I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ultibro Breezhaler 85 mikrogrammi/43 mikrogrammi inhalatsioonipulber kõvakapslis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 143 mikrogrammi indakateroolmaleaati (*indacateroli maleas*), mis vastab 110 mikrogrammile indakateroolile (*indacaterolum*) ja 63 mikrogrammi glükopürrooniumbromiidi (*glycopyrronii bromidum*), mis vastab 50 mikrogrammile glükopürrooniumile (*glycopyrronium*).

Üks inhaleeritav annus (annus, mis väljutatakse inhalaatori huulikust) sisaldab 110 mikrogrammi indakateroolmaleaati, mis vastab 85 mikrogrammile indakateroolile ja 54 mikrogrammi glükopürrooniumbromiidi, mis vastab 43 mikrogrammile glükopürrooniumile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks kapsel sisaldab 23,5 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsioonipulber kõvakapslis (inhalatsioonipulber).

Kollase kaane ja naturaalse, läbipaistva kehaga kapslid sisaldavad valget kuni peaaegu valget pulbrit. Kapslikehale on trükitud kahe sinise joone alla toote kood „IGP110.50” ning kapslikaanele mustaga firma logo (⏻).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ultibro Breezhaler on näidustatud kasutamiseks bronhe lõõgastava säilitusravina sümptomite leevendamiseks kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitatav annus on ühe kapsli sisu inhalatsioon üks kord ööpäevas Ultibro Breezhaler inhalaatorist.

Ultibro Breezhalerit on soovitatav kasutada iga päev samal kellaajal. Kui annus jääb manustamata, tuleb see inhaleerida samal päeval nii pea kui võimalik. Patsiente tuleb juhendada, et nad ei manustaks üle ühe annuse ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid
Eakatel patsientidel (75-aastased ja vanemad) võib Ultibro Breezhalerit kasutada soovitatavas annuses.

Neerukahjustus
Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustuse korral võib Ultibro Breezhalerit kasutada soovitatavas annuses. Raske neerukahjustuse või dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel tohib Ultibro Breezhalerit kasutada ainult juhul, kui ravist oodatav kasu ületab võimaliku riski (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus
Kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustuse korral võib Ultibro Breezhalerit kasutada soovitatavas annuses. Puuduvad andmed Ultibro Breezhaleri kasutamise kohta raske maksakahjustusega patsientidel, seetõttu tuleb kasutada nendel patsientidel ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Lapsed
Puudub Ultibro Breezhaleri asjakohane kasutus lastel vanuses kuni 18 aastat KOKi näidustusel. Ultibro Breezhaleri ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult inhalatsiooniks. Kapsleid ei tohi alla neelata.

Kapslite manustamiseks tohib kasutada ainult Ultibro Breezhaleri inhalaatorit (vt lõik 6.6). Kasutada tuleb iga uue retseptiga saadud inhalaatorit.

Patsientidele tuleb õpetada ravimi 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 toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ultibro Breezhalerit ei tohi manustada koos ravimitega, mis sisaldavad teisi pikatoimelisi beetaadrenomimeetikume või pikatoimelisi muskariiniretseptorite antagoniste, samade farmakoterapeutiliste gruppide aineid, kuhu kuuluvad Ultibro Breezhaleri koostisosad (vt lõik 4.5).

Astma

Ultibro Breezhalerit ei tohi kasutada astma raviks, sest puuduvad andmed kasutamise kohta selle näidustuse korral.

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

Mitte kasutada ägedate episoodide raviks

Ultibro Breezhaler ei ole näidustatud ägedate bronhospasmi episoodide raviks.

Ülitundlikkus

On teatatud kohestest ülitundlikkusreaktsioonidest pärast indakaterooli või glükopürrooniumi manustamist, mis on Ultibro Breezhaleri toimeained. Kui ilmnevad allergilisele reaktsioonile viitavad sümptomid, täpsemalt angioödeem (hingamis- või neelamisraskused, keele, huulte ja näo turse), urtikaaria või nahalööve, tuleb ravi koheselt lõpetada ja alustada alternatiivset ravi.

Paradoksaalne bronhospasm

Ultibro Breezhaleri kasutamine võib põhjustada paradoksaalset bronhospasmi, mis võib olla eluohtlik. Kui see peaks tekkima, tuleb ravi otsekohe lõpetada ning alustada alternatiivset ravi.

Antikolinergilised toimed seoses glükopürrooniumiga

Kitsa nurga glaukoom
Puuduvad andmed kasutamise kohta kitsa nurga glaukoomiga patsientidel, seetõttu tuleb Ultibro Breezhalerit kasutada nendel patsientidel ettevaatusega.

Patsiente tuleb teavitada ägeda kitsa nurga glaukoomi sümptomitest ning juhendada, et ükskõik millise nimetatud sümptomi tekkimisel tuleb otsekohe lõpetada Ultibro Breezhaleri kasutamine.

Uriinipeetus
Puuduvad andmed kasutamise kohta uriinipeetusega patsientidel, seetõttu tuleb Ultibro Breezhalerit kasutada nendel patsientidel ettevaatusega.

Raske neerukahjustusega patsiendid

Kerge ja keskmise raskusega neerukahjustusega isikutel täheldati glükopürrooniumi plasmakontsentratsiooni (AUC_{inf}) kuni 1,4-kordset ning raske neerukahjustuse ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel kuni 2,2-kordset suurenemist. Raske neerukahjustusega patsientidel (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus alla 30 ml/min/1,73 m^2), kaasa arvatud dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaiguse korral tohib Ultibro Breezhalerit kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimalikud riskid (vt lõik 5.2). Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes.

Kardiovaskulaarsed toimed

Ultibro Breezhalerit kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel esinevad kardiovaskulaarsed haigused (koronaartõbi, äge müokardiinfarkt, südame rütmihäired, hüpertensioon).

Beetaadrenomimeetikumid võivad mõnedel patsientidel esile kutsuda kliiniliselt olulise kardiovaskulaarse toime, mis avaldub pulsisageduse kiirenemise, vererõhu tõusu ja/või sümptomite sagenemisena. Sellise toime ilmnemisel antud ravimpreparaadiga võib olla vaja ravi katkestada. Lisaks on beetaadrenomimeetikumide kasutamisel tekkinud muutused elektrokardiogrammis (EKG), nagu T-saki lamenemine, QT–intervalli pikenemine ja ST-segmendi depressioon, kuigi nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata. Seega tuleb pikatoimelisi beeta-2-adrenomimeetikume (*long-acting beta$_2$-adrenergic agonist*, LABA) või LABA-t sisaldavaid kombinatsioonravimeid nagu Ultibro Breezhaler kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel esineb või kahtlustatakse QT–intervalli pikenemist või kes kasutavad QT–intervalli mõjutavaid ravimpreparaate.

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli ebastabiilne südame isheemiatõbi, vasaku vatsakese puudulikkus, anamneesis müokardiinfarkt, arütmia (välja arvatud krooniline stabiilne kodade virvendus), anamneesis pikenenud QT sündroom või kellel oli (Fridericia meetodil) QTc pikenenud (>450 ms), kogemus puudub sellise patsiendirühmaga. Nendes patsiendirühmades tuleb Ultibro Breezhalerit kasutada ettevaatusega.

Hüpokaleemia

Beetaadrenomimeetikumid 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, mille tagajärjel võib suureneda eelsoodumus südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.5).

Ultibro Breezhaleri kliinilistes uuringutes ei ole soovitatavate terapeutiliste annuse kasutamisel täheldatud kliiniliselt olulisi hüpokaleemilisi toimeid (vt lõik 5.1).

Hüperglükeemia

Beetaadrenomimeetikumide suurte annuste inhaleerimise järgselt võib tekkida plasma glükoosisisalduse suurenemine. Ultibro Breezhaleriga ravi alustamise järgselt tuleb diabeetikutel hoolikamalt jälgida plasma glükoosisisaldust.

Pikaajalistes kliinilistes uuringutes esines Ultibro Breezhaleri patsientidel soovitatava annuse kasutamisel veresuhkru sisalduse kliiniliselt väljendunud muutusi üldiselt sagedamini (4,9%) kui platseebo puhul (2,7%). Ultibro Breezhaleri kasutamist ei ole uuritud halvasti kontrollitud diabeediga patsientidel, mistõttu on nende patsientide puhul vajalik ettevaatus ja asjakohane jälgimine.

Üldised häired

Ultibro Breezhalerit tuleks ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esinevad krambiseisundid või türeotoksikoos, ning samuti patsientidel, kes on ebatavaliselt tundlikud beetaadrenomimeetikumide suhtes.

Abiained

See ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Suu kaudu inhaleeritavate indakaterooli ja glükopürrooniumi samaaegsel manustamisel saavutasid mõlemad toimeained tasakaalukontsentratsioonid ja ei muutunud kummagi toimeaine farmakokineetika.

Ultibro Breezhaleriga ei ole läbi viidud spetsiifilisi koostoimete uuringuid. Teave võimalike koostoimete kohta põhineb üksikute toimeainete võimalikel koostoimetel.

Koos kasutamine mitte soovitatav

Beetaadrenoblokaatorid
Beetaadrenoblokaatorid võivad vähendada või antagoniseerida beeta-2-adrenomimeetikumide toimet. Seetõttu ei tohi Ultibro Breezhalerit manustada koos beetaadrenoblokaatoritega (kaasa arvatud silmatilkadega), välja arvatud juhul, kui nende kasutamiseks on tungiv vajadus. Eelistada tuleks kardioselektiivseid beetaadrenoblokaatoreid, kuigi neid tuleb manustada ettevaatusega.

Antikolinergilised ained
Ultibro Breezhaleri kooskasutamist teiste antikolinerigilisi aineid sisaldavate ravimitega ei ole uuritud ja seetõttu ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Sümpatomimeetikumid
Teiste sümpatomimeetikumide samaaegsel manustamisel (üksinda või osana kombinatsioonravist) võivad tugevneda indakaterooli kõrvalnähud. (vt lõik 4.4).

Koos kasutamine ettevaatusega

Hüpokaleemiat põhjustav ravi
Samaaegne hüpokaleemiat põhjustav ravi metüülksantiini derivaatide, steroidide või kaaliumi mittesäästvate diureetikumidega võib potentseerida beeta-2-adrenomimeetikumide võimalikku hüpokaleemilist toimet, seetõttu tuleb ravimit kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Koos kasutamisel arvestada

Metaboolsed ja transportsüsteemil põhinevad koostoimeid
Indakaterooli kliirensis osalevate CYP3A4 ja P-glükoproteiini (P-gp) inhibeerimisel suureneb indakaterooli plasmakontsentratsioon kuni kaks korda. Koostoimetest tingitud plasmataseme suurenemine on tõenäoliselt ohutu, kuna indakaterooli kasutamine kliinilistes uuringutes kuni ühe aasta vältel maksimaalsest indakaterooli soovitatavast terapeutilisest annusest kuni kaks korda suuremates annustes oli ohutu.

Tsimetidiin ja teised orgaanilise katioon-transportsüsteemi inhibiitorid
Tervete vabatahtlikega läbi viidud kliinilises uuringus suurenes tsimetidiini, mis on orgaanilise katioon-transportsüsteemi (OCT) inhibiitor, toimel glükopürrooniumi plasmakontsentratsioon (AUC) 22% võrra ja renaalne kliirens vähenes 23% (OCT osaleb tõenäoliselt glükopürrooniumi eritumises neerude kaudu). Nende muutuste ulatuse alusel ei ole glükopürrooniumi ja tsimetidiini või teiste OCT inhibiitorite koosmanustamisel kliiniliselt olulisi koostoimeid oodata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ultibro Breezhaleri kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Indakaterool võib pärssida sünnitustegevust emaka silelihaseid lõõgastava toime tõttu.Seega tohib Ultibro Breezhalerit raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu patsiendile õigustab võimalikku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas indakaterool, glükopürroonium ja nende metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Olemasolevad farmakokineetilised/toksikoloogilised andmed on näidanud indakaterooli, glükopürrooniumi ja nende metaboliitide eritumist lakteerivate rottide piima. Ultibro Breezhaleri kasutamist imetamise ajal tuleks kaaluda ainult juhul, kui oodatav kasu naisele ületab võimalikud ohud lapsele (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Reproduktsiooniuuringutest ja loomkatsetest saadud muud andmed ei viita fertiilsuse langusele meestel ega naistel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

See ravimpreparaat ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski võib pearingluse esinemine mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmed on põhinevad Ultibro Breezhaleri ja selle üksikute toimeainetega saadud kogemusele.

Ohutusandmete kokkuvõte

Ultibro Breezhaleri ohutusandmed koguti kuni 15-kuulise soovitatava terapeutilise annuse kasutamise käigus.

Ultibro Breezhaleri kõrvaltoimed sarnanesid tema üksikute koostisosade kõrvaltoimetele. Sisaldades nii indakaterooli kui glükopürrooniumi, on kõrvaltoimete liik ja raskusaste seostatav mõlema toimeainega ning oodatav nende kombinatsiooni kasutamisel.

Ohutusprofiili iseloomustavad tüüpilised antikolinergilise toimega seotud sümptomid ja beetaadrenerglised sümptomid, mis on seotud kombinatsioonis kasutatud üksikute koostisosadega. Teised sagedasemad ravimiga seotud kõrvaltoimed (vähemalt 3%-l Ultibro Breezhaleri patsientidest ja enam kui platseeborühmas) on köha, nasofarüngiit ja peavalu.

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina

Esimese kuue kuu jooksul täheldatud kõrvaltoimed kahest kliinilisest uuringust ja turuletulekujärgsetest andmetest on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi (Tabel 1). Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud esinemissageduse vähenemise järjekorras, kõige sagedasemad kõrvaltoimed esimesena. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Lisaks põhineb iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria järgmisel konventsioonil: väga sage (≥1/10); sage (≥1/100 kuni <1/10); aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100); harv (≥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	Väga sage
Nasofarüngiit	Sage
Kuseteede infektsioon	Sage
Sinusiit	Sage
Riniit	Sage
Immunsüsteemi häired	
Ülitundlikkus	Sage
Angioödeem[2]	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Hüperglükeemia ja diabeet	Sage
Psühhiaatrilised häired	
Unetus	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	
Pearinglus	Sage
Peavalu	Sage
Paresteesia	Harv
Silma kahjustused	
Glaukoom[1]	Aeg-ajalt
Südame häired	
Südame isheemiatõbi	Aeg-ajalt
Kodade virvendusarütmia	Aeg-ajalt
Tahhükardia	Aeg-ajalt
Südamepekslemine	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Köha	Sage
Orofarüngeaalne valu, sealhulgas kõriärritus	Sage
Paradoksaalne bronhospasm	Aeg-ajalt
Düsfoonia[2]	Aeg-ajalt
Ninaverejooks	Aeg-ajalt

Seedetrakti häired	
Düspepsia	Sage
Hambakaaries	Sage
Gastroenteriit	Aeg-ajalt
Suukuivus	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sügelus/lööve	Aeg-ajalt
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	
Muskuloskeletaalne valu	Aeg-ajalt
Lihasspasm	Aeg-ajalt
Müalgia	Aeg-ajalt
Jäsemevalu	Aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired	
Põie obstruktsioon ja uriinipeetus	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Püreksia[1]	Sage
Rindkerevalu	Sage
Perifeersed tursed	Aeg-ajalt
Väsimus	Aeg-ajalt

[1] Kõrvaltoimed, mida on täheldatud Ultibro Breezhaleri kasutamisel, kuid mitte selle üksikutel koostisosadel eraldi.
[2] Turuletulekujärgselt kogutud teatised; sagedused arvutatud siiski kliiniliste uuringute andmete põhjal.

Valitud kõrvaltoimete kirjedus

Köha esinemine on sage, kuid tugevus enamasti nõrk.

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

Andmed puuduvad Ultibro Breezhaleri kliiniliselt olulise üleannustamise kohta.

Üleannustamine võib põhjustada beeta-2-adrenomimeetikumidele tüüpiliste toimete tugevnemist, st tahhükardia, treemor, südamepekslemine, peavalu, iiveldus, oksendamine, uimasus, ventrikulaarsed arütmiad, metaboolne atsidoos, hüpokaleemia ja hüperglükeemia või esile kutsuda antikolinergilisi toimeid nagu silmasisese rõhu tõus (põhjustab valu, nägemishäireid ja silma punetust), tugev kõhukinnisus või raskused põie tühjendamisel. Näidustatud on toetav ja sümptomaatiline ravi. Rasketel juhtudel tuleb patsiendid hospitaliseerida. Beeta-2-adrenergiliste toimete raviks võib kaaluda kardioselektiivsete beetablokaatorite kasutamist, kuid ainult arsti järelevalve all ja äärmise ettevaatusega, sest beetaadrenoblokaatorid võivad esile kutsuda bronhospasmi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, adrenergilisete ainete kombinatsioon antikolinergiliste ainetega, ATC-kood: R03AL04

Toimemehhanism

Ultibro Breezhaler
Indakaterooli ja glükopürrooniumi koosmanustamisel Ultibro Breezhalerina, saavutatakse aditiivne toime tänu raviainete erinevale toimemehhanismile, mis on suunatud erinevatele retseptoritele ja signaalradadele saavutamaks silelihaseid lõõgastav toime. Erineva beetaadrenoretseptorite ja M3-retseptorite tiheduse tõttu tsentraalsetes ja perifeersetes hingamisteedes võib beetaagonist anda tõhusama lõõgastava toime perifeersetes hingamisteedes ja antikolinergiline koostisosa tsentraalsetes hingamisteedes. Seetõttu võib toimida beetaagonisti ja muskariiniretseptorite antagonisti kombinatsioon paremini saavutamaks bronhilõõgastust inimese kopsus nii perifeersetes kui tsentraalsetes hingamisteedes.

Indakaterool
Indakaterool on pikatoimeline beeta-2-adrenomimeetikum annustamiseks üks kord ööpäevas. Beeta-2-adrenomimeetikumide, sealhulgas indakaterooli, farmakoloogilised toimed on vähemalt osaliselt tingitud intratsellulaarse adenüültsüklaasi stimulatsioonist. See on ensüüm, mis katalüüsib adenosiintrifosfaadi (ATP) konversiooni tsükliliseks 3’,5’-adenosiinmonofosfaadiks (tsükliline AMP). Tsüklilise AMP sisalduse suurenemine põhjustab bronhide silelihaste lõõgastumist. *In vitro* uuringud on näidanud, et indakateroolil on mitmekordselt suurem agonistlik toime beeta-2-retseptorite suhtes võrreldes beeta-1-retseptorite ja beeta-3-retseptoritega.

Inhaleerimisel toimib indakaterool kopsudes lokaalselt bronhodilataatorina. Indakaterool on nanomolaarse aktiivsusega partsiaalne agonist inimese beeta-2-adrenoretseptorite tasemel.

Kuigi beeta-2-adrenoretseptorid on valdavad adrenoretseptorid bronhide silelihastes ja beeta-1- adrenoretseptorid on valdavad retseptorid inimese südames, moodustavad beeta-2-adrenoretseptorid inimese südames 10...50% kõikidest adrenoretseptoritest. Nende olemasolu südames suurendab võimalust, et isegi väga selektiivsetel beeta-2-adrenomimeetikumidel võib olla kardiaalseid toimeid.

Glükopürroonium
Glükopürroonium on inhaleeritav pikatoimeline muskariiniretseptorite antagonist (antikolinergiline aine), mida kasutatakse KOKi üks kord ööpäevas bronhe lõõgastava säilitusravina. Parasümpaatilised närvid on põhilised bronhide ahenemises osalevad närviteed hingamisteedes ning kolinergiline toonus on hingamisteede obstruktsiooni põhiline pöörduv komponent KOKi korral. Glükopürroonium blokeerib atsetüülkoliini bronhokonstriktoorse toime hingamisteede silelihasrakkudes, avades seeläbi hingamisteed.

Glükopürrooniumbromiid on suure afiinsusega muskariiniretseptorite antagonist. Radioligandi seondumisuuringutes on demonstreeritud enam kui 4 korda suuremat selektiivsust inimese M3- kui M2-retseptorite suhtes.

Farmakodünaamilised toimed

Ultibro Breezhaleri indakaterooli ja glükopürrooniumi kombinatsiooni toime algus oli kiire, 5 minuti jooksul pärast manustamist. Toime püsib stabiilselt 24-tunnise doseerimisintervalli ajal.

Keskmine bronhe lõõgastav toime forsseeritud ekspiratoorse mahu järgi ühes sekundis (FEV_1) mõõdetuna seeriaviisiliselt 24 h jooksul oli 320 ml pärast 26 nädala pikkust ravi. Ultibro Breezhaleri toime oli oluliselt tugevam, kui kasutades üksinda indakaterooli, glükopürrooniumi või tiotroopiumi (erinevus iga võrreldavaga 110 ml).

Puuduvad tõendid tahhüfülaksia esinemise kohta Ultibro Breezhaleri kasutamisel võrreldes platseebo või üksikute koostisosade monoteraapiaga.

Toime südame löögisagedusele
Toimet südame löögisagedusele uuriti tervetel täiskasvanutel manustades Ultibro Breezhalerit annuses, mis vastas 4-kordsele soovitatavale terapeutilisele annusele ning manustati neljas järgus, ühetunnise intervalliga ja võrreldi toimet platseebo, indakaterooli, glükopürrooniumi ja salmeterooliga.

Suurim kindlaks määratud ajahetkel mõõdetud südame löögisageduse tõus võrreldes platseeboga oli +5,69 lööki minutis (90% CI [2,71; 8,66]), suurim langus oli -2,51 lööki minutis (90% CI [-5,48; 0,47]). Üldine toime südame löögisagedusele ei näidanud aja jooksul püsivat Ultibro Breezhaleri farmakodünaamilist toimet.

Südame löögisagedust uuriti soovitatavast annusest kõrgemaid annuseid saavatel KOKi patsientidel. Ultibro Breezhaleril puudus oluline toime keskmisele südame löögisagedusele 24 tunni jooksul ja löögisagedusele pärast 30 minutit, 4 tundi ja 24 tundi.

QT-intervall
Põhjalik QT (TQT) uuring tervetel vabatahtlikel kasutades kõrges annuses inhaleeritavat indakaterooli (kuni kaks korda suurem annus maksimaalsest soovitatavast terapeutilisest annusest) ei näidanud kliiniliselt olulist toimet QT-intervallile. Sarnaselt ei täheldatud glükopürrooniumi kasutamisel QT-intervalli pikenemist TQT uuringus manustades inhalatsioonina 8-kordse soovitusliku terapeutilise annuse.

Toimet QTc-intervallile uuriti tervetel täiskasvanutel manustades Ultibro Breezhalerit annuses, mis vastas 4-kordsele soovitatavale terapeutilisele annusele ning manustati neljas järgus, ühetunnise intervalliga. Suurim kindlaks määratud ajahetkel mõõdetud erinevus võrreldes platseeboga oli 4,62 ms (90% CI 0,40; 8,85 ms), suurim langus oli -2,71 ms (90% CI -6,97; 1,54 ms), see viitab Ultibro Breezhaleri olulise mõju puudumisele QT-intervallile, mis oli oodatav tulemus arvestades selle koostisosade omadusi.

Raviannuseid ületavaid Ultibro Breezhaleri annuseid vahemikus 116 mikrogrammi/86 mikrogrammi ja 464 mikrogrammi/86 mikrogrammi saavatel KOKi patsientidel avaldus võrreldes platseeboga suuremal osal QTcF-i pikenemine algväärtusest 30 ms kuni 60 ms (varieerudes 16,0%-st kuni 21,6%-ni *vs* 1,9% platseeborühmas), kuid algväärtusest >60 ms QTcF-i pikenemist ei esinenud. Ultibro Breezhaleri kõige kõrgema annusega ehk 464 mikrogrammi/86 mikrogrammi rühmas oli veidi suurem patsientide osakaal, kelle absoluutne QTc-intervall pikenes >450 ms (12,2% *vs* 5,7% platseeborühmas).

Seerumi kaaliumisisaldus ja vere glükoosisisaldus
Ultibro Breezhaleri neljakordse soovitatava terapeutilise annuse manustamisel tervetele vabatahtlikele oli toime seerumi kaaliumisisaldusele väga väike (maksmiaalne erinevus –0,14 mmol/l võrreldes platseeboga). Maksimaalne toime vere glükoosisisaldusele oli 0,67 mmol/l.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ultibro Breezhaleri III faasi kliiniliste uuringute programm sisaldas kuut uuringut, millesse kaasati üle 8 000 patsiendi: 1) 26-nädalane platseeboga ja aktiivse võrdlusravimi kontrolliga (indakaterool üks kord ööpäevas, glükopürroonium üks kord ööpäevas, avatud uuringuõlas tiotroopium üks kord ööpäevas) uuring; 2) 26-nädalane aktiivse võrdlusravimi kontrolliga (flutikasoon/salmeterool kaks korda ööpäevas) uuring; 3) 64-nädalane aktiivse võrdlusravimi kontrolliga (glükopürroonium üks kord ööpäevas, avatud uuringuõlas tiotroopium üks kord ööpäevas) uuring; 4) 52-nädalane platseebokontrolliga uuring; 5) 3–nädalane platseeboga ja aktiivse võrdlusravimi kontrolliga (tiotroopium üks kord ööpäevas) koormustaluvuse uuring; ja 6) 52-nädalane aktiivse võrdlusravimi kontrolliga (flutikasoon/salmeterool kaks korda ööpäevas) uuring.

Neljas uuringus osalesid mõõduka kuni raske KOKi diagnoosiga patsiendid. 64-nädalases uuringus osalesid raske kuni väga raske KOKi diagnoosiga patsiendid, kellel oli anamneesis eelneva aasta jooksul ≥1 mõõduka või raske KOKi ägenemise. 52-nädalases aktiivse võrdlusravimi kontrolliga uuringus osalesid mõõduka kuni raske KOKiga patsiendid, kellel oli anamneesis eelneva aasta jooksul ≥1 mõõduka või raske KOKi ägenemise.

Toime kopsufunktsioonile
Ultibro Breezhaler parandas kliiniliselt oluliselt kopsufunktsiooni (mida mõõdeti forsseeritud ekspiratoorse mahu järgi ühes sekundis, FEV_1) mitmetes kliinilistes uuringutes. III faasi uuringutes täheldati bronhe lõõgastavat toimet 5 minuti jooksul pärast esimese annuse manustamist ning see püsis 24 tunni jooksul pärast esimest annust. Aja jooksul ei täheldatud bronhe lõõgastava toime nõrgenemist.

Toime tugevus sõltus bronhokonstriktsiooni taaspöörduvusest (mõõdetud manustades bronhodilaatoritena lühitoimelist muskariiniretseptorite antagonisti ja lühitoimelist beeta–2–mimeetikumi). Kõige väiksema taaspöörduvuse määraga (<5%) patsientidel oli nõrgem vastus bronhodilataatoritele, kui patsientidel, kellel oli suurem taaspöörduvuse määr (≥5%). 26. nädalal (esmane tulemusnäitaja) oli Ultibro Breezhaler väiksema taaspöörduvusega (<5%) patsientidel suurendanud FEV_1 80 ml (Ultibro Breezhaler n=82; platseebo n=42) (p=0,053) ning suurema taaspöörduvusega (≥5%) patsientidel 220 ml (Ultibro Breezhaler n=392; platseebo n=190) (p<0,001).

Minimaalne ja maksimaalne FEV_1:
Võrreldes platseeboga oli 26 nädala pärast (esmane tulemusnäitaja) Ultibro Breezhaleriga suurenenud minimaalne annustamisjärgne FEV_1 200 ml võrra (p<0,001) ning statistiliselt oluline tõus oli võrreldes monoteraapiaga nii aktiivse raviaine uuringuõlas (indakaterool ja glükopürroonium) kui ka tiotroopiumi uuringuõlas, nagu näidatud järgnevas tabelis.

Minimaalne FEV_1 (vähimruutude keskmine) pärast annuse manustamist 1. päeval ja 26. nädalal (esmane tulemusnäitaja)

Ravi erinevus	1. päev	26. nädal
Ultibro Breezhaler – platseebo	190 ml (p<0,001)	200 ml (p<0,001)
Ultibro Breezhaler – indakaterool	80 ml (p<0,001)	70 ml (p<0,001)
Ultibro Breezhaler – glükopürroonium	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
Ultibro Breezhaler – tiotroopium	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

Manustamiseelne keskmine FEV_1 (keskmine väärtustest, mis olid võetud -45 ja -15 minutit enne hommikuse uuringuravimi annuse manustamist) näitas statistiliselt olulist paranemist Ultibro Breezhaleri kasuks pärast 26 nädalat võrreldes flutikasooni/salmeterooliga (vähimruutude keskmise erinevus ravi korral 100 ml, p<0,001), 52. nädalal võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmise erinevus ravi korral 189 ml, p<0,001) ja kõikidel mõõtmistel 64. nädalani võrreldes glükopürrooniumiga (vähimruutude keskmise erinevus ravi korral 70…80 ml, p <0,001) ja tiotroopiumiga (vähimruutude keskmise erinevus ravi korral 60…80 ml, p <0,001). 52-nädalases aktiivse võrdlusravimi kontrolliga uuringus oli manustamiseelne keskmine FEV_1 Ultibro Breezhaler puhul statistiliselt oluliselt parem kõikidel visiitidel kuni 52. nädalani võrreldes flutikasooni/salmeterooliga (vähimruutude keskmise erinevus ravi korral 62…86 ml, p<0,001). 26. nädalal oli Ultibro Breezhaleri kasutamisel statistiliselt oluline paranemine maksimaalse FEV_1 väärtuses võrreldes platseeboga mõõtes 4 tundi pärast annuse manustamist (vähimruutude keskmise erinevus ravi korral 330 ml) (p<0,001).

FEV_1AUC:
Ultibro Breezhaler suurendas annustamisjärgset FEV_1 AUC_{0-12} (esmane tulemusnäitaja) 140 ml võrra 26. nädalaks (p<0,001) võrreldes flutikasooni/salmeterooliga.

Sümptomite vähenemine
Hingeldus:
Ultibro Breezhaler vähendas võrreldes platseeboga statistiliselt oluliselt TDI (*Transitional Dyspnoea Index*) põhjal hinnatud hingeldust ja saavutas statistiliselt olulise TDI skoori paranemise 26. nädalal võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmise erinevus ravi korral 1,09, p<0,001), tiotroopiumiga (vähimruutude keskmise erinevus ravi korral 0,51, p=0,007) ja flutikasooni/salmeterooliga (vähimruutude keskmise erinevus ravi korral 0,76, p=0,003). Skoori paranemine võrreldes indakaterooli ja glükopürrooniumiga oli vastavalt 0,26 ja 0,21.

Statistiliselt oluliselt suurem protsent Ultibro Breezhalerit saanud patsientidest saavutas TDI skoori paranemise ühe või enama punkti võrra 26. nädalal võrreldes platseeboga (vastavalt 68,1% ja 57,5% p=0,004). Ultibro Breezhalerit saanud patsientidest saavutas suurem osa 26. nädalal kliiniliselt olulise vastuse võrreldes tiotroopiumiga (68,1% Ultibro Breezhaler *vs* 59,2% tiotroopium, p=0,016) ja flutikasooni/salmeterooliga (65,1% Ultibro Breezhaler *vs* 55,5% flutikasoon/salmeterool, p=0,088).

Tervislik seisnud:
Ultibro Breezhaleril on statistiliselt oluline mõju tervisega seotud elukvaliteedile, mida hinnati SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) küsimustiku põhjal, SGRQ üldskoor langes 26. nädalal võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmise erinevus ravi korral -3,01, p=0,002) ja tiotroopiumiga (vähimruutude keskmise erinevus ravi korral -2,13, p=0,009) ning võrreldes indakaterooli ja glükopürrooniumiga oli langus vastavalt –1,09 ja –1,18. 64. nädalal oli skoori langus võrreldes tiotroopiumiga statistiliselt oluline (vähimruutude keskmise esinevus ravi korral -2,69, p<0,001). 52. nädalal oli skoori langus võrreldes flutikasooni/salmeterooliga statistiliselt oluline (vähimruutude keskmise esinevus ravi korral -1,3, p=0,003).

Ultibro Breezhalerit saanud patsientidest saavutas suurem protsendiline osa kliiniliselt olulise paranemise SGRQ skooris (defineeritud kui paranemine nelja või enama punkti võrra algväärtusest) võrreldes 26. nädalal platseeboga (vastavalt 63,7% ja 56,6%, p=0,088) ja tiotroopiumiga (63,7% Ultibro Breezhaler *vs* 56,4% tiotroopium, p=0,047), 64. nädalal võrreldes glükopürrooniumi ja tiotroopiumiga (vastavalt 57,3% Ultibro Breezhaler *vs* 51,8% glükopürroonium, p=0,055; *vs* 50,8% tiotroopium, p=0,051), ning 52. nädalal võrreldes flutikasooni/salmeterooliga (vastavalt 49,2% Ultibro Breezhaler *vs* 43,7% flutikasoon/salmeterol, riskisuhe: 1,30, p<0,001).

Igapäevategevused
Ultibro Breezhaleriga oli 26 nädala jooksul statistiliselt suurem paranemine „päevade, kus on võimalik teha igapäevategevusi" protsendilises osakaalus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmise esinevus ravi korral 8,45%, p<0,001). Võrreldes glükopürrooniumiga esines 64. nädalal Ultibro Breezhaleriga paranemine (vähimruutude keskmise esinevus ravi korral 1,95%; p=0,175) ning statistiliselt oluline paranemine võrreldes tiotroopiumiga (vähimruutude keskmise esinevus ravi korral 4,96%; p=0,001).

KOKi ägenemine
64-nädalases uuringus, mis võrdles Ultibro Breezhalerit (n=729), glükopürrooniumi (n=739) ja tiotroopiumi (n=737), vähendas Ultibro Breezhaler mõõduka kuni raske KOKi ägenemiste aastast määra 12% võrreldes glükopürrooniumiga (p=0,038) ja 10% võrreldes tiotroopiumiga (p=0,096). Mõõduka või raske KOKi ägenemiste arv patsientaasta kohta oli Ultibro Breezhaleril 0,94 (812 juhtu), glükopürrooniumil 1,07 (900 juhtu) ja tiotroopiumil 1,06 (898 juhtu). Ultibro Breezhaler vähendas statistiliselt oluliselt kõigi KOKi ägenemiste (kerge, mõõdukas või raske) aastast määra 15% võrreldes glükopürrooniumiga (p=0,001) ja 14% võrreldes tiotroopiumiga (p=0,002). KOKi ägenemiste koguarv patsientaasta kohta oli Ultibro Breezhaleril 3,34 (2893 juhtu), glükopürrooniumil 3,92 (3294 juhtu) ja tiotroopiumil 3,89 (3301 juhtu).

52-nädalases uuringus, mis võrdles Ultibro Breezhalerit (n=1675) flutikasooni/salmeterooliga (n=1679), saavutati Ultibro Breezhaleriga esmane tulemusnäitaja ehk kõikide KOKi ägenemiste (kerge, mõõdukas või raske) määra mittehalvemus võrreldes flutikasooni/salmeterooliga. KOKi ägenemiste koguarv patsientaastates oli Ultibro Breezhaleri korral 3,59 (4531 juhtu) ja flutikasooni/salmeterooli korral 4,03 (4969 juhtu). Ultibro Breezhaler näitas täiendavalt paremust vähendades kõikide KOKi ägenemiste aastamäära 11% võrra võrreldes flutikasooni/salmeterooliga (p=0,003).

Võrreldes flutikasooni/salmeterooliga vähendas Ultibro Breezhaler nii mõõdukate kui raskete KOKi ägenemiste aastamäära 17% võrra (p<0,001), raskete KOKi ägenemiste (mis vajasid haiglaravi) aastamäära 13% võrra (statistiliselt mitteoluline, p=0,231). Mõõdukate või raskete KOKi ägenemiste arv patsientaastates on Ultibro Breezhaleri korral 0,98 (1265 juhtu) ja flutikasooni/salmeterooli korral 1,19 (1452 juhtu). Ultibro Breezhaler pikendas aega esimese mõõduka või raske ägenemise tekkimiseni, vähendades ägenemise tekkeriski 22% võrra (p<0,001) ning pikendas aega esimese raske ägenemise tekkimiseni, vähendades ägenemise tekkeriski 19% (p=0,046) võrra.

Pneumoonia esinemissagedus oli Ultibro Breezhaleri rühmas 3,2% võrreldes 4,8%-ga flutikasooni/salmeterooli rühmas (p=0,017). Võrreldes flutikasooni/salmeterooliga pikendas Ultibro Breezhaler aega esmakordse pneumoonia tekkeni (p=0,013).

Teises uuringus, mis võrdles 26 nädala vältel Ultibro Breezhalerit (n=258) flutikasoon/salmeterooliga (n=264), oli mõõdukate kuni raskete KOKi ägenemiste arv patsientaasta kohta vastavalt 0,15 *vs* 0,18 (18 juhtu *vs* 22 juhtu) (p=0,512) ja KOKi ägenemiste koguarv (kerge, mõõdukas või raske) patsientaasta kohta oli vastavalt 0,72 *vs* 0,94 (86 juhtu *vs* 113 juhtu) (p=0,098).

Hooravimi kasutamine
26 nädala jooksul vähendas Ultibro Breezhaler statistiliselt oluliselt hooravimi (salbutamool) kasutamist 0,96 inhalatsiooni võrra ööpäevas (p<0,001) võrreldes platseeboga, 0,54 inhalatsiooni võrra ööpäevas (p<0,001) võrreldes tiotroopiumiga ja 0,39 inhalatsiooni võrra ööpäevas (p=0,019) võrreldes flutikasooni/salmeterooliga. 64 nädala jooksul vähenes hooravimi kasutamine 0,76 inhalatsiooni võrra ööpäevas (p<0,001) võrreldes tiotroopiumiga. 52 nädala jooksul vähendas Ultibro Breezhaler hooravimi kasutamist 0,25 inhalatsiooni võrra ööpäevas võrreldes flutikasooni/salmeterooliga (p<0,001).

Koormustaluvus
Hommikul manustatud Ultibro Breezhaleri toimel vähenes dünaamiline hüperinflatsioon ja paranes koormustaluvuse aeg alates esimesest annusest. Esimesel ravipäeval suurenes oluliselt inspiratoorne kapatsiteet koormusel (vähimruutude keskmise esinevus ravi korral 250 ml, p<0,001) võrreldes platseeboga. Pärast kolm nädalat kestnud ravi oli inspiratoorse kapatsiteedi suurenemine Ultibro Breezhaleri kasutamisel kasvanud (vähimruutude keskmise esinevus ravi korral 320 ml, p<0,001) ja koormustaluvuse aeg pikenenud (vähimruutude keskmise esinevus ravi korral 59,5 sekundit, p=0,006) võrreldes platseeboga.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Ultibro 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

Imendumine

Ultibro Breezhaler
Pärast Ultibro Breezhaleri inhalatsiooni, saavutasid indakaterool ja glükopürroonium maksimaalse plasmakontsentratsiooni keskmiselt vastavalt umbes 15 minuti ja 5 minuti jooksul.

In vitro uuringud näitasid, et oodatav kopsu jõudva indakaterooli annus on sarane Ultibro Breezhaleri ja indakaterooli monoteraapia puhul. Pärast Ultibro Breezhaleri inhalatsiooni oli indakaterooli tasakaalukontsentratsioon vereplasmas sarnane või veidi madalam kui pärast indakaterooli monoteraapiana inhaleerimist.

Pärast Ultibro Breezhaleri inhaleeritava annuse manustamist oli indakaterooli absoluutne biosaadavus hinnanguliselt vahemikus 61 kuni 85% manustatud annusest ja glükopürrooniumil 47% manustatud annusest.

Pärast Ultibro Breezhaleri inhalatsiooni oli glükopürrooniumi tasakaalukontsentratsioon vereplasmas sarnane või veidi madalam kui pärast glükopürrooniumi monoteraapiana inhaleerimist.

Indakaterool
Indakaterooli tasakaalukontsentratsioon saabus 12...15 päeva jooksul üks kord ööpäevas manustamisel. Indakaterooli keskmine kuhjumine oli 2,9 kuni 3,8 korda, st AUC 24-tunnise manustamisintervalli jooksul 14. ja 15. päeval võrreldes 1. päevaga 60...480 mikrogrammiste inhaleeritavate annuste manustamisel üks kord ööpäevas.

Glükopürroonium
KOKihaigetel saavutati glükopürrooniumi farmakokineetiline püsiseisund ühe nädala jooksul pärast ravi alustamist. Glükopürrooniumi püsiseisundi keskmine maksimaalne ja minimaalne plasmakontsentratsioon soovitatava annuse manustamisel üks kord ööpäevas oli vastavalt 166 pikogrammi/ml ja 8 pikogrammi/ml. Glükopürrooniumi püsiseisundi kontsentratsiooni-kõvera alune pindala (AUC 24-tunnise manustamisintervalli jooksul) oli umbes 1,4...1,7 korda suurem kui pärast esimest annust.

Jaotumine

Indakaterool
Pärast intravenoosset infusiooni oli indakaterooli jaotusruumala terminaalses eliminatsioonis faasis 2557 liitrit, mis näitab ulatuslikku jaotumist. *In vitro* inimese seerumi- ja plasmavalkudega seonduvus oli umbes 95%.

Glükopürroonium
Pärast intravenoosset manustamist oli glükopürrooniumi püsiseisundi jaotusruumala 83 liitrit ning jaotusruumala terminaalfaasis oli 376 liitrit. Pärast inhalatsiooni oli jaotusruumala terminaalfaasis peaaegu 20 korda suurem, mis näitab palju aeglasemat eritumist pärast inhalatsiooni. Glükopürrooniumi *in vitro* seonduvus inimese plasmavalkudega oli 38...41% kontsentratsioonivahemikus 1...10 nanogrammi/ml.

Biotransformatsioon

Indakaterool
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 uuringutes on UGT1A1 isovorm peamine indakaterooli metabolismi vahendaja. Samas ei ole kliinilised uuringud erineva UGT1A1 genotüübiga populatsioonides näidanud, et indakaterooli plasmakontsentratsioon oleks oluliselt mõjutatud UGT1A1 genotüübist.

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.

Glükopürroonium
In vitro metabolismi uuringud näitasid, et glükopürrooniumbromiidi metaboolsed rajad on loomadel ja inimestel ühesugused. Hüdroksüülimise tulemusena moodustusid mitmesugused mono- ja bis-hüdroksüülitud metaboliidid ning otsese hüdrolüüsi tulemusena moodustus karboksüülhappe derivaat (M9). *In vivo* moodustub M9 inhaleeritud glükopürrooniumbromiidi allaneelatud ravimist. Korduvate inhalatsioonide järgselt leidus inimese uriinis glükopürrooniumi glükuroniid- ja/või sulfaatkonjugaate, mis moodustavad umbes 3% võetud annusest.

Glükopürrooniumi oksüdatiivses biotransformatsioonis osalevad mitmed CYP isoensüümid. Glükopürrooniumi metabolismi inhibeerimine või indutseerimine ei põhjusta tõenäoliselt toimeaine süsteemse plasmataseme olulist muutust.

In vitro uuringud näitasid, et glükopürrooniumbromiidil puudub oluline võime inhibeerida CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4/5, väljavoolu transportereid MDR1, MRP2 või MXR ning sissevoolu transportereid OCT1 või OCT2. *In vitro* uuringud ei näidanud testitud tsütokroom P450 isoensüümide ega UGT1A1 ning transportsüsteemide MDR1 ja MDR2 kliiniliselt olulist induktsiooni glükopürrooniumbromiidi toimel.

Eritumine

Indakaterool
Kliinilistes uuringutes oli muutumatul kujul uriiniga eritunud indakaterooli kogus üldjuhul alla 2,5% manustatud 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 eritus suu kaudu manustatud indakaterool eritus inimese rooja peamiselt muutumatul kujul (54% annusest) ja vähemal määral indakaterooli hüdroksüülitud metaboliitidena (23% annusest).

Indakaterooli kontsentratsioon seerumis vähenes mitmefaasiliselt keskmise terminaalse poolväärtusajaga vahemikus 45,5...126 tundi. Efektiivne poolväärtusaeg, mis kalkuleeriti indakaterooli kuhjumise põhjal pärast korduvat manustamist, jäi vahemikku 40...52 tundi, mis on kooskõlas tasakaalukontsentratsiooni saavutamise ajaga (ligikaudu 12...15 päeva).

Glükopürroonium
Pärast [^{3}H]-märgistatud glükopürrooniumbromiidi veenisisest manustamist ulatus radioaktiivsuse keskmine eritumine uriiniga 48 tunni jooksul 85%-ni annusest. 5% annusest leidus sapis.

Lähteravimi eritumine neerude kaudu moodustab umbes 60...70% süsteemselt imendunud glükopürrooniumi kogukliirensist, samal ajal kui mitterenaalne kliirens moodustab umbes 30...40%. Biliaarne kliirens toetab mitterenaalset kliirensit, kuid arvatakse, et enamus mitterenaalsest kliirensist on metabolismi tulemus.

Glükopürrooniumi keskmine renaalne kliirens pärast inhalatsiooni jäi vahemikku 17,4...24,4 liitrit/tunnis. Glükopürrooniumi eritumine neerude kaudu toimub aktiivse tubulaarsekretsiooni teel. Kuni 23% manustatud annusest leidus uriinis muutumatul kujul.

Glükopürrooniumi plasmakontsentratsioon vähenes mitmefaasiliselt. Keskmine terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg oli palju pikem inhalatsiooni (33...57 tundi) kui veenisisese (6,2 tundi) ja suukaudse (2,8 tundi) manustamise järgselt. Eritumise mudel näitab püsivat imendumist kopsudes ja/või glükopürrooniumi üleminekut süsteemsesse vereringesse 24 ja enam tundi pärast inhalatsiooni.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Indakaterool
Indakaterooli plasmakontsenentratsioon suurenes (manustatud) annuse suurenedes (120 mikrogrammi kuni 480 mikrogrammi) annusega proportsionaalselt.

Glükopürroonium
Annusevahemiku 44...176 mikrogrammi kasutamisel suurenesid KOKi patsientidel glükopürrooniumi süsteemne plasmakontsentratsioon ja kogu eritumine uriiniga püsiseisundis ligikaudu proportsionaalselt annusega.

Patsientide erirühmad

Ultibro Breezhaler
Populatsiooni farmakokineetiline analüüs KOKi patsientidel näitas, et Ultibro Breezhaleri inhaleerimisel puudub vanusel, sool ja kehakaalul (normaalne kehaehitus) oluline mõju indakaterooli ja glükopürrooniumi plasmakontsentratsioonile. Normaalne kehakaal (funktisoon kehakaalust ja pikkusest) idenfititseeriti kui ühismuutuja. Plasmakontsentratsiooni ja normaalse kehakaalu (või kehakaalu) vahel ilmnes negatiivne korrelatsioon; kuid arvestades muutuse ulatust või normaalse kehakaalu ennustavat täpsust, ei soovitata annuse kohandamist.

Suitsetamine ja FEV_1 algväärtus ei mõjuta ilmselt indakaterooli ja glükopürrooniumi plasmakontsentratsiooni Ultibro Breezhaleri inhaleerimisel.

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

Glükopürroonium
KOKihaigetelt saadud andmete populatsiooni farmakokineetiline analüüs tuvastas, et kehakaal ja vanus on tegurid, mis soodustavad plasmakontsentratsiooni varieeruvust patsientidel. Soovitatavas annuses võib glükopürrooniumi ohutult kasutada kõikides vanuse- ja kehakaalu rühmades.

Sugu, suitsetamine ja FEV_1 algväärtus ei mõjuta ilmselt plasmakontsentratsiooni.

Maksakahjustusega patsiendid
Ultibro Breezhaler:
Ultibro Breezhaleri üksikute koostisosade kliinilisi farmakokineetilisi omadusi arvestades võib Ultibro Breezhalerit kasutada soovitatavas annuses kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel. Andmed puuduvad raske maksakahjustusega patsientide kohta.

Indakaterool:
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.

Glükopürroonium:
Maksakahjustusega patsientidel ei ole kliinilisi uuringuid läbi viidud. Glükopürrooniumi eliminatsioon süsteemsest vereringest toimub peamiselt neerude kaudu. Glükopürrooniumi maksas toimuva metabolismi vähenemine ei põhjusta arvatavasti plasmakontsentratsiooni kliiniliselt olulist suurenemist.

Neerukahjustusega patsiendid
Ultibro Breezhaler:
Ultibro Breezhaler üksikute koostisosade kliinilisi farmakokineetilisi omadusi arvestades võib Ultibro Breezhalerit kasutada soovitatavas annuses kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel. Raske neerukahjustusega patsientidel, kaasa arvatud dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaiguse korral tohib Ultibro Breezhalerit kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski.

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

Glükopürroonium:
Neerukahjustus mõjutab glükopürrooniumbromiidi süsteemset taset. Kerge ja keskmise raskusega neerukahjustusega isikutel täheldati AUC_{inf} kuni 1,4-kordset ning raske neerukahjustuse ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel kuni 2,2-kordset mõõdukat keskmist suurenemist. Kerge ja keskmise raskusega neerukahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus, eGFR $\geq$30 ml/min/1,73 m^2) KOKi patsientidel võib glükopürrooniumbromiidi kasutada soovitatavas annuses.

Etniline kuuluvus

Ultibro Breezhaler:
Kummagi koostisosa suhtes ei esinenud plasmakontsentratsiooni (AUC) olulisi erinevusi jaapanlaste ja valge rassi esindajate vahel. Teiste etniliste rühmade või rasside kohta on farmakokineetilised andmed ebapiisavad.

Indakaterool:
Võimalikke erinevusi etniliste gruppide vahel ei ole näidanud. Kogemus musta rassi ravimisel on piiratud.

Glükopürroonium:
Süsteemse AUC olulisi erinevusi ei esinenud jaapanlaste ja valge rassi esindajate vahel. Teiste etniliste rühmade või rasside kohta on farmakokineetilised andmed ebapiisavad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ultibro Breezhaler

Prekliinilised uuringud hõlmasid *in vitro* ja *in vivo* farmakoloogilise ohutuse hindamist, inhaleeritava korduvtoksilisuse uuringuid rottidel ja koertel ning inhalatsiooni mõju uuringut rottide prenataalsele arengule.

Koertel ilmnes südame löögisageduse suurenemine kõikide Ultibro Breezhaleri annustega ja üksikute koostisosade monoteraapiaga. Ultibro Breezhaleri toime südame löögisagedusele kasvas aditiivselt tugevuses ja kestvuses võrreldes muutustega, mida täheldati üksikute koostisosade monoteraapia korral. Lisaks ilmnesid EKG intervallide lühenemine ning süstoolse ja diastoolse vererõhu langus. Koertele indakaterooli manustamine monoteraapiana või Ultibro Breezhaleri koostises oli seostatav müokardi kahjustuse sarnase esinemissageduse ja raskusastmega. Müokardi kahjustuse korral oli plasmakontsentratsiooni (AUC) väärtus vastavalt igale koostisosale täheldatava kahjuliku toimeta doosist (NOAEL) 64- ja 59-korda kõrgemad kui inimestel soovitatava annuse kasutamisel saavutatav plasmatase.

Ühegi Ultibro Breezhaleri annuse korral ei täheldatud toimet rottide prenataalsele arengule. plasmakontsentratsiooni (AUC) väärtus oli indakateroolile ja glükopürrooniumile täheldatava kahjuliku toimeta doosist (NOAEL) vastavalt 79- ja 126- korda kõrgemad kui inimestel soovitatava annuse kasutamisel saavutatav plasmatase.

Indakaterool

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

Kuigi indakaterool ei mõjutanud üldist reproduktsioonivõimet rottidel läbi viidud fertiilsusuuringutes, täheldati Ultibro Breezhaleriga ravitud rottidel sünnieelse ja-järgse arengu uuringus F_1 põlvkonna rottidel tiinete järeltulijate arvu langust 14 korda kõrgema plasmakontsentratsiooniga kui inimestel. Indakaterool ja selle metaboliidid eritusid lakteerivate rottide piima kiiresti. 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. Plasmakontsentratsiooni (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 Ultibro Breezhaleriga maksimaalses soovitatavas raviannnuses üks kord ööpäevas.

Glükopürroonium

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Glükopürrooniumbromiidi kui muskariiniretseptorite antagonisti omadustest tingitud toimed olid südame löögisageduse kerge kuni mõõdukas kiirenemine koertel, läätse hägusus rottidel ning näärmete sekretsiooni vähenemisega seotud pöörduvad muutused rottidel ja koertel. Rottidel täheldati kerget ärritust või adaptiivseid muutusi hingamisteedes. Kõik need leiud ilmnesid plasmakontsentratsiooni väärtuste juures, mis ületasid inimestel oodatavaid väärtusi.

Glükopürroonium ei olnud rottidel ega küülikutel inhalatsiooni teel manustamise järgselt teratogeenne. Puudus mõju rottide fertiilsusele ning pre- ja postnataalsele arengule. Tiinetel hiirtel, küülikutel ja koertel ei läbinud glükopürrooniumbromiid ja selle metaboliidid olulisel määral platsentaarbarjääri. Glükopürrooniumbromiid (kaasa arvatud selle metaboliidid) eritusid lakteerivate rottide piima ning kontsentratsioon piimas oli kuni 10 korda kõrgem kui emaslooma veres.

Genotoksilisuse uuringutes ei ilmnenud glükopürrooniumbromiidi mutageenset ega klastogeenset toimet. Kartsinogeensuse uuringutes transgeensetel hiirtel, kellele manustati ravimit suukaudselt, ning rottidel, kellele manustati ravimit inhalatsiooni teel, ei ilmnenud kartsinogeensuse tunnuseid AUC väärtuste juures, mis olid hiirtel ligikaudu 53 korda ja rottidel 75 korda suuremad maksimaalse soovitatava annuse üks kord ööpäevas kasutamisel inimestel saavutatavast plasmatasemest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Pakendis olev inhalaator tuleb hävitada, kui kõik kapslid on kasutatud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Kapsleid tuleb alati säilitada originaalblistris niiskuse eest kaitstult ning eemaldada need blistrist alles vahetult enne kasutamist.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Inhalaatori korpus ja kork on valmistatud akrülonitriilbutadieenstüreenist, nupud on valmistatud metüülmetakrülaat-akrülonitriilbutadieenstüreenist. Nõelad ja vedrud on valmistatud roostevabast terasest.

PA/Alu/PVC – Alu perforeeritud üheannuseline blister. Igas blisterpakendis on kas 6 või 10 kõvakapslit.

Üksikpakend, mis sisaldab 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 või 90x1 kõvakapslit ja 1 inhalaatori.

Mitmikpakend, mis sisaldab 96 (4 pakendit, igas 24x1) kõvakapslit ja 4 inhalaatorit.
Mitmikpakend, mis sisaldab 150 (15 pakendit, igas 10x1) kõvakapslit ja 15 inhalaatorit.
Mitmikpakend, mis sisaldab 150 (25 pakendit, igas 6x1) kõvakapslit ja 25 inhalaatorit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

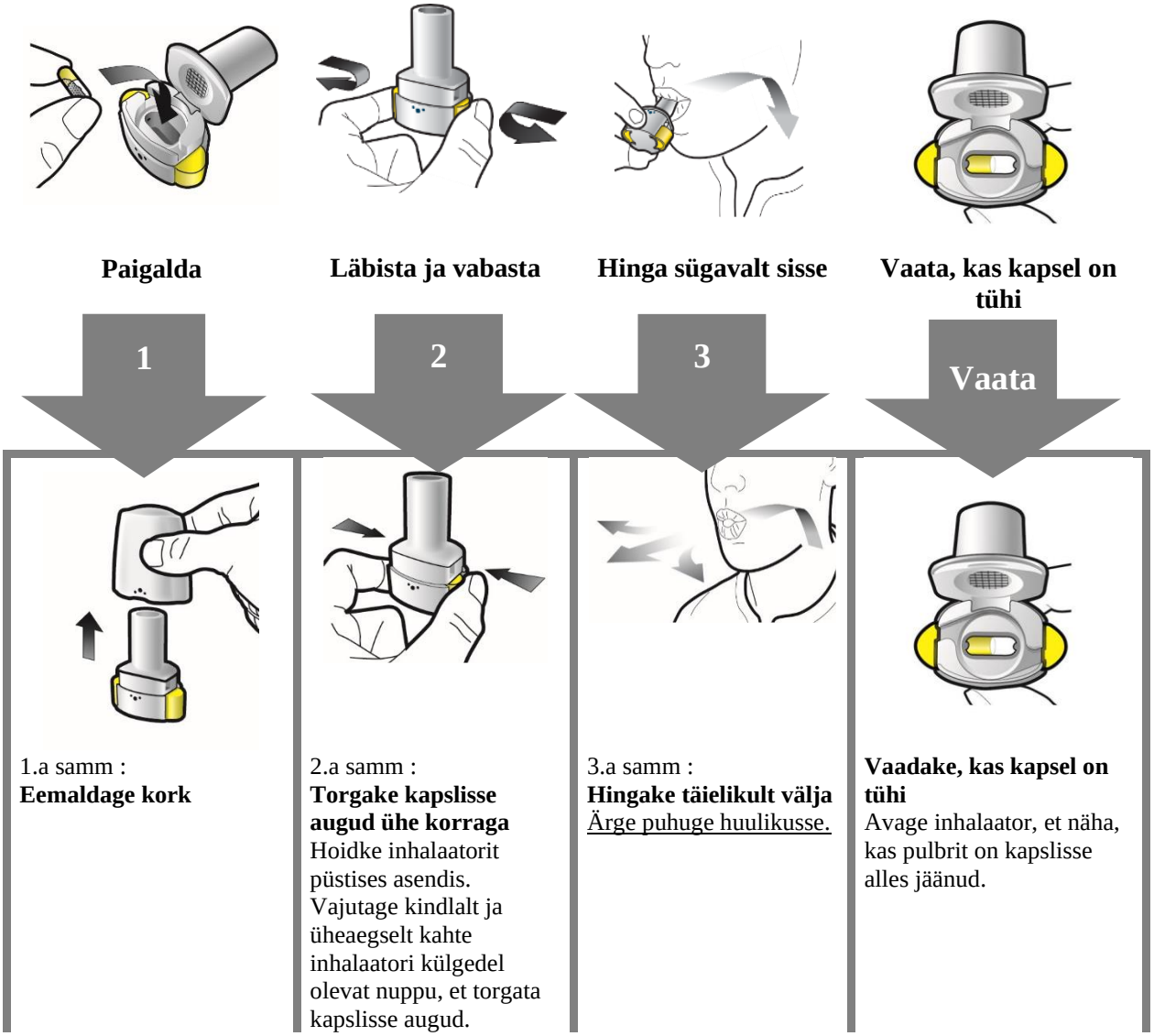
6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

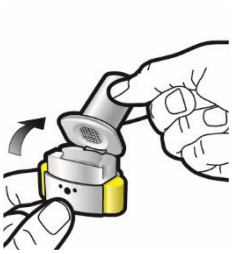
Kasutada tuleb inhalaatorit, mis on lisatud iga väljakirjutatud ravimi pakendisse. Pakendis olev inhalaator tuleb hävitada, kui kõik kapslid on ära kasutatud.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kasutus- ja käsitsemisjuhend

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



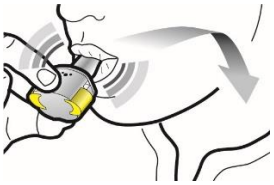


1.b samm :
Avage inhalaator

1.c samm :
Eemaldage kapsel
Eraldage üks blister blisterriba küljest.
Avage blister ja võtke kapsel välja.
Ärge suruge kapslit läbi fooliumi.
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.

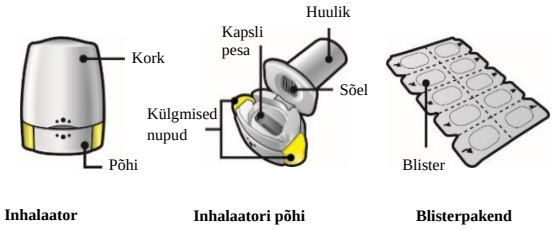
1.e samm :
Sulgege inhalaator

Oluline teave

- Ultibro Breezhaleri kapsleid peab alati hoidma blisterpakendis ja eemaldama alles vahetult enne kasutamist.
- Blistrist eemaldamiseks ärge suruge kapslit läbi fooliumi.
- Ärge kapslit alla neelake.
- Ärge kasutage Ultibro Breezhaleri kapsleid üheski teises inhalaatoris.
- Ärge kasutage Ultibro 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 Ultibro Breezhaleri pakend sisaldab:

- Ühte Ultibro Breezhaleri inhalaatorit
- Ühte või mitut blisterpakendit, millest igaühes on kas 6 või 10 Ultibro 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 3a kuni 3c.

Mida teha, kui pulbrit on kapsli sisse alles jäänud?
Te pole piisavalt ravimit kätte saanud. Sulgege inhalaator ja korrake samme 3a kuni 3c.

Köhisin 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/1/13/862/001-008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. september 2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. mai 2018

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(AD) TOOTJA(D)

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(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) 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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

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 toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti 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 VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ultibro Breezhaler 85 mikrogrammi/43 mikrogrammi inhalatsioonipulber kõvakapslis
indacaterolum/glycopyrronium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 110 mikrogrammi indakaterooli ja 50 mikrogrammi glükopürrooniumi. Inhaleeritav indakaterooli ja glükopürrooniumi kogus on vastavalt 85 mikrogrammi (vastab 110 mikrogrammile indakateroolmaleaadile) ja 43 mikrogrammi (vastab 54 mikrogrammile glükopürrooniumbromiidile).

3. ABIAINED

Sisaldab ka: laktoosi ja magneesiumstearaati.
Vaata lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber kõvakapslis

6 x 1 kapslit + 1 inhalaator
10x1 kapslit + 1 inhalaator
12 x 1 kapslit + 1 inhalaator
30 x 1 kapslit + 1 inhalaator
90 x 1 kapslit + 1 inhalaator

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Kasutamiseks ainult koos pakendis oleva inhalaatoriga.
Kapsleid mitte neelata.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Inhalatsioon
90 päeva ravi [90 x 1 kapslit + ainult 1 inhalaator]

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
Pakendis olev inhalaator tuleb hävitada, kui kõik kapslid on kasutatud.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida kapsleid originaalblistris niiskuse eest kaitstult ning eemaldada pakendist 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/1/13/862/001	6 kapslit + 1 inhalaator
EU/1/13/862/007	10 kapslit + 1 inhalaator
EU/1/13/862/002	12 kapslit + 1 inhalaator
EU/1/13/862/003	30 kapslit + 1 inhalaator
EU/1/13/862/004	90 kapslit + 1 inhalaator

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ultibro Breezhaler

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MULTIPAKENDI VÄLISKARP (SH *BLUE BOX*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ultibro Breezhaler 85 mikrogrammi/43 mikrogrammi inhalatsioonipulber kõvakapslis
indacaterolum/glycopyrronium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 110 mikrogrammi indakaterooli ja 50 mikrogrammi glükopürrooniumi. Inhaleeritav indakaterooli ja glükopürrooniumi kogus on vastavalt 85 mikrogrammi (vastab 110 mikrogrammile indakateroolmaleaadile) ja 43 mikrogrammi (vastab 54 mikrogrammile glükopürrooniumbromiidile).

3. ABIAINED

Sisaldab ka: laktoosi ja magneesiumstearaati.
Vaata lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber kõvakapslis

Mitmikpakend: 96 (4 pakendit, mis sisaldavad 24x1) kapslit + 4 inhalaatorit.
Mitmikpakend: 150 (15 pakendit, mis sisaldavad 10x1) kapslit + 15 inhalaatorit.
Mitmikpakend: 150 (25 pakendit, mis sisaldavad 6x1) kapslit + 25 inhalaatorit.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Kasutamiseks ainult koos pakendis oleva inhalaatoriga.
Kapsleid mitte neelata.
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
Pakendis olev inhalaator tuleb hävitada, kui kõik kapslid on kasutatud.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida kapsleid originaalblistris niiskuse eest kaitstult ning eemaldada pakendist 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/1/13/862/005	4 pakendist (24 kapslit + 1 inhalaator) koosnev mitmikpakend
EU/1/13/862/008	15 pakendist (10 kapslit + 1 inhalaator) koosnev mitmikpakend
EU/1/13/862/006	25 pakendist (6 kapslit + 1 inhalaator) koosnev mitmikpakend

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ultibro Breezhaler

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, 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

Ultibro Breezhaler 85 mikrogrammi/43 mikrogrammi inhalatsioonipulber kõvakapslis
indacaterolum/glycopyrronium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 110 mikrogrammi indakaterooli ja 50 mikrogrammi glükopürrooniumi. Inhaleeritav indakaterooli ja glükopürrooniumi kogus on vastavalt 85 mikrogrammi (vastab 110 mikrogrammile indakateroolmaleaadile) ja 43 mikrogrammi (vastab 54 mikrogrammile glükopürrooniumbromiidile).

3. ABIAINED

Sisaldab ka: laktoosi ja magneesiumstearaati.
Vaata lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber kõvakapslis

24 x 1 kapslit + 1 inhalaator. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.
10x1 kapslit + 1 inhalaator. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.
6 x 1 kapslit + 1 inhalaator. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Kasutamiseks ainult koos pakendis oleva inhalaatoriga.
Kapsleid mitte neelata.
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
Pakendis olev inhalaator tuleb hävitada, kui kõik kapslid on kasutatud.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida kapsleid originaalblistris niiskuse eest kaitstult ning eemaldada pakendist 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/1/13/862/005	4 pakendist (24 kapslit + 1 inhalaator) koosnev mitmikpakend
EU/1/13/862/008	15 pakendist (10 kapslit + 1 inhalaator) koosnev mitmikpakend
EU/1/13/862/006	25 pakendist (6 kapslit + 1 inhalaator) koosnev mitmikpakend

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ultibro Breezhaler

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

Ultibro Breezhaler 85 µg/43 µg inhalatsioonipulber
indacaterolum/glycopyrronium

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ainult inhalatsiooniks

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ultibro Breezhaler 85 mikrogrammi/43 mikrogrammi inhaleeritav pulber kõvakapslites
indakaterool/glükopürroonium (*indacaterolum/glycopyrronium*)

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, apteekri või meditsiiniõega.
- 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, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Ultibro Breezhaler ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Ultibro Breezhaler
See ravim sisaldab kahte toimeainet, mida nimetatakse indakaterooliks ja glükopürrooniumiks. Need kuuluvad ravimite rühma, mida nimetatakse bronhilõõgastiteks.

Milleks Ultibro Breezhalerit kasutatakse
See ravim muudab hingamise kergemaks täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad krooniliseks obstruktiivseks kopsuhaiguseks (KOK) nimetatud kopsuhaigusest tingitud hingamisraskused. KOKi korral pingulduvad lihased hingamisteede seintes ning see muudab hingamise raskeks. See ravim lõõgastab neid lihaseid ning muudab sisse- ja väljahingamise kergemaks.

Kui kasutate seda ravimit üks kord ööpäevas, aitab see vähendada KOKi mõju igapäevaelule.

2. Mida on vaja teada enne Ultibro Breezhaleri kasutamist

Ultibro Breezhalerit ei tohi kasutada
- kui olete indakaterooli või glükopürrooniumi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Ultibro Breezhaleri kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui midagi järgnevalt loetletust kehtib teie kohta:
- kui teil on astma - seda ravimit ei tohi kasutada astma raviks.
- kui teil on probleeme südamega.
- kui teil on krambihood või tõmblused.
- kui teil on probleeme kilpnäärmega (türeotoksikoos).
- kui teil on suhkurtõbi.
- kui te kasutate oma kopsuhaiguse raviks teisi ravimeid, mis sisaldavad Ultibro Breezhaleri toimeainetele sarnaseid toimeaineid (sama ravimite rühm) (vt lõik „Muud ravimid ja Ultibro Breezhaler”).
- kui teil on probleeme neerudega.
- kui teil on tõsiseid probleeme maksaga.
- kui teil on silmahaigus, mida nimetatakse kitsa nurga glaukoomiks.
- kui teil on urineerimine raskendatud.

Kui midagi ülalpool mainitust kehtib teie kohta (või te pole selles kindel), **rääkige sellest arstile, apteekrile või meditsiiniõele enne selle ravimi kasutamist.**

Ravi ajal Ultibro Breezhaleriga
- **Lõpetage otsekohe selle ravimi kasutamine ja pöörduge arsti poole,** kui teil tekib:
  - silmavalu või ebamugavustunne silmas, mööduv ähmane nägemine, halode või värviliste kujutiste nägemine koos silmade punetusega – need võivad olla ägeda kitsa nurga glaukoomi nähud.
  - hingamis- või neelamisraskused, keele, huulte või näo paistetus, nahalööve, sügelus ja nõgestõbi (allergilise reaktsiooni nähud).
  - vahetult pärast selle ravimi kasutamist pingetunne rindkeres, köha, vilistav hingamine või hingeldus – need nähud võivad olla seisundil, mida kutsutakse paradoksaalseks bronhospasmiks.
- Kui KOKi sümptomid, nagu hingeldus, vilisev hingamine, köha, ei parane või süvenevad, **rääkige sellest otsekohe oma arstile**.

Ultibro Breezhalerit kasutatakse kestva ravina KOKi korral. Ärge kasutage seda ravimit järsku tekkinud hingelduse või vilistava hingamise raviks.

Lapsed ja noorukid
Ärge andke seda ravimit lastele või alla 18 aastastele noorukitele. Põhjuseks on see, et ravimit pole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Ultibro Breezhaler
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.
Eriti tähtis on arstile rääkida järgmiste ravimite kasutamisest:
- mis tahes ravimid, mis võivad sarnaneda Ultibro Breezhalerile (sisaldavad sarnaseid toimeaineid).
- beetablokaatoriteks nimetatud ravimid, mida võidakse kasutatada kõrgenenud vererõhu või teiste südameprobleemide korral (nt propranolool) või glaukoomiks nimetatud silmahaiguse korral (nt timolool).
- vere kaaliumisisaldust alandavad ravimid. Nendeks on:
  - hormoonid (nt prednisoloon),
  - diureetikumid (vett väljaviivad tabletid), mida kasutatakse kõrgenenud vererõhu korral, nt hüdroklorotiasiid,
  - ravimid hingamisprobleemide leevendamiseks (nagu teofülliin).

Rasedus ja imetamine
Puuduvad andmed selle ravimi kasutamise kohta rasedatel ning ei ole teada, kas selles ravimis sisalduv toimeaine eritub rinnapiima. Üks Ultibro Breezhaleri toimeainetest, indakaterool, võib toime tõttu emakale sünnitustegevust takistada.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Ultibro Breezhalerit tohib kasutada ainult juhul, kui arst seda soovitab.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Selle ravimi toime autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele on ebatõenäoline. See ravim võib siiski põhustada pearinglust (vt lõik 4). Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui teil tekib ravimi kasutamisel pearinglus.

Ultibro Breezhaler sisaldab laktoosi
See ravim sisaldab laktoosi (ühes kapslis on 23,5 mg). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

3. Kuidas Ultibro Breezhalerit kasutada

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

Kui palju Ultibro Breezhalerit kasutada
Tavaline annus on ühe kapsli sisu sissehingamine iga päev.
Ravimit on vaja sisse hingata ainult üks kord ööpäevas, sest selle ravimi toime kestab 24 tundi. Ärge kasutage ravimit rohkem kui arst on määranud.

Eakad (75-aastane või vanem)
Kui te olete 75-aastane või vanem, võite kasutada seda ravimit samas annuses nagu teised täiskasvanud.

Millal Ultibro Breezhalerit sisse hingata
Kasutage seda ravimit iga päev samal kellaajal. See aitab ka ravimi kasutamist meeles pidada.
Seda ravimit võib sisse hingata igal ajal enne või pärast söömist või joomist.

Kuidas Ultibro Breezhalerit sisse hingata
- Ultibro Breezhalerit tohib kasutada ainult inhalatsiooniks.
- Sellest pakendist leiate inhalaatori ja kapslid (blistrites), mis sisaldavad ravimit inhaleeritava pulbrina. Kasutage kapsleid ainult koos selles pakendis oleva inhalaatoriga (Ultibro Breezhaler inhalaator). Kapslid peavad kuni kasutamiseni olema blistris.
- Blistri avamiseks tõmmake ära blistri tagumine kate - ärge suruge kapslit läbi fooliumi.
- Kui alustate uue pakendi kasutamist, kasutage pakendis olevat uut Ultibro Breezhaler inhalaatorit.
- Pakendis olev inhalaator tuleb hävitada, kui kõik kapslid on kasutatud.
- Ärge neelake kapsleid alla.
- Palun lugege käesoleva infolehe lõpus toodud juhiseid, et saada rohkem teavet inhalaatori kasutamise kohta.

Kui te kasutate Ultibro Breezhalerit rohkem kui ette nähtud
Kui te olete sisse hinganud liiga palju seda ravimit või keegi teine kasutab kogemata teie kapsleid, peate otsekohe ühendust võtma oma arstiga või pöörduma lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Näidake neile Ultibro Breezhaleri pakendit. Võite vajada arstiabi. Võite täheldada, et süda lööb tavapärasest kiiremini või kogeda peavalu, unisust, iiveldust või vajadust oksendada; võite täheldada nägemishäireid, kogeda kõhukinnisust või urineerimisraskusi.

Kui te unustate Ultibro Breezhalerit kasutada
Kui te unustate annuse sisse hingamata tavapärasel ajal, inhaleerige see niipea kui võimalik samal päeval. Seejärel hingake järgmine annus sisse järgmisel päeval nagu tavaliselt. Samal päeval ärge hingake sisse üle ühe annuse.

Kui kaua peab jätkama ravi Ultibro Breezhaleriga
– Jätkake Ultibro Breezhaleri kasutamist senikaua, kui arst soovitab.
– KOK on pikaajaline haigus ja te peate Ultibro Breezhalerit kasutama **iga päev** ning mitte ainult hingamisraskuse või muude KOKi sümptomite esinemise korral.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua jätkata ravi selle ravimiga, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised:

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)
- hingamis- või neelamisraskused, keele, huulte või näo paistetus, nõgestõbi, nahalööve – need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.
- väsimustunne või tugev janu, suurenenud söögiisu ilma kaalutõusuta ja tavalisest suurem uriinieritus – need võivad olla kõrgenenud veresuhkru nähud (hüperglükeemia).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)
- pigistav valu rinnus koos suurenenud higistamisega – see võib olla tõsine südameprobleem (isheemiline südamehaigus).
- peamiselt keele, huulte, näo või kõri paistetus (angioödeemi võimalikud nähud).
- hingamisraskused koos viliseva hingamise või köhaga.
- valu või ebamugavustunne silmades, ajutine hägune nägamine, punetava silmaga seoses halode või värvilisete kujutiste teke – need võivad olla glaukoomi nähud.
- korrapäratu südametegevus.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoimete, **pöörduge otsekohe arsti poole**.

Teiste kõrvaltoimetena võivad esineda:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)
- ninakinnisus, aevastamine, köha, peavalu koos palavikuga või ilma – need võivad olla ülemiste hingamisteede põletiku nähud.

Sageli esinevad kõrvaltoimed
- koosesinev valus kurk ja tilkuv nina – need võivad olla nasofarüngiidi nähud.
- valulik ja sage urineerimine – need võivad olla kuseteede põletiku nähud, mida kutsutakse tsüstiidiks.
- survetunne ja valu põskedes ja otsmikul – need võivad olla ninakõrvalkoobaste põletiku nähud, mida kutsutakse sinusiidiks.
- tilkuv nina või ninakinnisus.
- pearinglus.
- peavalu.
- köha.
- kurguvalu.
- maoärritus, seedehäired.
- hambakaaries.
- urineerimisraskused või valu urineerimisel – need võivad olla põietühjendushäire või uriinipeetuse nähud.
- palavik.
- valu rinnus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
- uinumisraskused.
- kiire südame löögisagedus.
- südame pekslemine – korrapäratu südametegevuse nähud.
- hääle muutumine (kähedus).
- nina verejooks.
- kõhulahtisus või kõhuvalu.
- suukuivus.
- sügelus või lööve.
- valu lihastes, sidemetes, kõõlustes, liigestes ja luudes.
- lihasspasm.
- lihasvalu, valulikkus või tundlikkus.
- valu kätes või jalgades.
- käte, pahkluude piirkonna ja labajalgade turse.
- väsimus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)
- surisemine või tuimus.

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 Ultibro Breezhalerit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida kapsleid originaalblistris niiskuse eest kaitstult ning eemaldada pakendist alles vahetult enne kasutamist.

Pakendis olev inhalaator tuleb hävitada, kui kõik kapslid on kasutatud.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on rikutud või avatud.

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 Ultibro Breezhaler sisaldab

- Toimeained on indakaterool (maleaadina) ja glükopürrooniumbromiid. Üks kapsel sisaldab 143 mikrogrammi indakateroolmaleaati, mis vastab 110 mikrogrammile indakateroolile, ja 63 mikrogrammi glükopürrooniumbromiidi, mis vastab 50 mikrogrammile glükopürrooniumile. Inhaleeritav annus (annus, mis väljub inhalaatori huulikust) vastab 85 mikrogrammile indakateroolile (vastab 110 mikrogrammile indakateroolmaleaadile) ja 43 mikrogrammile glükopürrooniumile (vastab 54 mikrogrammile glükopürrooniumbromiidile).
- Inhaleeritava pulbri teised koostisosad on laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat (vt lõik 2 alalõik „Ultibro Breezhaler sisaldab laktoosi“).

Kuidas Ultibro Breezhaler välja näeb ja pakendi sisu

Ultibro Breezhaler 85 mikrogrammi/43 mikrogrammi inhalatsioonipulbri kõvakapslid on läbipaistvad ja kollased ja sisaldavad peaaegu valget pulbrit. Kapslikehale on kahe sinise joone alla sinisega trükitud toote kood „IGP110.50“ ja kapslikaanele mustaga firma logo (⏻).

Sellest pakendist leiate inhalaatoriks nimetatud seadme koos blistritesse pakendatud kapslitega. Igas blisterpakendis on kas 6 või 10 kõvakapslit.

Saadaval on järgmised pakendi suurused:
Üksikpakend, mis sisaldab 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 või 90x1 kõvakapslit koos 1 inhalaatoriga.

Mitmikpakend, mis sisaldab 96 (4 karpi, igas 24x1) kõvakapslit ja 4 inhalaatorit.
Mitmikpakend, mis sisaldab 150 (15 karpi, igas 10x1) kõvakapslit ja 15 inhalaatorit.
Mitmikpakend, mis sisaldab 150 (25 karpi, igas 6x1) kõvakapslit ja 25 inhalaatorit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla 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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Símí: +354 535 7000

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

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

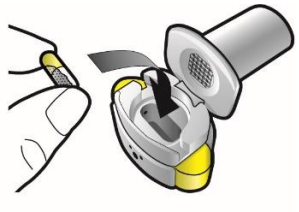
Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

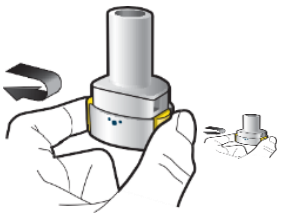
Infoleht on viimati uuendatud

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

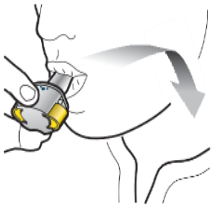
Enne Ultibro Breezhaleri kasutamist lugege palun täielikku **kasutusjuhendit**.



Paigalda



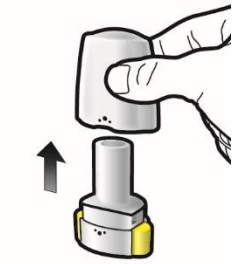
Läbista ja vabasta



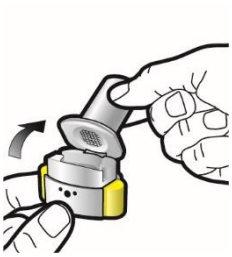
Hinga sügavalt sisse

Vaata, kas kapsel on tühi

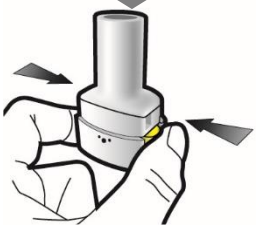
1 **2** **3** **Vaata**



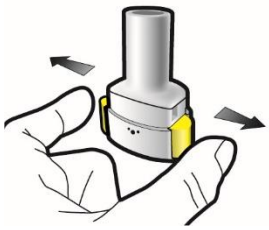
1.a samm :
Eemaldage kork



1.b samm :
Avage inhalaator

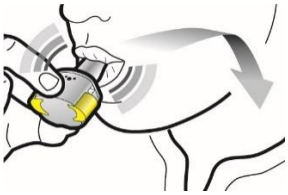


2.a samm :
Torgake kapslisse augud ühe korraga
Hoidke inhalaatorit püstises asendis.
Vajutage kindlalt ja üheaegselt kahte inhalaatori külgedel olevat nuppu, et torgata kapslisse augud.
Kapsli purunemisel kuulete heli.
Kapslit tohib läbistada ainult üks kord.



2.b samm :
Vabastage külgmised nupud

3.a samm :
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.

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 3a kuni 3c.

Allesjäänud pulber

Tühi

1.c samm :
Eemaldage kapsel
Eraldage üks blister blisterriba küljest.
Avage blister ja võtke kapsel välja.
Ärge suruge kapslit läbi fooliumi.
Ärge kapslit alla neelake.

1.d samm :
Paigaldage kapsel
Ärge kunagi pange kapslit otse huulikusse.

1.e samm :
Sulgege inhalaator

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.

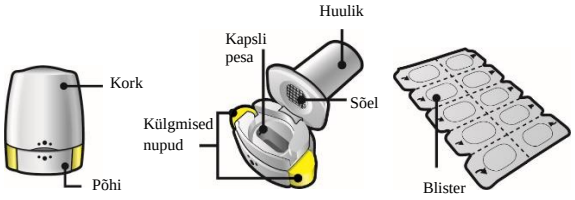
Eemaldage tühi kapsel pesast
Visake tühi kapsel majapidamisjäätmete hulka.

Sulgege inhalaator ja pange kork tagasi.

Oluline teave
- Ultibro Breezhaleri kapsleid peab alati hoidma blisterpakendis ja eemaldama alles vahetult enne kasutamist.
- Blistrist eemaldamiseks ärge suruge kapslit läbi fooliumi.
- Ärge kapslit alla neelake.
- Ärge kasutage Ultibro Breezhaleri kapsleid üheski teises inhalaatoris.
- Ärge kasutage Ultibro 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 Ultibro Breezhaleri pakend sisaldab:

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



Inhalaator **Inhalaatori põhi** **Blisterpakend**

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 3a kuni 3c.

Mida teha, kui pulbrit on kapsli sisse alles jäänud?
Te pole piisavalt ravimit kätte saanud. Sulgege inhalaator ja korrake samme 3a kuni 3c.

Köhisin 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.