agonist inimese beeta₂-adrenoretseptorite tasemel. Isoleeritud inimese bronhis algab indakaterooli toime kiiresti ja kestab kaua.

Kuigi beeta₂-retseptorid on valdavad adrenoretseptorid bronhide silelihastes ja beeta₁-retseptorid on valdavad retseptorid inimese südames, moodustavad beeta₂-adrenoretseptorid inimese südames 10...50% kõikidest adrenoretseptoritest. Beeta₂-adrenoretseptorite täpne funktsioon südames on teadmata, kuid nende olemasolu suurendab võimalust, et isegi väga selektiivsetel beeta-2-adrenomimeetikumidel võib olla kardiaalseid toimeid.

Farmakodünaamilised toimed

Hirobriz Breezhaler, mida manustati üks kord päevas annustes 150 ja 300 mikrogrammi, viis järjekindlalt kopsufunktsiooni kliiniliselt olulise paranemiseni (mida mõõdeti forsseeritud ekspiratoorse mahu järgi ühes sekundis, FEV₁) 24 tunni jooksul mitmetes kliinilistes farmakodünaamika ja efektiivsuse uuringutes. Toime algas kiiresti 5 minuti jooksul pärast inhalatsiooni, koos FEV₁ suurenemisega algväärtusest 110...160 ml, mis on võrreldav 200 mikrogrammi kiiretoimelise beeta-2-agonisti salbutamooli toimega ja statistiliselt oluliselt kiirem võrreldes 50/500 mikrogrammi salmeterooli/flutikasooniga. FEV₁ keskmine maksimaalne paranemine algväärtusest oli 250...330 ml püsikontsentratsiooni faasis.

Bronhe lõõgastav toime ei sõltunud ravimi manustamise ajast, hommik või õhtu.

Hirobriz Breezhaler vähendas kopsude hüperinflatsiooni, mille tulemusena suurenes inspiratoorne kapatsiteet vastavalt koormusel ja puhkeolekus võrreldes platseeboga.

Toime südamel elektrofüsioloogiale

2-nädalases topeltpimedas, platseebo ja aktiivse võrdlusravimiga (moksifloksatsiiniga) kontrollitud uuringus, kus osales 404 tervet vabatahtlikku, demonstreeriti QT_cF intervalli maksimaalset keskmist (90% usaldusintervallid) pikenemist (millisekundites) 2,66 (0,55, 4,77) 2,98 (1,02, 4,93) ja 3,34 (0,86, 5,82) võrra vastavalt 150-, 300- ja 600-mikrogrammist korduvate annuste manustamise järgselt. Puuduvad tõendid kontsentratsiooni-delta QT_c seose kohta hinnatud annuste vahemikus.

Nagu demonstreeriti 605 KOKihaige osalusega 26-nädalases, topeltpimedas, platseeboga kontrollitud III faasi uuringus, puudus kliiniliselt oluline erinevus arütmiate tekke osas 24 tunni jooksul, uuringu alguses ja kuni kolmel korral 26-nädalase raviperioodi jooksul Hirobriz Breezhaleri soovitatud annustega ravi saanud ja platseebot või tiotroopiumravi saanud patsientide vahel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliiniline arendusprogramm sisaldas ühte 12-nädalast, kahte kuuekuulist (millest ühe kestust pikendati ühe aastani, et hinnata ohutust ja talutavust) ning ühte üheaastast randomiseeritud kontrollitud uuringut KOKi kliinilise diagnoosiga patsientidel. Nendes uuringutes hinnati kopsufunktsiooni ning hingeldust, ägenemisi ja tervisega seotud elukvaliteeti.

Kopsufunktsioon

Hirobriz Breezhaleri manustamine üks kord päevas annustes 150 ja 300 mikrogrammi viis kopsufunktsiooni kliiniliselt olulise paranemiseni. 12 nädala esmase tulemusnäitaja (24. tunni minimaalse FEV₁) osas viis 150-mikrogrammine annus FEV₁ 130...180 ml suurenemiseni võrreldes platseeboga (p<0,001) ja 60 ml suurenemiseni võrreldes kaks korda päevas manustatud 50 mikrogrammi salmeterooliga (p<0,001). 300-mikrogrammine annus viis FEV₁ 170...180 ml suurenemiseni võrreldes platseeboga (p<0,001) ja 100 ml suurenemiseni võrreldes kaks korda päevas manustatud 12 mikrogrammi formoterooliga (p<0,001). Mõlemad annused viisid FEV₁ 40...50 ml suurenemiseni võrreldes üks kord päevas manustatud 18 mikrogrammi avatud sildiga tiotroopiumiga (150 mikrogrammi, p=0,004; 300 mikrogrammi, p=0,01). Hirobriz Breezhaleri 24-tunnine bronhe lõõgastav toime püsis esimesest annusest kuni üheaastase raviperioodi lõpuni, ilma et oleks ilmnenu toime kadumist (tahhüfülaksia).

Süümptomaatiline toime

Mõlemad annused viisid statistiliselt tähtsate sümptomite paranemiseni võrreldes platseeboga hingelduse ja tervisliku seisundi osas (hinnati vastavalt [TDI] *Transitional Dyspnoea Index* ja [SGRQ] *St. George's Respiratory Questionnaire* abil). Tundlikkuse ulatus oli üldiselt kõrgem aktiivsetest võrdlusravimitest (tabel 2). Lisaks vajasid Hirobriz Breezhaleriga ravitud patsiendid oluliselt vähem hooravimit, neil oli platseeboga võrreldes rohkem hooravimi vajaduseta päevi ja neil oli oluliselt suurenenud päevade osakaal, mil puudusid päeva ajal esinevad sümptomid.

Üle 6 kuu kestnud ravi efektiivsuse uuring näitas, et KOKi ägenemiste sagedus oli statistiliselt oluliselt väiksem platseeboga võrreldes. Ravimi võrdlus platseeboga näitas 0,68 (95% CI [0,47, 0,98]; p-väärtus 0,036) ja 0,74 (95% CI [0,56, 0,96]; p-väärtus 0,026) vastavalt 150 mikrogrammi ja 300 mikrogrammi puhul.

Piiratud ravikogemus on saadaval Aafrika päritolu üksikisikutelt.

Tabel 2 Sümptomite vähenemine pärast 6 kuud kestnud ravi

Ravi Annus (mikrogramm)	Indakaterool 150 1x päevas	Indakaterool 300 1x päevas	Tiotroopium 18 1x päevas	Salmeterool 50 2x päevas	Formoterool 12 2x päevas	Platseebo
Patsientide protsent, kes saavutasid MCID TDI [†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Patsientide protsent, kes saavutasid MCID SGRQ [†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Hooravimi annuste vähenemine päevas võrreldes algväärtusega	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Ilma hooravimi kasutamiseta päevade protsent	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/e	42 ^a 42 ^b

Uuringu ülesehitus^a: indakaterool 150 mikrogrammi, salmeterool ja platseebo; ^b: indakaterool 150 ja 300 mikrogrammi, tiotroopium ja platseebo; ^c: indakaterool 300 mikrogrammi, formoterool ja platseebo

[†] MCID = minimaalne kliiniliselt oluline erinevus (≥ 1 punkti muutus - TDI, ≥ 4 punkti muutus - SGRQ)

n/e= ei hinnatud kuuendal kuul

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Hirobriz Breezhaleriga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Indakaterool on R-konfiguratsiooniga kiraalne molekul.

Farmakokineetilised andmed on saadud tervete vabatahtlike ja KOKihaigetega läbi viidud kliinilistest uuringutest.

Imendumine

Indakaterooli maksimaalse kontsentratsiooni saabumise aeg seerumis oli umbes 15 min pärast ühekordsete või korduvate inhaleeritavate annuste manustamist. Indakaterooli süsteemne ekspositsioon suurenes annuse suurenedes (150 mikrogrammilt 600 mikrogrammini) annusega proportsionaalselt. Indakaterooli absoluutne biosaadavus pärast inhaleeritava annuse manustamist oli keskmiselt 43% kuni 45%. Süsteemne ekspositsioon saavutatakse kopsudest ja seedetraktist imendumise tulemusena; umbes 75% süsteemsest ekspositsioonist saavutati kopsudest imendumise tulemusena ja 25% seedetraktist imendumise tulemusena.

Indakaterooli kontsentratsioon seerumis suurenes korduval üks kord päevas manustamisel. Püsikontsentratsioon saabus 12...14 päeva jooksul. Indakaterooli keskmine akumulatsioon suhe, st AUC 24-tunnise manustamisintervalli jooksul jäi 14. päeval võrreldes 1. päevaga vahemikku 2,9...3,5 150...600-mikrogrammiste inhaleeritavate annuste manustamisel üks kord päevas.

Jaotumine

Pärast intravenooset infusiooni oli indakaterooli jaotusruumala terminaalse eliminatsiooni faasi jooksul 2557 liitrit, mis näitab ulatuslikku jaotumist. *In vitro* inimese seerumi- ja plasmavalkudega seonduvus oli vastavalt 94,1...95,3% ja 95,1...96,2%.

Biotransformatsioon

Radioaktiivselt märgistatud indakaterooli suukaudse manustamise järgselt inimeste ADME (*absorption, distribution, metabolism, excretion* – imendumise, jaotumise, metabolismi, eritumise) uuringus oli muutumatul kujul indakaterool põhiline seerumis leiduv komponent, moodustades umbes ühe kolmandiku kogu ravimiga seotud AUC-st 24 tunni jooksul. Hüdroksüülitud derivaat oli põhiline seerumis leiduv metaboliit. Indakaterooli fenool-O-glükuroniid ja hüdroksüülitud indakaterool olid teised peamised metaboliidid. Metaboliitidena tehti kindlaks ka hüdroksüülitud derivaadi diastereomeer, indakaterooli N-glükuroniid ning C- ja N-dealküülitud metaboliidid.

In vitro uuringud näitasid, et UGT1A1 on ainus UGT isovorm, mille vahendusel toimus indakaterooli metabolism fenool-O-glükuroniidiks. Oksüdatiivsed metaboliidid leiti inkubeerimisel rekombinantse CYP1A1, CYP2D6 ja CYP3A4-ga. CYP3A4 loetakse põhiliseks isoensüümiks, mis vastutab indakaterooli hüdroksüülimise eest. *In vitro* uuringud näitasid ka seda, et indakaterool on väljavoolupumba P-gp madala afiinsusega substraat.

Eritumine

Kliinilistes uuringutes, mis sisaldasid uriini kogumist, oli muutumatul kujul uriiniga eritunud indakaterooli kogus üldjuhul alla 2% annusest. Indakaterooli renaalne kliirens oli keskmiselt 0,46...1,20 liitrit/tunnis. Võrreldes indakaterooli kliirensiga seerumist (23,3 liitrit/tunnis), on selge, et renaalsel kliirensil on vähemtähtis roll (umbes 2...5% süsteemsest kliirensist) süsteemselt ringleva indakaterooli eliminatsioonis.

Inimeste ADME uuringus, kus indakaterooli manustati suu kaudu, eritus ravimit rohkem rooja kui uriiniga. Indakaterool eritus inimese rooja peamiselt muutumatul kujul (54% annusest) ja vähemal määral indakaterooli hüdroksüülitud metaboliitidena (23% annusest). Massitasakaal oli täielik, kuna $\geq 90\%$ annusest avastati väljahoidetes.

Indakaterooli kontsentratsioon seerumis vähenes mitmefaasiliselt keskmise terminaalse poolväärtusajaga vahemikus 45,5...126 tundi. Efektiivne poolväärtusaeg, mis kalkuleeriti indakaterooli akumulatsiooni põhjal pärast korduvat manustamist, jäi vahemikku 40...52 tundi, mis on kooskõlas püsikontsentratsiooni saavutamise ajaga (ligikaudu 12...14 päeva).

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et vanusel (täiskasvanud kuni vanuseni 88 aastat), sool, kehakaalul (32...168 kg) või rassist puudub kliiniliselt oluline mõju indakaterooli farmakokineetikale. Analüüs ei näidanud võimalikke erinevusi etniliste gruppide vahel.

Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei täheldatud indakaterooli C_{max} või AUC olulisi muutusi, samuti ei erinenud valkudega seonduvus kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientide ning tervete kontrollisikute vahel. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud.

Kuna neerudel on ravimi eliminatsioonis väga väike roll, siis neerukahjustusega patsientidel uuringut läbi ei viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Indakaterooli beeta-2-agonistlikest omadustest tingitud toimed kardiovaskulaarsüsteemile olid tahhükardia, arütmiaid ja müokardi kahjustus koertel. Närilistel täheldati ninaõõne ja kõri vähest ärritust. Kõik need leiud saadi ekspositsiooni väärtuste puhul, mis tunduvalt ületavad inimestel saavutatavaid väärtusi.

Kuigi indakaterool ei mõjutanud üldist reproduktsioonivõimet rottidel läbi viidud fertiilsusuuringutes, täheldati Hirobriz Breezhaleriga ravitud rottidel sünnieelse ja-järgse arengu uuringus F₁ põlvkonna rottidel tiinete järeltulijate arvu langust 14 korda kõrgema ekspositsiooniga kui inimestel. Indakaterool ei olnud rottidel või küülikutel embrüotoksilise või teratogeense toimega.

Genotoksilisuse uuringutes ei ilmnenud mutageenset ega klastogeenset toimet. Kartsinogeensust hinnati kaheaastases rottide uuringus ja kuuekuulises transgeensete hiirte uuringus. Healoomulise munasarja leiomüoomi ja munasarja silelihaste paikse hüperplaasia suurenenud esinemissagedus rottidel oli vastavuses teiste beeta-2-adrenomimeetikumide puhul kirjeldatud sarnaste leidudega. Hiirtel kartsinogeensust ei täheldatud. Süsteemse ekspositsiooni (AUC) väärtused rottidel ja hiirtel, mis ei põhjustanud kõrvaltoimete teket nendes uuringutes, olid vastavalt vähemalt 7 ja 49 korda suuremad kui inimestel, kes said ravi Hirobriz Breezhaleriga üks kord päevas annuses 300 mikrogrammi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli koostis

Laktoosmonohüdraat

Kapsli kest

Želatiin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida blistris niiskuse eest kaitstult ning eemaldada blistrist alles vahetult enne kasutamist.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Hirobriz Breezhaler on inhalatsiooniseade ühekordse annuse manustamiseks. Inhalaatori korpus ja kork on valmistatud akrülonitriilbutadienüstüreenist, nupud on valmistatud metüülmetakrülaat-akrülonitriilbutadienüstüreenist. Nõelad ja vedrud on valmistatud roostevabast terasest.

PA/Alu/PVC - Alu blister sisaldab 10 kõvakapslit.

Karbis on 10 kapslit ja üks Hirobriz Breezhaler inhalaator.
Karbis on 30 kapslit ja üks Hirobriz Breezhaler inhalaator.

2 pakendist (mõlemas 30 kapslit ja 1 inhalaator) koosnev multipakend.
3 pakendist (igas 30 kapslit ja 1 inhalaator) koosnev multipakend.
30 pakendist (igas 10 kapslit ja 1 inhalaator) koosnev multipakend.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pärast kõigi kapslite kasutamist tuleb inhalaator hävitada.

Kasutus- ja käsitlemisjuhend

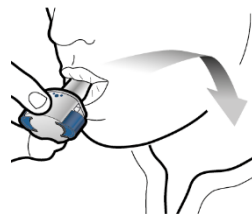
Enne Hirobriz Breezhaleri kasutamist lugege palun täielikku **kasutusjuhendit**.



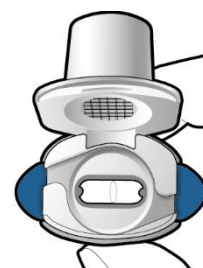
Paigalda



Läbista ja vabasta

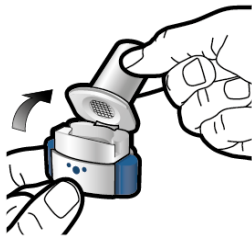


Hinga sügavalt sisse

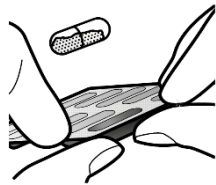


Vaata, kas kapsel on tühi

1	2	3	Vaata
1.a samm : Eemaldage kork	2.a samm : Torgake kapslisse augud ühe korruga Hoidke inhalaatorit püstises asendis. Vajutage kindlalt ja üheaegselt kahte inhalaatori külgedel olevat nuppu, et torgata kapslisse augud.	3.a samm : Hingake täielikult välja <u>Ärge puhuge huulikusse.</u>	Vaadake, kas kapsel on tühi Avage inhalaator, et näha, kas pulbrit on kapslisse alles jäänud.

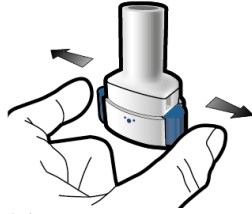


1.b samm :
Avage inhalaator

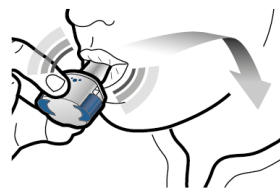


1.c samm :
Eemaldage kapsel
Eemaldage üks kapsel
blistrist.
Ärge kapslit alla neelake.

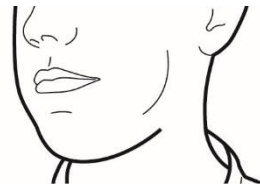
Kapsli purunemisel
kuulete heli.
Kapslit tohib läbistada
ainult üks kord.



2.b samm :
Vabastage külgmised
nupud



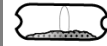
3.b samm :
Hingake ravimit
sügavalt sisse
Hoidke inhalaatorit nagu
pildil näidatud.
Pange huuliku ots suhu
ja sulgege huuled tihedalt
selle ümber.
Ärge vajutage külgmisi
nuppe.
Hingake kiiresti ja nii
sügavalt sisse kui
võimalik.
Sissehingamise ajal
kuulete surisevat heli.
Sissehingamisel võite
ravimi maitset tunda.



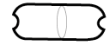
3.c samm :
Hoidke hinge kinni
Hoidke hinge kinni
vähemalt 5 sekundit.

Kui pulbrit on kapslisse
alles jäänud:

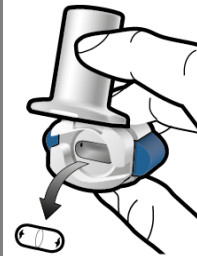
- Sulgege inhalaator.
- Korrake samme 3a
kuni 3c.



Allesjäänud
pulber



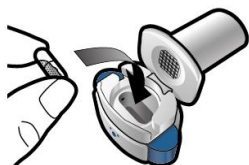
Tühi



Eemaldage tühi kapsel
pesast

Visake tühi kapsel
majapidamisjäätmete
hulka.

Sulgege inhalaator ja
pange kork tagasi.



1.d samm :

Paigaldage kapsel

Ärge kunagi pange kapslit otse huulikusse.



1.e samm :

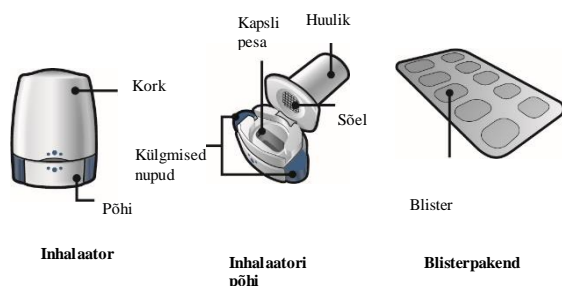
Sulgege inhalaator

Oluline teave

- Hirobriz Breezhaleri kapsleid peab alati hoidma blisterpakendis ja eemaldama alles vahetult enne kasutamist.
- Ärge kapslit alla neelake.
- Ärge kasutage Hirobriz Breezhaleri kapsleid üheski teises inhalaatoris.
- Ärge kasutage Hirobriz Breezhaleri inhalaatorit ühegi teise ravimi manustamiseks.
- Ärge kunagi asetage kapslit suhu ega inhalaatori huulikusse.
- Ärge vajutage külgmisi nuppe rohkem kui üks kord.
- Ärge puhuge huulikusse.
- Ärge vajutage külgmisi nuppe samal ajal kui hingate huulikust sisse.
- Ärge katsuge kapsleid märgade kätega.
- Ärge kunagi peske inhalaatorit veega.

Teie Hirobriz Breezhaleri pakend sisaldab:

- Ühte Hirobriz Breezhaleri inhalaatorit
- Ühte või mitut blisterpakendit, millest igapähe on kas 6 või 10 Hirobriz Breezhaleri kapslit inhalaatoris kasutamiseks



Korduma kippuvad küsimused

Miks ei teinud inhalaator sissehingamise ajal heli?

Kapsel võib olla kinni jäänud kapslipesasse. Kui see juhtub, vabasta kapsel ettevaatlikult, koputades inhalaatori põhjale. Hinga ravimit uuesti sisse, korrates samme 3.a kuni 3.c.

Mida teha, kui pulbrit on kapsli sisse alles jäänud?

Te pole piisavalt ravimit kätte saanud. Sulgege inhalaator ja korrake samme 3.a kuni 3.c.

Kõhisin pärast sissehingamist – on see oluline?

See võib juhtuda. Olete piisavalt ravimit kätte saanud juhul kui kapsel on tühi.

Tundsin keelel väikeseid kapslitükke – on see oluline?

See võib juhtuda. See pole ohtlik. Kapsli kildudeks purunemise võimalus suureneb, kui kapslit läbistatakse rohkem kui üks kord.

Inhalaatori puhastamine

Pühkige huuliku sise- ja välispind üle puhta kuiva kiuvaba lapiga, et eemaldada pulbri jäägid. Hoidke inhalaator kuivana. Ärge kunagi peske inhalaatorit veega.

Inhalaatori hävitamine pärast kasutamist

Iga inhalaator tuleb hävitada pärast seda, kui kõik kapslid on ära kasutatud. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid ja inhalaatoreid, mida enam ei vajata.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/594/001-005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30. november 2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. september 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hirobriz Breezhaler 300 mikrogrammi inhaleeritav pulber kõvakapslites

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kapsel sisaldab indakateroolmaleaati koguses, mis vastab 300 mikrogrammile indakateroolile (*indacaterolum*).

Inhalaatori huulikust väljastatakse 240 mikrogrammile indakateroolile vastav indakateroolmaleaadi annus.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kapsel sisaldab 24,6 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsioonipulber kõvakapslis

Valget pulbrit sisaldavad läbipaistvad (värvitud) kapslid, millele on sinises kirjas trükitud „IDL 300“ sinise joone kohale ja firma logo (ℓ) sinise joone alla.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hirobriz Breezhaler on näidustatud bronhe lõõgastavaks säilitusraviks hingamisteede obstruktsiooni korral kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitavaks annuseks on ühe 150-mikrogrammise kapsli sisu inhalatsioon üks kord päevas Hirobriz Breezhaler inhalaatorist. Annust tohib suurendada ainult arsti ettekirjutusel.

Ühe 300-mikrogrammise kapsli sisu inhaleerimisel üks kord päevas Hirobriz Breezhaler inhalaatorist on saadud täiendavat kliinilist kasu hingelduse leevendamisel, eriti raske KOKiga patsientidel. Maksimaalne annus on 300 mikrogrammi üks kord päevas.

Hirobriz Breezhalerit tuleb kasutada iga päev samal ajal.

Kui annus jääb manustamata, tuleb järgmine annus manustada järgmisel päeval tavalisel ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad

Maksimaalne plasmakontsentratsioon ja üldine süsteemne ekspositsioon suurenevad vanuse kasvades, kuid eakatel patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Maksakahjustus

Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Puuduvad andmed Hirobriz Breezhaleri kasutamise kohta raske maksakahjustusega patsientidel.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Lapsed

Puudub Hirobriz Breezhaleri asjakohane kasutus lastel (vanuses alla 18 aasta).

Manustamisviis

Ainult inhalatsiooniks. Hirobriz Breezhaler kapsleid ei tohi alla neelata.

Kapsleid tuleb blistrist eemaldada alles vahetult enne kasutamist.

Kapslite manustamiseks tohib kasutada ainult Hirobriz Breezhaler inhalaatorit (vt lõik 6.6). Kasutada tuleb iga uue retseptiga ette nähtud Hirobriz Breezhaler inhalaatorit.

Patsientidele tuleb õpetada preparaadi õiget manustamist. Kui hingamise paranemist ei toimu, tuleb patsiendilt küsida, kas ta neelab või inhaleerib ravimit.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Astma

Hirobriz Breezhaler on pikatoimeline beeta-2-adrenomimeetikum, mis on näidustatud ainult KOKi raviks ja seda ei tohi kasutada astma raviks, sest puuduvad andmed pikaajalise kasutamise kohta astma korral.

Pikatoimeliste beeta-2-adrenomimeetikumide kasutamine astma raviks võib suurendada riski astmaga seotud raskete kõrvanähtude tekkeks, sealhulgas astmaga seotud surmad.

Ülitundlikkus

On teatatud kohestest ülitundlikkusreaktsioonidest pärast Hirobriz Breezhaleri manustamist. Kui ilmnevad allergilisele reaktsioonile viitavad sümptomid (täpsemalt hingamis- või neelamisraskused, keele, huulte ja näo turse, urtikaaria, nahalööve), tuleks Hirobriz Breezhaleri kasutamine koheselt lõpetada ja alustada alternatiivset ravi.

Paradoksaalne bronhospasm

Nagu igasuguse inhaleeritava ravi puhul, võib Hirobriz Breezhaleri manustamisel tekkida paradoksaalne bronhospasm, mis võib olla eluohtlik. Paradoksaalse bronhospasmi tekkimisel tuleb Hirobriz Breezhaleri kasutamine otsekohe lõpetada ja alustada alternatiivset ravi.

Haiguse süvenemine

Hirobriz Breezhaler ei ole näidustatud ägedate bronhospasmi episoodide raviks, st hooravimina. Kui ravi ajal Hirobriz Breezhaleriga tekib KOKi süvenemine, tuleb patsiendi seisundit ja KOKi raviskeemi uuesti hinnata. Hirobriz Breezhaleri ööpäevast annust ei tohi suurendada üle maksimaalse annuse, milleks on 300 mikrogrammi.

Süsteemsed toimed

Kuigi Hirobriz Breezhaleri soovitatavate annuste manustamise järgselt ei täheldata tavaliselt kliiniliselt olulist toimet kardiovaskulaarsüsteemile, tuleb indakaterooli sarnaselt teiste beeta-2-adrenomimeetikumidega kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel esinevad kardiovaskulaarsed haigused (koronaartõbi, äge müokardiinfarkt, südame rütmihäired, hüpertensioon), krambiseisundid või türeotoksikoos, ning samuti patsientidel, kes on ebatavaliselt tundlikud beeta-2-adrenomimeetikumide suhtes.

Kardiovaskulaarsed toimed

Sarnaselt teiste beeta-2-adrenomimeetikumidega võib indakaterool mõnedel patsientidel esile kutsuda kliiniliselt olulise kardiovaskulaarse toime, mis avaldub pulsisageduse kiirenemise, vererõhu tõusu ja/või sümptomite sagenemisena. Sellise toime ilmnemisel võib olla vaja ravi katkestada. Lisaks on beeta-adrenomimeetikumide kasutamisel tekkinud muutused elektrokardiogrammis (EKG), nagu T-saki lamenumine, QT-intervalli pikenemine ja ST-segmeni depressioon, kuigi nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata. Seega tuleb pikatoimelisi beeta-2-adrenomimeetikume (*long-acting beta2-adrenergic agonist*, LABA) või LABA-t sisaldavaid ravimeid nagu Hirobriz Breezhaler kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel esineb või kahtlustatakse QT-intervalli pikenemist või kes kasutavad QT-intervalli mõjutavaid ravimpreparaate.

Hüpokaleemia

Beeta-2-adrenomimeetikumid võivad mõnedel patsientidel esile kutsuda väljendunud hüpokaleemia, mis võib põhjustada kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid. Seerumi kaaliumisisalduse langus on tavaliselt mööduv ning ei vaja kaaliumi manustamist. Raskekujulise KOKiga patsientidel võivad hüpokaleemia teket soodustada hüpoksia ja samaaegne ravi (vt lõik 4.5), mille tagajärjel võib suureneeda eelsoodumus südame rütmihäirete tekkeks.

Hüperglükeemia

Beeta-2-adrenomimeetikumide suurte annuste inhaleerimise järgselt võib tekkida plasma glükoosisisalduse suurenemine. Hirobriz Breezhaleriga ravi alustamise järgselt tuleb diabeetikutel hoolikamalt jälgida plasma glükoosisisaldust.

Kliinilistes uuringutes esines Hirobriz Breezhaleri soovitatavate annuste kasutamisel veresuhkru taseme kliiniliselt väljendunud muutusi üldiselt sagedamini (1...2% võrra) kui platseebo puhul. Hirobriz Breezhaleri kasutamist ei ole uuritud halvasti kontrollitud diabeediga patsientidel.

Abiained

Kapslid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Sümpatomimeetilise toimega ravimid

Sümpatomimeetilise toimega teiste ravimpreparaatide samaaegsel manustamisel (üksinda või osana kombinatsioonravist) võivad tugevneda Hirobriz Breezhaleri kõrvaltoimed.

Hirobriz Breezhalerit ei tohi kasutada koos teiste pikatoimeliste beeta-2-adrenomimeetikumidega või ravimitega, mis sisaldavad pikatoimelisi beeta-2-adrenomimeetikume.

Hüpokaleemiat põhjustav ravi

Samaaegne hüpokaleemiat põhjustav ravi metüülksantiini derivaatide, steroidide või kaaliumi mittesäästvate diureetikumidega võib potentseerida beeta-2-adrenomimeetikumide võimalikku hüpokaleemilist toimet, seetõttu on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Beeta-adrenoblokaatorid

Beeta-adrenoblokaatorid ja beeta-2-adrenomimeetikumid võivad samaaegsel manustamisel üksteise toimet vähendada või antagoniseerida. Seetõttu ei tohi indakaterooli manustada koos beeta-adrenoblokaatoritega (kaasa arvatud silmatilkadega), välja arvatud juhul, kui nende kasutamiseks on tungiv vajadus. Eelistada tuleks kardioselektiivseid beeta-adrenoblokaatoreid, kuigi neid tuleb manustada ettevaatusega.

Metaboolsed ja transportsüsteemil põhinevad koostoimed

Indakaterooli kliirensis osalevate CYP3A4 ja P-glükoproteiini (P-gp) inhibeerimisel suureneb indakaterooli süsteemne ekspositsioon kuni kaks korda. Koostoimetest tingitud ekspositsiooni suurenemise ulatus ei tõstata ohutuslaseid küsimusi, kuna Hirobriz Breezhaleri kasutamine kliinilistes uuringutes kuni ühe aasta vältel maksimaalsest soovitatavast terapeutilisest annusest kuni kaks korda suuremates annustes oli ohutu.

Ei ole tõestatud, et indakaterool põhjustaks koostoimeid samaaegselt kasutatavate ravimitega. *In vitro* uuringud on näidanud, et indakateroolil on ebaoluline potentsiaal põhjustada metaboolseid koostoimeid teiste ravimitega kliinilises praktikas saavutatavate süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Indakaterooli kasutamise kohta rasedatel ei ole andmeid. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele kliiniliselt saavutatavate kontsentratsioonide puhul (vt lõik 5.3). Sarnaselt teiste beeta-2-adrenomimeetikumidega võib indakaterool pärssida sünnitustegevust emaka silelihaseid lõõgastava toime tõttu. Hirobriz Breezhalerit tohib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui loodetav kasu ületab võimalikud riskid.

Imetamine

Ei ole teada, kas indakaterool/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakokineetilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et indakaterool/metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3). Ei saa välistada riski rinnapiimatoidul lapsele. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Rottidel on täheldatud tiinuse vähenemist. Sellegipoolest on ebatõenäoline, et maksimaalse soovitatava annuse inhaleerimise järgselt mõjutab indakaterool inimestel reproduktiivsust ja viljakust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Hirobriz Breezhaler ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Soovitatud annuste puhul kõige sagedamini ilmnunud kõrvaltoimed olid nasofarüingiit (14,3%), ülemiste hingamisteede infektsioon (14,2%), köha (8,2%), peavalu (3,7%) ja lihaskrambid (3,5%). Need kõrvaltoimed olid enamasti kerged või möödukad ning nende esinemissagedus vähenes ravi jätkumisel.

Soovitatud annuste puhul näitab Hirobriz Breezhaleri kõrvaltoimete profiil KOKihaigetel kliiniliselt ebaolulisi süsteemseid toimeid seoses beeta-2-adrenergilise stimulatsiooniga. Keskmise südame löögisageduse muutused olid alla ühe löögi minutis ning tahhükardiat esines harva ja sarnase esinemissagedusega nagu platseebo puhul. Ei leitud QT_cF olulist pikenemist võrreldes platseeboga. QT_cF intervalli märkimisväärse pikenemise [st >450 ms (meestel) ja >470 ms (naistel)] ja hüpokaleemia esinemissagedus oli sarnane platseeboga. Vere glükoosisisalduse maksimaalsete muutuste keskmine oli sarnane Hirobriz Breezhaleri ja platseebo puhul.

Tabelina esitatud kõrvaltoimete kokkuvõte

Hirobriz Breezhaleri III faasi kliinilises arendusprogrammis osalesid patsiendid, kelle kliiniliseks diagnoosiks oli keskmise raskusega või raske KOK. 4764 patsienti said indakaterooli kuni ühe aasta jooksul maksimaalsest soovitatavast annusest kuni kaks korda suuremates annustes. Nendest patsientidest 2611 said raviks 150 mikrogrammi üks kord päevas ja 1157 300 mikrogrammi üks kord päevas. Umbes 41% patsientidest oli raske KOK. Patsientide keskmine vanus oli 64 aastat, 48% patsientidest olid 65-aastased või vanemad ning enamik (80%) oli valge nahavärviga.

Tabelis 1 toodud kõrvaltoimed on loetletud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassile KOKi ohutusandmebaasis. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse vähenemise järjekorras järgmiselt: Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed	Esinemissageduse kategooria
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Nasofarüingit	Väga sage
Ülemiste hingamisteede infektsioon	Väga sage
Sinusiit	Sage
Immunsüsteemi häired	
Ülitundlikkus ¹	Aeg-ajalt
Ainevahetus-ja toitumishäired	
Diabeet ja hüperglükeemia	Sage
Närvisüsteemihäired	
Peavalu	Sage
Pearinglus	Sage
Paresteesia	Aeg-ajalt
Südame häired	
Südame isheemiatõbi	Sage
Palpitatsioonid	Sage
Kodade virvendus	Aeg-ajalt
Tahhükardia	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Köha	Sage
Orofarüingealne valu, sealhulgas kõriärritus	Sage
Rinorröa	Sage
Paradoksaalne bronhospasm	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sügelus/lööve	Sage
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Lihasspasm	Sage
Muskuloskeetaalne valu	Sage
Müalgia	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Rindkerevalu	Sage
Perifeersed tursed	Sage

¹ Turuletulekujärgselt on teatatud Hirobriz Breezhaleri kasutamisega seotud ülitundlikkusest. Need teated pärinevad määramata suurusega populatsioonist ja seetõttu ei ole alati võimalik usaldusväärselt hinnata sagedust ega tuvastada seost ravimpreparaadi kasutamisega. Seetõttu arvatati sagedus kliiniliste uuringute kogemuse põhjal.

600 mikrogrammi üks kord päevas annuse korral oli Hirobriz Breezhaleri ohutusprofiil üldiselt sarnane soovitatud annuste puhul täheldatuga. Täiendav kõrvaltoime oli treemor (sage).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

III faasi kliinilistes uuringutes täheldasid tervishoiutöötajad kliinikuvisiitidel, et keskmiselt 17...20% patsientidest tekkis sporaadiline köha, mis tavaliselt ilmnis 15 sekundi jooksul peale inhalatsiooni ja kestis tüüpiliselt 5 sekundit (suitsetajatel umbes 10 sekundit). Seda täheldati sagedamini nais- kui meespatsientidel ja sagedamini suitsetajatel kui endistel suitsetajatel. Pärast inhalatsiooni tekkinud köha ei põhjastanud ühegi soovitatud annustes ravimit saanud patsiendi uuringust lahkumist (köha on KOKi sümptom ning kõrvaltoimena kirjeldas köha ainult 8,2% patsientidest). Puuduvad tõendid selle kohta, et inhalatsiooni järgselt tekkinud köha oleks seotud bronhospasmi, ägenemiste, haiguse süvenemise või toime kadumisega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

KOKihaigetel seostati maksimaalsest soovitatavast terapeutilisest annusest 10 korda suuremaid ühekordseid annuseid pulsisageduse mõõduka kiirenemise, süstoolse vererõhu mõõduka tõusu ja QT_c-intervalli mõõduka pikenedamisega.

Indakaterooli üleannustamine põhjustab tõenäoliselt beeta-2-adrenomimeetikumidele tüüpiliste toimete tugevnemist, st tahhükardia, treemor, südamepekslemine, peavalu, iiveldus, oksendamine, uimasus, ventrikulaarsed arütmiaid, metaboolne atsidoos, hüpokaleemia ja hüperglükeemia.

Näidustatud on toetav ja sümptomaatiline ravi. Rasketel juhtudel tuleb patsiendid hospitaliseerida. Kaaluda võib kardioselektiivsete beetablokaatorite kasutamist, kuid ainult arsti järelevalve all ja äärmise ettevaatusega, sest beeta-adrenoblokaatorid võivad esile kutsuda bronhospasmi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, selektiivsed beeta-2-adrenomimeetikumid, ATC-kood: R03AC18

Toimemehhanism

Beeta-2-adrenomimeetikumide farmakoloogilised toimed on vähemalt osaliselt tingitud intratsellulaarse adenüültsüklaasi stimulatsioonist. See on ensüüm, mis katalüüsib adenosiin trifosfaadi (ATP) konversiooni tsükliliseks 3',5'-adenosiinmonofosfaadiks (tsükliline monofosfaat). Tsüklilise AMP sisalduse suurenemine põhjustab bronhide silelihaste lõõgastumist. *In vitro* uuringud on näidanud, et pikatoimelisel beeta-2-adrenomimeetikumil indakateroolil on enam kui 24 korda suurem agonistlik toime beeta₂-retseptorite kui beeta₁-retseptorite suhtes ning 20 korda suurem agonistlik toime kui beeta₃-retseptorite suhtes.

Inhaleerimisel toimib indakaterool kopsudes lokaalselt bronhodilataatorina. Indakaterool on nanomolaarse aktiivsusega partsiaalne agonist inimese beeta₂-adrenoretseptorite tasemel. Isoleeritud inimese bronhis algab indakaterooli toime kiiresti ja kestab kaua.

Kuigi beeta₂-retseptorid on valdavad adrenoretseptorid bronhide silelihastes ja beeta₁-retseptorid on valdavad retseptorid inimese südames, moodustavad beeta₂-adrenoretseptorid inimese südames 10...50% kõikidest adrenoretseptoritest. Beeta₂-adrenoretseptorite täpne funktsioon südames on teadmata, kuid nende olemasolu suurendab võimalust, et isegi väga selektiivsetel beeta-2-adrenomimeetikumidel võib olla kardiaalseid toimeid.

Farmakodünaamilised toimed

Hirobriz Breezhaler, mida manustati üks kord päevas annustes 150 ja 300 mikrogrammi, viis järjekindlalt kopsufunktsiooni kliiniliselt olulise paranemiseni (mida mõõdeti forsseeritud ekspiratoorse mahu järgi ühes sekundis, FEV₁) 24 tunni jooksul mitmetes kliinilistes farmakodünaamika ja efektiivsuse uuringutes. Toime algas kiiresti 5 minuti jooksul pärast inhalatsiooni, koos FEV₁ suurenemisega algväärtusest 110...160 ml, mis on võrreldav 200 mikrogrammi kiiretoimelise beeta-2-agonisti salbutamooli toimega ja statistiliselt oluliselt kiirem võrreldes 50/500 mikrogrammi salmeterooli/flutikasooniga. FEV₁ keskmine maksimaalne paranemine algväärtusest oli 250...330 ml püsikontsentratsiooni faasis.

Bronhe lõõgastav toime ei sõltunud ravimi manustamise ajast, hommik või õhtu.

Hirobriz Breezhaler vähendas kopsude hüperinflatsiooni, mille tulemusena suurenes inspiratoorne kapasiteet vastavalt koormusel ja puhkeolekus võrreldes platseeboga.

Toime südamel elektrofüsioloogiale

2-nädalases topeltpimedas, platseebo ja aktiivse võrdlusravimiga (moksifloksatsiiniga) kontrollitud uuringus, kus osales 404 tervet vabatahtlikku, demonstreeriti QT_cF intervalli maksimaalset keskmist (90% usaldusintervallid) pikenemist (millisekundites) 2,66 (0,55, 4,77) 2,98 (1,02, 4,93) ja 3,34 (0,86, 5,82) võrra vastavalt 150-, 300- ja 600-mikrogrammist korduvate annuste manustamise järgselt. Puuduvad tõendid kontsentratsiooni-delta QT_c seose kohta hinnatud annuste vahemikus.

Nagu demonstreeriti 605 KOKihaige osalusega 26-nädalases, topeltpimedas, platseeboga kontrollitud III faasi uuringus, puudus kliiniliselt oluline erinevus arütmiate tekke osas 24 tunni jooksul, uuringu alguses ja kuni kolmel korral 26-nädalase raviperioodi jooksul Hirobriz Breezhaleri soovitatud annustega ravi saanud ja platseebot või tiotroopiumravi saanud patsientide vahel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliiniline arendusprogramm sisaldas ühte 12-nädalast, kahte kuuekuulist (millest ühe kestust pikendati ühe aastani, et hinnata ohutust ja talutavust) ning ühte üheaastast randomiseeritud kontrollitud uuringut KOKi kliinilise diagnoosiga patsientidel. Nendes uuringutes hinnati kopsufunktsiooni ning hingeldust, ägenemisi ja terviseiga seotud elukvaliteeti.

Kopsufunktsioon

Hirobriz Breezhaleri manustamine üks kord päevas annustes 150 ja 300 mikrogrammi viis kopsufunktsiooni kliiniliselt olulise paranemiseni. 12 nädala esmase tulemusnäitaja (24. tunni minimaalse FEV₁) osas viis 150-mikrogrammine annus FEV₁ 130...180 ml suurenemiseni võrreldes platseeboga (p<0,001) ja 60 ml suurenemiseni võrreldes kaks korda päevas manustatud 50 mikrogrammi salmeterooliga (p<0,001). 300-mikrogrammine annus viis FEV₁ 170...180 ml suurenemiseni võrreldes platseeboga (p<0,001) ja 100 ml suurenemiseni võrreldes kaks korda päevas manustatud 12 mikrogrammi formoterooliga (p<0,001). Mõlemad annused viisid FEV₁ 40...50 ml suurenemiseni võrreldes üks kord päevas manustatud 18 mikrogrammi avatud sildiga tiotroopiumiga (150 mikrogrammi, p=0,004; 300 mikrogrammi, p=0,01). Hirobriz Breezhaleri 24-tunnine bronhe lõõgastav toime püsis esimesest annusest kuni üheaastase raviperioodi lõpuni, ilma et oleks ilmnenud toime kadumist (tahhüfülaksia).

Sümptomaatiline toime

Mõlemad annused viisid statistiliselt tähtsate sümptomite paranemiseni võrreldes platseeboga hingelduse ja tervisliku seisundi osas (hinnati vastavalt [TDI] *Transitional Dyspnoea Index* ja [SGRQ] *St. George's Respiratory Questionnaire* abil). Tundlikkuse ulatus oli üldiselt kõrgem aktiivsetest võrdlusravimitest (tabel 2). Lisaks vajasid Hirobriz Breezhaleriga ravitud patsiendid oluliselt vähem hooravimit, neil oli platseeboga võrreldes rohkem hooravimi vajaduseta päevi ja neil oli oluliselt suurenenud päevade osakaal, mil puudusid päeva ajal esinevad sümptomid.

Üle 6 kuu kestnud ravi efektiivsuse uuring näitas, et KOKi ägenemiste sagedus oli statistiliselt oluliselt väiksem platseeboga võrreldes. Ravimi võrdlus platseeboga näitas 0,68 (95% CI [0,47, 0,98]; p-väärtus 0,036) ja 0,74 (95% CI [0,56, 0,96]; p-väärtus 0,026) vastavalt 150 mikrogrammi ja 300 mikrogrammi puhul.

Piiratud ravikogemus on saadaval Aafrika päritolu üksikisikutelt.

Tabel 2 Sümptomite vähenemine pärast 6 kuud kestnud ravi

Ravi Annus (mikrogramm)	Indakaterool 150 1x päevas	Indakaterool 300 1x päevas	Tiotroopium 18 1x päevas	Salmeterool 50 2x päevas	Formoterool 12 2x päevas	Platseebo
Patsientide protsent, kes saavutasid MCID TDI [†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Patsientide protsent, kes saavutasid MCID SGRQ [†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Hooravimi annuste vähenemine päevas võrreldes algväärtusega	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Ilma hooravimi kasutamiseta päevade protsent	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/e	42 ^a 42 ^b

Uuringu ülesehitus^a: indakaterool 150 mikrogrammi, salmeterool ja platseebo; ^b: indakaterool 150 ja 300 mikrogrammi, tiotroopium ja platseebo; ^c: indakaterool 300 mikrogrammi, formoterool ja platseebo

[†] MCID = minimaalne kliiniliselt oluline erinevus (≥ 1 punkti muutus - TDI, ≥ 4 punkti muutus - SGRQ)

n/e= ei hinnatud kuuendal kuul

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Hirobriz Breezhaleriga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Indakaterool on R-konfiguratsiooniga kiraalne molekul.

Farmakokineetilised andmed on saadud tervete vabatahtlike ja KOKihaigetega läbi viidud kliinilistest uuringutest.

Imendumine

Indakaterooli maksimaalse kontsentratsiooni saabumise aeg seerumis oli umbes 15 min pärast ühekordsete või korduvate inhaleeritavate annuste manustamist. Indakaterooli süsteemne ekspositsioon suurenes annuse suurenedes (150 mikrogrammilt 600 mikrogrammini) annusega proportsionaalselt. Indakaterooli absoluutne biosaadavus pärast inhaleeritava annuse manustamist oli keskmiselt 43% kuni 45%. Süsteemne ekspositsioon saavutatakse kopsudest ja seedetraktist imendumise tulemusena; umbes 75% süsteemsest ekspositsioonist saavutati kopsudest imendumise tulemusena ja 25% seedetraktist imendumise tulemusena.

Indakaterooli kontsentratsioon seerumis suurenes korduval üks kord päevas manustamisel. Püsikontsentratsioon saabus 12...14 päeva jooksul. Indakaterooli keskmine akumulatsioon suhe, st AUC 24-tunnise manustamisintervalli jooksul jäi 14. päeval võrreldes 1. päevaga vahemikku 2,9...3,5 150...600-mikrogrammiste inhaleeritavate annuste manustamisel üks kord päevas.

Jaotumine

Pärast intravenooset infusiooni oli indakaterooli jaotusruumala terminaalse eliminatsiooni faasi jooksul 2557 liitrit, mis näitab ulatuslikku jaotumist. *In vitro* inimese seerumi- ja plasmavalkudega seonduvus oli vastavalt 94,1...95,3% ja 95,1...96,2%.

Biotransformatsioon

Radioaktiivselt märgistatud indakaterooli suukaudse manustamise järgselt inimeste ADME (*absorption, distribution, metabolism, excretion* – imendumise, jaotumise, metabolismi, eritumise) uuringus oli muutumatul kujul indakaterool põhiline seerumis leiduv komponent, moodustades umbes ühe kolmandiku kogu ravimiga seotud AUC-st 24 tunni jooksul. Hüdroksüülitud derivaat oli põhiline seerumis leiduv metaboliit. Indakaterooli fenool-O-glükuroniid ja hüdroksüülitud indakaterool olid teised peamised metaboliidid. Metaboliitidena tehti kindlaks ka hüdroksüülitud derivaadi diastereomeer, indakaterooli N-glükuroniid ning C- ja N-dealküülitud metaboliidid.

In vitro uuringud näitasid, et UGT1A1 on ainus UGT isovorm, mille vahendusel toimus indakaterooli metabolism fenool-O-glükuroniidiks. Oksüdatiivsed metaboliidid leiti inkubeerimisel rekombinantse CYP1A1, CYP2D6 ja CYP3A4-ga. CYP3A4 loetakse põhiliseks isoensüümiks, mis vastutab indakaterooli hüdroksüülimise eest. *In vitro* uuringud näitasid ka seda, et indakaterool on väljavoolupumba P-gp madala afiinsusega substraat.

Eritumine

Kliinilistes uuringutes, mis sisaldasid uriini kogumist, oli muutumatul kujul uriiniga eritunud indakaterooli kogus üldjuhul alla 2% annusest. Indakaterooli renaalne kliirens oli keskmiselt 0,46...1,20 liitrit/tunnis. Võrreldes indakaterooli kliirensiga seerumist (23,3 liitrit/tunnis), on selge, et renaalsel kliirensil on vähemtähtis roll (umbes 2...5% süsteemsest kliirensist) süsteemselt ringleva indakaterooli eliminatsioonis.

Inimeste ADME uuringus, kus indakaterooli manustati suu kaudu, eritus ravimit rohkem rooja kui uriiniga. Indakaterool eritus inimese rooja peamiselt muutumatul kujul (54% annusest) ja vähemal määral indakaterooli hüdroksüülitud metaboliitidena (23% annusest). Massitasakaal oli täielik, kuna $\geq 90\%$ annusest avastati väljaheidetes.

Indakaterooli kontsentratsioon seerumis vähenes mitmefaasiliselt keskmise terminaalse poolväärtusajaga vahemikus 45,5...126 tundi. Efektiivne poolväärtusaeg, mis kalkuleeriti indakaterooli akumulatsiooni põhjal pärast korduvat manustamist, jäi vahemikku 40...52 tundi, mis on kooskõlas püsikontsentratsiooni saavutamise ajaga (ligikaudu 12...14 päeva).

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et vanusel (täiskasvanud kuni vanuseni 88 aastat), sool, kehakaalul (32...168 kg) või rassist puudub kliiniliselt oluline mõju indakaterooli farmakokineetikale. Analüüs ei näidanud võimalikke erinevusi etniliste gruppide vahel.

Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei täheldatud indakaterooli C_{max} või AUC olulisi muutusi, samuti ei erinenud valkudega seonduvus kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientide ning tervete kontrollisikute vahel. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud.

Kuna neerudel on ravimi eliminatsioonis väga väike roll, siis neerukahjustusega patsientidel uuringut läbi ei viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Indakaterooli beeta-2-agonistlikest omadustest tingitud toimed kardiovaskulaarsüsteemile olid tahhükardia, arütmiaid ja müokardi kahjustus koertel. Närilistel täheldati ninaõõne ja kõri vähest ärritust. Kõik need leiud saadi ekspositsiooni väärtuste puhul, mis tunduvalt ületavad inimestel saavutatavaid väärtusi.

Kuigi indakaterool ei mõjutanud üldist reproduktsioonivõimet rottidel läbi viidud fertiilsusuuringutes, täheldati Hirobriz Breezhaleriga ravitud rottidel sünnieelse ja-järgse arengu uuringus F₁ põlvkonna rottidel tiinete järeltulijate arvu langust 14 korda kõrgema ekspositsiooniga kui inimestel. Indakaterool ei olnud rottidel või küülikutel embrüotoksilise või teratogeense toimega.

Genotoksilisuse uuringutes ei ilmnenud mutageenset ega klastogeenset toimet. Kartsinogeensust hinnati kaheaastases rottide uuringus ja kuuekuulises transgeensete hiirte uuringus. Healoomulise munasarja leiomüoomi ja munasarja silelihaste paikse hüperplaasia suurenenud esinemissagedus rottidel oli vastavuses teiste beeta-2-adrenomimeetikumide puhul kirjeldatud sarnaste leidudega. Hiirtel kartsinogeensust ei täheldatud. Süsteemse ekspositsiooni (AUC) väärtused rottidel ja hiirtel, mis ei põhjustanud kõrvaltoimete teket nendes uuringutes, olid vastavalt vähemalt 7 ja 49 korda suuremad kui inimestel, kes said ravi Hirobriz Breezhaleriga üks kord päevas annuses 300 mikrogrammi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli koostis

Laktoosmonohüdraat

Kapsli kest

Želatiin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida blistris niiskuse eest kaitstult ning eemaldada blistrist alles vahetult enne kasutamist.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Hirobriz Breezhaler on inhalatsiooniseade ühekordse annuse manustamiseks. Inhalaatori korpus ja kork on valmistatud akrülonitriilbutadienüstüreenist, nupud on valmistatud metüülmetakrülaat-akrülonitriilbutadienüstüreenist. Nõelad ja vedrud on valmistatud roostevabast terasest.

PA/Alu/PVC - Alu blister sisaldab 10 kõvakapslit.

Karbis on 10 kapslit ja üks Hirobriz Breezhaler inhalaator.
Karbis on 30 kapslit ja üks Hirobriz Breezhaler inhalaator.

2 pakendist (mõlemas 30 kapslit ja 1 inhalaator) koosnev multipakend.
3 pakendist (igas 30 kapslit ja 1 inhalaator) koosnev multipakend.
30 pakendist (igas 10 kapslit ja 1 inhalaator) koosnev multipakend.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pärast kõigi kapslite kasutamist tuleb inhalaator hävitada.

Kasutus- ja käsitlemisjuhend

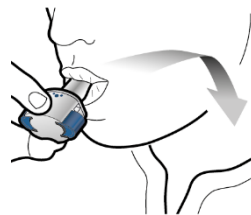
Enne Hirobriz Breezhaleri kasutamist lugege palun täielikku **kasutusjuhendit**.



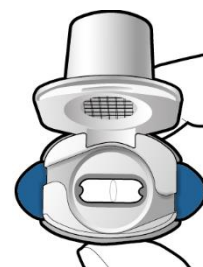
Paigalda



Läbista ja vabasta

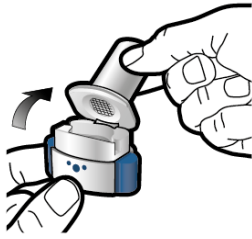


Hinga sügavalt sisse

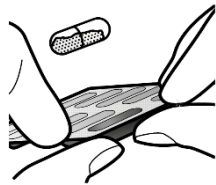


Vaata, kas kapsel on tühi

1	2	3	Vaata
1.a samm : Eemaldage kork	2.a samm : Torgake kapslisse augud ühe korraga Hoidke inhalaatorit püstises asendis. Vajutage kindlalt ja üheaegselt kahte inhalaatori külgedel olevat nappu, et torgata kapslisse augud.	3.a samm : Hingake täielikult välja <u>Ärge puhuge huulikusse.</u>	Vaadake, kas kapsel on tühi Avage inhalaator, et näha, kas pulbrit on kapslisse alles jäänud.

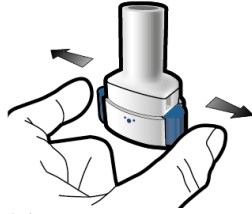


1.b samm :
Avage inhalaator

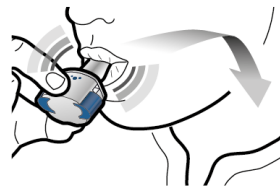


Samm 1c:
Eemaldage kapsel
Eemaldage üks kapsel
blistrist.
Ärge kapslit alla neelake.

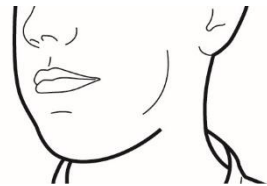
Kapsli purunemisel
kuulete heli.
Kapslit tohib läbistada
ainult üks kord.



2.b samm :
Vabastage külgmised
nupud



3.b samm :
Hingake ravimit
sügavalt sisse
Hoidke inhalaatorit nagu
pildil näidatud.
Pange huuliku ots suhu
ja sulgege huuled tihedalt
selle ümber.
Ärge vajutage külgmisi
nuppe.
Hingake kiiresti ja nii
sügavalt sisse kui
võimalik.
Sissehingamise ajal
kuulete surisevat heli.
Sissehingamisel võite
ravimi maitset tunda.

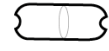


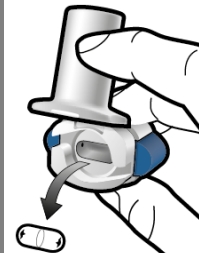
3.c samm :
Hoidke hinge kinni
Hoidke hinge kinni
vähemalt 5 sekundit.

Kui pulbrit on kapslisse
alles jäänud:

- Sulgege inhalaator.
- Korrake samme 3a
kuni 3c.


Allesjäänud
pulber

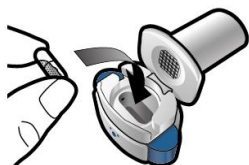

Tühi



Eemaldage tühi kapsel
pesast

Visake tühi kapsel
majapidamisjäätmete
hulka.

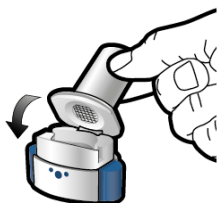
Sulgege inhalaator ja
pange kork tagasi.



1.d samm :

Paigaldage kapsel

Ärge kunagi pange kapslit otse huulikusse.



1.e samm :

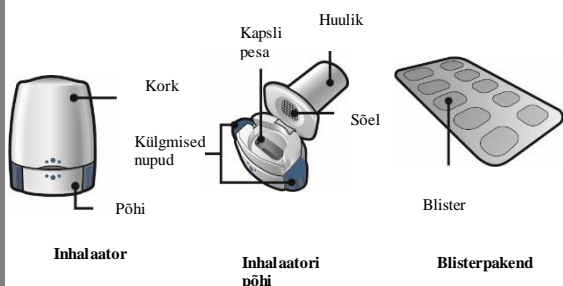
Sulgege inhalaator

Oluline teave

- Hirobriz Breezhaleri kapsleid peab alati hoidma blisterpakendis ja eemaldama alles vahetult enne kasutamist.
- Ärge kapslit alla neelake.
- Ärge kasutage Hirobriz Breezhaleri kapsleid üheski teises inhalaatoris.
- Ärge kasutage Hirobriz Breezhaleri inhalaatorit ühegi teise ravimi manustamiseks.
- Ärge kunagi asetage kapslit suhu ega inhalaatori huulikusse.
- Ärge vajutage külgmisi nuppe rohkem kui üks kord.
- Ärge puhuge huulikusse.
- Ärge vajutage külgmisi nuppe samal ajal kui hingate huulikust sisse.
- Ärge katsuge kapsleid märgade kätega.
- Ärge kunagi peske inhalaatorit veeга.

Teie Hirobriz Breezhaleri pakend sisaldab:

- Ühte Hirobriz Breezhaleri inhalaatorit
- Ühte või mitut blisterpakendit, millest igäühes on kas 6 või 10 Hirobriz Breezhaleri kapslit inhalaatoris kasutamiseks



Korduma kippuvad küsimused

Miks ei teinud inhalaator sissehingamise ajal heli?

Kapsel võib olla kinni jäänud kapslipesasse. Kui see juhtub, vabasta kapsel ettevaatlikult, koputades inhalaatori põhjale. Hinga ravimit uuesti sisse, korrates samme 3.a kuni 3.c.

Mida teha, kui pulbrit on kapsli sisse alles jäänud?

Te pole piisavalt ravimit kätte saanud. Sulgege inhalaator ja korrake samme 3.a kuni 3.c.

Kõhisin pärast sissehingamist – on see oluline?

See võib juhtuda. Olete piisavalt ravimit kätte saanud juhul kui kapsel on tühi.

Tundsin keelel väikeseid kapslitükke – on see oluline?

See võib juhtuda. See pole ohtlik. Kapsli kildudeks purunemise võimalus suureneb, kui kapslit läbibatakse rohkem kui üks kord.

Inhalaatori puhastamine

Pühkige huuliku sise- ja välispind üle puhta kuiva kiuvaba lapiga, et eemaldada pulbri jäägid. Hoidke inhalaator kuivana. Ärge kunagi peske inhalaatorit veega.

Inhalaatori hävitamine pärast kasutamist

Iga inhalaator tuleb hävitada pärast seda, kui kõik kapslid on ära kasutatud. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid ja inhalaatoreid, mida enam ei vajata.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/594/006-010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30. november 2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. september 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Hispaania

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toiminguid ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hirobriz Breezhaler 150 mikrogrammi inhaleeritav pulber kõvakapslites
indacaterolum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab indakateroolmaleaati koguses, mis vastab 150 mikrogrammile indakateroolile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi (lisainformatsioon vt pakendi infoleht) ja želatiini.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber kõvakapslites

10 kapslit + 1 inhalaator

30 kapslit + 1 inhalaator

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Kapsleid mitte neelata.

Kasutamiseks ainult koos pakendis oleva inhalaatoriga.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalblistrit niiskuse eest kaitstult ja eemaldada blistrit alles vahetult enne kasutamist.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/594/001

10 kapslit + 1 inhalaator

EU/1/09/594/002

30 kapslit + 1 inhalaator

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Hirobriz Breezhaler 150

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MULTIPAKENDI VÄLISPAKEND (SH *BLUE BOX*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hirobriz Breezhaler 150 mikrogrammi inhaleeritav pulber kõvakapslites
indacaterolum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab indakateroolmaleaati koguses, mis vastab 150 mikrogrammile indakateroolile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi (lisainformatsioon vt pakendi infoleht) ja želatiini.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber kõvakapslites

Multipakend: 60 (2 pakendit 30 kapsli ja 1 inhalaatoriga).

Multipakend: 90 (3 pakendit 30 kapsli ja 1 inhalaatoriga).

Multipakend: 300 (30 pakendit 10 kapsli ja 1 inhalaatoriga).

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Kapsleid mitte neelata.

Kasutamiseks ainult koos pakendis oleva inhalaatoriga.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalblistrit niiskuse eest kaitstult ja eemaldada blistrit alles vahetult enne kasutamist.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/594/003

60 kapslit + 2 inhalaatorit

EU/1/09/594/004

90 kapslit + 3 inhalaatorit

EU/1/09/594/005

300 kapslit + 30 inhalaatorit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Hirobriz Breezhaler 150

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MULTIPAKENDI VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hirobriz Breezhaler 150 mikrogrammi inhaleeritav pulber kõvakapslites
indacaterolum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab indakateroolmaleaati koguses, mis vastab 150 mikrogrammile indakateroolile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi (lisainformatsioon vt pakendi infoleht) ja želatiini.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber kõvakapslites

10 kapslit ja 1 inhalaator. Multipakendi osa. Mitte müüa eraldi.
30 kapslit ja 1 inhalaator. Multipakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Kapsleid mitte neelata.
Kasutamiseks ainult koos pakendis oleva inhalaatoriga.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Inhalatsioon

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalblistrit niiskuse eest kaitstult ja eemaldada blistrit alles vahetult enne kasutamist.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/594/003

60 kapslit + 2 inhalaatorit

EU/1/09/594/004

90 kapslit + 3 inhalaatorit

EU/1/09/594/005

300 kapslit + 30 inhalaatorit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Hirobriz Breezhaler 150

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARBI JA MULTIPAKENDI VAHEPAKENDI SISEKÜLG

1. MUU

- 1 Paigalda
 - 2 Läbista ja vabasta
 - 3 Hinga sügavalt sisse
- Vaata Vaata, kas kapsel on tühi

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hirobriz Breezhaler 150 mikrogrammi inhaleeritav pulber kõvakapslites
indacaterolum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ainult inhalatsiooniks. Mitte neelata.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hirobriz Breezhaler 300 mikrogrammi inhaleeritav pulber kõvakapslites
indacaterolum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab indakateroolmaleaati koguses, mis vastab 300 mikrogrammile indakateroolile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi (lisainformatsioon vt pakendi infoleht) ja želatiini.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber kõvakapslites

10 kapslit + 1 inhalaator

30 kapslit + 1 inhalaator

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Kapsleid mitte neelata.

Kasutamiseks ainult koos pakendis oleva inhalaatoriga.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalblistrit niiskuse eest kaitstult ja eemaldada blistrit alles vahetult enne kasutamist.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/594/006

10 kapslit + 1 inhalaator

EU/1/09/594/007

30 kapslit + 1 inhalaator

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Hirobriz Breezhaler 300

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MULTIPAKENDI VÄLISPAKEND (SH *BLUE BOX*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hirobriz Breezhaler 300 mikrogrammi inhaleeritav pulber kõvakapslites
indacaterolum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab indakateroolmaleaati koguses, mis vastab 300 mikrogrammile indakateroolile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi (lisainformatsioon vt pakendi infoleht) ja želatiini.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber kõvakapslites

Multipakend: 60 (2 pakendit 30 kapsli ja 1 inhalaatoriga).

Multipakend: 90 (3 pakendit 30 kapslit ja 1 inhalaatoriga).

Multipakend: 300 (30 pakendit 10 kapsli ja 1 inhalaatoriga).

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Kapsleid mitte neelata.

Kasutamiseks ainult koos pakendis oleva inhalaatoriga.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalblistrit niiskuse eest kaitstult ja eemaldada blistrit alles vahetult enne kasutamist.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/594/008

60 kapslit + 2 inhalaatorit

EU/1/09/594/009

90 kapslit + 3 inhalaatorit

EU/1/09/594/010

300 kapslit + 30 inhalaatorit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Hirobriz Breezhaler 300

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MULTIPAKENDI VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hirobriz Breezhaler 300 mikrogrammi inhaleeritav pulber kõvakapslites
indacaterolum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab indakateroolmaleaati koguses, mis vastab 300 mikrogrammile indakateroolile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi (lisainformatsioon vt pakendi infoleht) ja želatiini.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber kõvakapslites

10 kapslit ja 1 inhalaator. Multipakendi osa. Mitte müüa eraldi..
30 kapslit ja 1 inhalaator. Multipakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Kapsleid mitte neelata.
Kasutamiseks ainult koos pakendis oleva inhalaatoriga.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Inhalatsioon

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalblistrit niiskuse eest kaitstult ja eemaldada blistrit alles vahetult enne kasutamist.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/594/008

60 kapslit + 2 inhalaatorit

EU/1/09/594/009

90 kapslit + 3 inhalaatorit

EU/1/09/594/010

300 kapslit + 30 inhalaatorit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Hirobriz Breezhaler 300

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARBI JA MULTIPAKENDI VAHEPAKENDI SISEKÜLG

1. MUU

- 1 Paigalda
 - 2 Läbista ja vabasta
 - 3 Hinga sügavalt sisse
- Vaata Vaata, kas kapsel on tühi

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hirobriz Breezhaler 300 mikrogrammi inhaleeritav pulber kõvakapslites
indacaterolum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ainult inhalatsiooniks. Mitte neelata.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Hirobriz Breezhaler 150 mikrogrammi inhaleeritav pulber kõvakapslites **Hirobriz Breezhaler 300 mikrogrammi inhaleeritav pulber kõvakapslites** indakaterool (*indacaterolum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Hirobriz Breezhaler ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Hirobriz Breezhaleri kasutamist
3. Kuidas Hirobriz Breezhalerit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Hirobriz Breezhalerit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Hirobriz Breezhaler ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Hirobriz Breezhaler

Hirobriz Breezhaler sisaldab toimeainena indakaterooli, mis kuulub bronhodilataatoriteks ehk bronhilõõgastiteks nimetatud ravimite rühma. Ravimi sissehingamisel lõõgastuvad lihased väikeste hingamisteede seintes. See aitab avada hingamisteed, muutes sisse- ja väljahingamise kergemaks.

Milleks Hirobriz Breezhalerit kasutatakse

Hirobriz Breezhalerit kasutatakse hingamise kergemaks muutmiseks kroonilisest obstruktiivsest kopsuhaigusest (KOK) tingitud hingamisraskustega täiskasvanutel. KOKi korral on lihased hingamisteede ümber pinguldunud. See muudab hingamise raskeks. See ravim aitab kopsudes lihaseid lõõgastada, kergendades õhu liikumist kopsudesse ja kopsudest välja.

2. Mida on vaja teada enne Hirobriz Breezhaleri kasutamist

Hirobriz Breezhalerit ei tohi kasutada

- kui olete indakaterooli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Hirobriz Breezhaleri kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on astma (sellisel juhul ei tohi Hirobriz Breezhalerit kasutada);
- kui teil on probleeme südamega;
- kui teil on epilepsia;
- kui teil on probleeme kilpnäärmega (türeotoksikoos);
- kui teil on suhkurtõbi.

Ravi ajal Hirobriz Breezhaleriga

- Kui teil tekib vahetult pärast ravimi kasutamist rindkere pingsus, köha, vilisev hingamine või hingeldus, **lõpetage otsekohe ravimi kasutamine ja teavitage sellest oma arsti.**
- Kui KOKi sümptomid (hingeldus, vilisev hingamine, köha) ei parane või süvenevad, **rääkige sellest otsekohe oma arstile.**

Lapsed ja noorukid

Hirobriz Breezhalerit **ei tohi** kasutada **lastel või alla 18 aasta vanustel noorukitel.**

Muud ravimid ja Hirobriz Breezhaler

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti tähtis on arstile rääkida järgmiste ravimite kasutamisest:

- Hirobriz Breezhaleriga sarnased ravimid (ravimid nagu salmeterool ja formoterool) hingamisprobleemide leevendamiseks. Teil võivad suurema tõenäosusega tekkida kõrvaltoimed;
- beeta-blokaatoriteks nimetatud ravimid, mida kasutatakse kõrgvererõhu või teiste südameprobleemide korral (nt propranolool) või glaukoomiks nimetatud silmahaiguse korral (nt timolool);
- vere kaaliumisisaldust alandavad ravimid. Nendeks on:
 - hormoonid (nt prednisoloon),
 - diureetikumid (vett väljaviiavad tabletid), mida kasutatakse kõrgvererõhu korral, nt hüdroklorotiasiid,
 - ravimid hingamisprobleemide leevendamiseks, nagu teofülliin.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Hirobriz Breezhalerit tohib kasutada ainult juhul, kui arst seda soovitab.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On ebatõenäoline, et Hirobriz Breezhaler võiks mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Hirobriz Breezhaler sisaldab laktoosi

See ravim sisaldab laktoosi (piimasuhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne selle ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Hirobriz Breezhalerit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Hirobriz Breezhalerit kasutada

- Tavaline annus on iga päev sisse hingata ühe kapsli sisu. Arst võib sõltuvalt teie seisundist ja ravivastusest öelda, et kasutaksite 150-mikrogrammist kapslit või 300-mikrogrammist kapslit. Ärge kasutage arsti poolt määratud rohkem ravimit.
- Kasutage inhalaatorit iga päev samal ajal, ravimi toime kestab 24 tundi. See tagab, et organismis on alati piisavalt ravimit, mis aitab kergemini hingata nii päeval kui öösel. See aitab ka ravimi manustamist meeles pidada.

Kuidas Hirobriz Breezhalerit kasutada

- Sellest pakendist leiate inhalaatori ja kapslid (blistrates), mis sisaldavad ravimit inhaleeritava pulbrina. Hirobriz Breezhaler inhalaator võimaldab kapslis sisalduvat ravimit sisse hingata.
- Kasutage kapsleid ainult koos selles pakendis oleva inhalaatoriga (Hirobriz Breezhaler inhalaator). Kapslid peavad kuni kasutamiseni olema blistris.
- Kui alustate uue pakendi kasutamist, kasutage pakendis olevat uut Hirobriz Breezhaler inhalaatorit.
- Pärast kõigi kapslite kasutamist tuleb inhalaator hävitada.
- Ärge neelake kapsleid alla.
- **Palun lugege käesoleva infolehe lõpus toodud juhiseid, et saada rohkem teavet inhalaatori kasutamise kohta.**

Kui te kasutate Hirobriz Breezhalerit rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete sisse hinganud liiga palju Hirobriz Breezhalerit või kui keegi teine kasutab teie kapsleid, teavitage sellest otsekohe oma arsti või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Näidake Hirobriz Breezhaleri pakendit. Vajalikuks võib osutuda arstiabi saamine. Te võite tunda, et teie süda lööb kiiremini kui tavaliselt või teil tekib peavalu, uimasus, iiveldustunne või oksendamise.

Kui te unustate Hirobriz Breezhalerit kasutada

Kui te unustate annuse sisse hingamata, hingake järgmisel päeval tavalisel ajal sisse vaid üks annus. Ärge hingake sisse kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui kaua tuleb jätkata ravi Hirobriz Breezhaleriga

- Jätkake ravi Hirobriz Breezhaleriga senikaua, kui arst soovitab.
- KOK on pikaajaline haigus ja te peate kasutama Hirobriz Breezhalerit **iga päev** ja mitte ainult siis, kui esinevad hingamisraskused või muud KOKi sümptomid.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua tuleb ravi Hirobriz Breezhaleriga jätkata, rääkige oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Teavitage oma arsti otsekohe sellest,

- kui teil tekib pigistav valu rinnus (sage).
- kui teil tekib kõrge veresuhkrutase (diabeet). Tekib väsimus, tugev janu ja nälg (ilma kehakaalu tõusuta) ning suureneb uriinieritus (aeg-ajalt).
- kui teil tekivad allergilise reaktsiooni nähud, näiteks lööve, sügelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskused, pearinglus (aeg-ajalt).
- kui teil on hingamisraskused koos hingelduse või köhimisega (aeg-ajalt).

Muud kõrvaltoimed võivad olla järgmised:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- külmetuselaadsed nähud. Teil võivad tekkida kõik või enamik järgnevaist nähtudest: kurguvalu, nohu, ninakinnisus, aevastamine, köha, peavalu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- survetunne või valu põskede või otsmiku piirkonnas (ninakõrvalkoobaste põletik)
- nohu
- köha
- kurguvalu
- peavalu
- pearinglus
- südamepekslemine
- lihasspasm
- käte, pahklude piirkonna ja labajalgade turse
- sügelemine/lööve
- valu rinnus
- lihaste, luude või liigeste valu

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- kiire südame löögisagedus
- surisemine või tuimus
- lihasvalu

Mõned inimesed vahetevahel köhivad pärast ravimi sissehingamist. Köha on sage sümptom KOKi puhul. Kui teil tekib pärast ravimi sissehingamist lühiajaline köha, ärge muretsege. Kontrollige inhalaatorit, et näha, kas kapsel on tühi ja kas olete saanud kogu annuse. Kui kapsel on tühi, ei ole põhjust muretsemiseks. Kui kapsel ei ole tühi, hingake ravimit uuesti sisse nagu juhendatud.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Hirobriz Breezhalerit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult ja eemaldada kapslid blistrist alles vahetult enne kasutamist.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on kahjustatud või riknemise märkidega.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Hirobriz Breezhaler sisaldab

- Iga Hirobriz Breezhaler 150-mikrogrammine kapsel sisaldab 150 mikrogrammi indakaterooli indakateroolmaleaadina. Teised koostisosad on laktoos ja želatiin, mis on kapsli koostises.
- Iga Hirobriz Breezhaler 300-mikrogrammine kapsel sisaldab 300 mikrogrammi indakaterooli indakateroolmaleaadina. Teised koostisosad on laktoos ja želatiin, mis on kapsli koostises.

Kuidas Hirobriz Breezhaler välja näeb ja pakendi sisu

Sellest pakendist leiate inhalaatori ja kapslid blistrites. Kapslid on läbipaistvad (värvitud) ja sisaldavad valget pulbrit.

- Hirobriz Breezhaler 150-mikrogrammistele kapslitele on trükitud **mustas** kirjas toote kood „**IDL 150**“ **musta** joone kohale ja firma logo (ℓ) **musta** joone alla.
- Hirobriz Breezhaler 300-mikrogrammistele kapslitele on trükitud **sinises** kirjas toote kood „**IDL 300**“ **sinise** joone kohale ja firma logo (ℓ) **sinise** joone alla.

Müügil on järgmised pakendi suurused:

Karp 10 kapsli ja 1 inhalaatoriga.

Karp 30 kapsli ja 1 inhalaatoriga.

2 pakendist (mõlemas 30 kapslit ja 1 inhalaator) koosnev multipakend.

3 pakendist (igas 30 kapslit ja 1 inhalaator) koosnev multipakend.

30 pakendist (igas 10 kapslit ja 1 inhalaator) koosnev multipakend.

Kõik pakendi suurused või tugevused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.
Tel.: +34 91 375 62 30

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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 (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

HIROBRIZ BREEZHALER INHALAATORI KASUTUSJUHEND

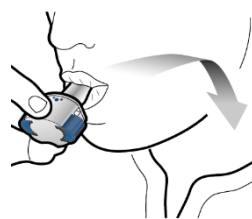
Enne Hirobriz Breezhaleri kasutamist lugege palun täielikku **kasutusjuhendit**.



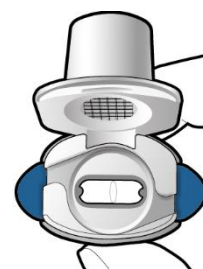
Paigalda



Läbista ja vabasta

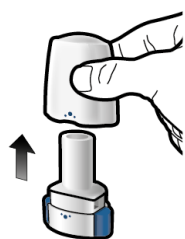


Hinga sügavalt sisse

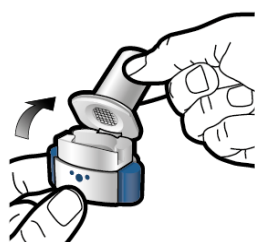


Vaata, kas kapsel on tühi

1

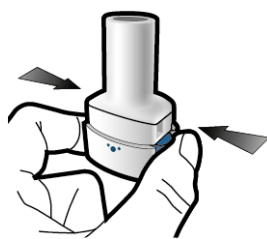


1.a samm :
Eemaldage kork



1.b samm :
Avage inhalaator

2



2.a samm :
Torgake kapslisse augud ühe korraga
Hoidke inhalaatorit püstises asendis. Vajutage kindlalt ja üheaegselt kahte inhalaatori külgedel olevat nuppu, et torgata kapslisse augud. Kapsli purunemisel kuulete heli. Kapslit tohib läbistada ainult üks kord.

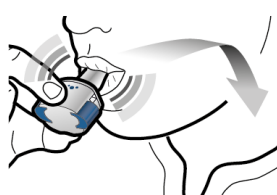


2.b samm :
Vabastage külgmised nupud

3

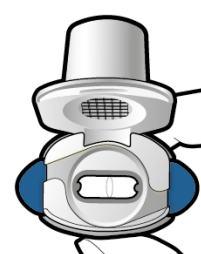


Samm 3a:
Hingake täielikult välja
Ärge puhuge huulikusse.



3.b samm :
Hingake ravimit sügavalt sisse
Hoidke inhalaatorit nagu pildil näidatud. Pange huuliku ots suhu ja sulgege huuled tihedalt selle ümber. Ärge vajutage külgmisi nuppe.

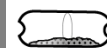
Vaata
a



Vaadake, kas kapsel on tühi
Avage inhalaator, et näha, kas pulbrit on kapslisse alles jäänud.

Kui pulbrit on kapslisse alles jäänud:

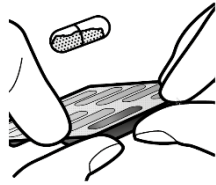
- Sulgege inhalaator.
- Korrake samme 3.a kuni 3.c.



Allesjäänud pulber



Tühi



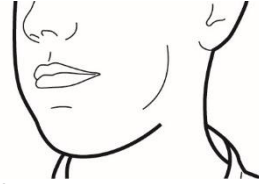
1.c samm :

Eemaldage kapsel

Eemaldage üks kapsel blisterist.

Ärge kapslit alla neelake.

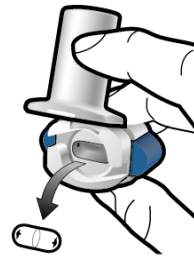
Hingake kiiresti ja nii sügavalt sisse kui võimalik. Sissehingamise ajal kuulete surisevat heli. Sissehingamisel võite ravimi maitset tunda.



3.c samm :

Hoidke hinge kinni

Hoidke hinge kinni vähemalt 5 sekundit.



Eemaldage tühi kapsel pesast

Visake tühi kapsel majapidamisjätmete hulka.

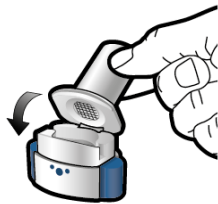
Sulgege inhalaator ja pange kork tagasi.



1.d samm :

Paigaldage kapsel

Ärge kunagi pange kapslit otse huulikusse.



1.e samm :

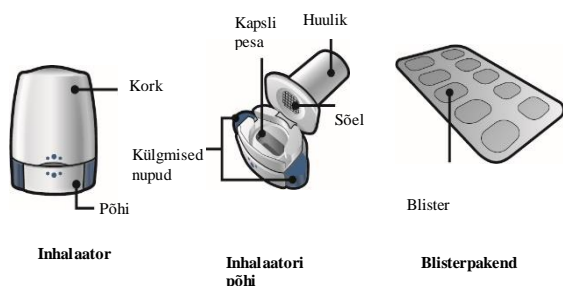
Sulgege inhalaator

Oluline teave

- Hirobriz Breezhaleri kapsleid peab alati hoidma blisterpakendis ja eemaldama alles vahetult enne kasutamist.
- Ärge kapslit alla neelake.
- Ärge kasutage Hirobriz Breezhaleri kapsleid üheski teises inhalaatoris.
- Ärge kasutage Hirobriz Breezhaleri inhalaatorit ühegi teise ravimi manustamiseks.
- Ärge kunagi asetage kapslit suhu ega inhalaatori huulikusse.
- Ärge vajutage külgmisi nuppe rohkem kui üks kord.
- Ärge puhuge huulikusse.
- Ärge vajutage külgmisi nuppe samal ajal kui hingate huulikust sisse.
- Ärge katsuge kapsleid märgade kätega.
- Ärge kunagi peske inhalaatorit veega.

Teie Hirobriz Breezhaleri pakend sisaldab:

- Ühte Hirobriz Breezhaleri inhalaatorit
- Ühte või mitut blisterpakendit, millest igäühes on kas 6 või 10 Hirobriz Breezhaleri kapslit inhalaatoris kasutamiseks



Korduma kippuvad küsimused

Miks ei teinud inhalaator sissehingamise ajal heli?

Kapsel võib olla kinni jäänud kapslipesasse. Kui see juhtub, vabasta kapsel ettevaatlikult, koputades inhalaatori põhjale. Hinga ravimit uuesti sisse, korrates samme 3.a kuni 3.c.

Mida teha, kui pulbrit on kapsli sisse alles jäänud?

Te pole piisavalt ravimit kätte saanud. Sulgege inhalaator ja korrake samme 3.a kuni 3.c.

Kõhisin pärast sissehingamist – on see oluline?

See võib juhtuda. Olete piisavalt ravimit kätte saanud juhul kui kapsel on tühi.

Tundsin keelel väikeseid kapslitükke – on see oluline?

See võib juhtuda. See pole ohtlik. Kapsli kildudeks purunemise võimalus suureneb, kui kapslit läbibistatakse rohkem kui üks kord.

Inhalaatori puhastamine

Pühkige huuliku sise- ja välispind üle puhta kuiva kiuva lapiga, et eemaldada pulbri jäägid. Hoidke inhalaator kuivana. Ärge kunagi peske inhalaatorit veega.

Inhalaatori hävitamine pärast kasutamist

Iga inhalaator tuleb hävitada pärast seda, kui kõik kapslid on kasutatud. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid ja inhalaatoreid, mida enam ei vajata.