I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ultibro Breezhaler 85 mikrogramai/43 mikrogramai įkvepiamieji milteliai (kietosios kapsulės)

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 143 mikrogramai indakaterolio maleato, atitinkančio 110 mikrogramų indakaterolio (*indacaterolum*) ir 63 mikrogramai glikopironio bromido, atitinkančio 50 mikrogramų glikopironio (*glycopyrronium*).

Kiekvienoje įkvepiamoje (pro inhaliatoriaus kandiklį išeinančioje) dozėje yra 110 mikrogramų indakaterolio maleato, atitinkančio 85 mikrogramus indakaterolio ir 54 mikrogramai glikopironio bromido, atitinkančio 43 mikrogramus glikopironio.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kapsulėje yra 23,5 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Įkvepiamieji milteliai, kietoji kapsulė (įkvepiamieji milteliai).

Kapsulės su skaidriu geltonu dangteliu ir bespalviu skaidriu korpusu, kuriose yra baltų ar beveik baltų miltelių; ant kapsulių korpuso po dviem mėlynom juostom įspaustas mėlynas kodas „IGP110.50“, o ant dangtelio įspaustas juodas kompanijos prekės ženklas (⏻).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ultibro Breezhaler yra skirtas palaikomajam bronchus plečiančiam gydymui siekiant palengvinti ligos simptomus suaugusiems pacientams, sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra vienos kapsulės turinio įkvėpimas kartą per parą naudojant Ultibro Breezhaler inhaliatorių.

Ultibro Breezhaler rekomenduojama vartoti kiekvieną dieną tuo pačiu metu. Jei pamirštama pavartoti dozę, ją reika įkvėpti kaip galima greičiau tą pačią dieną. Pacientai turi būti informuoti, kad nevartotų daugiau kaip vienos dozės per parą.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai
Rekomenduojamą Ultibro Breezhaler dozę galima vartoti senyviems pacientams (75 metų amžiaus ir vyresniems).

Inkstų funkcijos sutrikimas
Rekomenduojamą Ultibro Breezhaler dozę galima vartoti pacientams, kuriems yra nesunkus ar

vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir tiems, kuriems yra dializės reikalaujanti galutinės stadijos inkstų liga, jį galima vartoti tik tuomet, kai laukiama vartojimo nauda viršija galimą riziką (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas
Rekomenduojamą Ultibro Breezhaler dozę galima vartoti pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas. Duomenų apie Ultibro Breezhaler vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra, todėl jiems vaistinio preparato būtina skirti atsargiai (žr.5.2 skyrių).

Vaikų populiacija
Ultibro Breezhaler nėra skirtas vaikų populiacijai (iki 18 metų) LOPL indikacijai. Ultibro Breezhaler saugumas ir veiksmingumas vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas
Tik įkvėpti. Kapsulių negalima nuryti.

Kapsulės turi būti vartojamos tik naudojant Ultibro Breezhaler inhaliatorių (žr. 6.6 skyrių). Inhaliatorius turi būti naudojamas naujas, esantis kiekvienoje pakuotėje.

Pacientai turi būti informuoti, kaip taisyklingai vartoti vaistinio preparato. Pacientų, kuriems kvėpavimas nepalengvėja, turi būti pasiteirauta, ar jie nenuryja vaistinio preparato vietoje to, kad įkvėptų.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Ultibro Breezhaler negalima skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra kitų ilgo poveikio beta adrenerginių receptorių agonistų arba ilgo poveikio muskarininių receptorių antagonistų, t.y., tokių medžiagų, kurios priklauso toms pačioms farmakoterapinėms grupėms, kaip ir veikliosios Ultibro Breezhaler medžiagos (žr. 4.5 skyrių).

Astma

Ultibro Breezhaler turi būti nevartojamas astmai gydyti, kadangi apie šią indikaciją duomenų nėra.

Ilgo poveikio beta$_2$ adrenerginių receptorių agonistų vartojimas astmai gydyti gali didinti su astma susijusių sunkių nepageidaujamų reiškinių (įskaitant su astma susijusių mirčių) pasireiškimo riziką.

Netinkamas ūminiu atveju

Ultibro Breezhaler nėra skirtas ūminių bronchų spazmo epizodų gydymui.

Padidėjęs jautrumas

Gauta pranešimų apie ūmines padidėjusio jautrumo reakcijas, pasireiškusias po indakaterolio ar glikopironio, kurie yra Ultibro Breezhaler veikliosios medžiagos, vartojimo. Jeigu pasireiškia tam tikrų alerginių reakcijų požymių, ypač angioneurozinė edema (apsunkintas kvėpavimas ar rijimas, liežuvio, lūpų ir veido pabrinkimas) dilgėlinė ar odos išbėrimas, būtina nedelsiant nutraukti gydymą ir pradėti alternatyvų gydymą.

Paradoksinis bronchų spazmas

Ultibro Breezhaler vartojimas gali sukelti paradoksinį bronchų spazmą, kuris gali būti pavojingas gyvybei. Jei pasireiškia paradoksinis bronchų spazmas, būtina nedelsiant nutraukti gydymą ir pradėti alternatyvų gydymą.

Anticholinerginis poveikis, susijęs su glikopironiu

Uždaro kampo glaukoma
Duomenų apie Ultibro Breezhaler vartojimą pacientams, kuriems yra uždaro kampo glaukoma, nėra, todėl jiems vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Pacientai turi būti informuoti apie ūminės uždaro kampo glaukomos požymius ir simptomus bei informuoti, kad nutrauktų Ultibro Breezhaler vartojimą, jeigu pasireikštų bet kurių šių požymių ar simptomų.

Šlapimo susilaikymas
Duomenų apie Ultibro Breezhaler vartojimą pacientams, kuriems susilaikęs šlapimas, nėra, todėl jiems vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, bendroji sisteminė vaistinio preparato ekspozicija (AUC_{last}) glikopironiui vidutiniškai padidėjo nedaug, t. y., iki 1,4 karto, o pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, ekspozicija padidėjo iki 2,2 karto. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis mažesnis kaip 30 ml/min./1,73 m^2), įskaitant tuos, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga bei reikia dializės procedūrų, Ultibro Breezhaler galima vartoti tik tuomet, kai laukiama nauda viršija galimą riziką (žr. 5.2 skyrių). Šių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl galimo nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo.

Poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai

Ultibro Breezhaler pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis (vainikinių arterijų liga, ūmiu miokardo infarktu, širdies aritmija, hipertenzija), būtina skirti atsargiai.

$Beta_2$ adrenerginių receptorių agonistai, kai kuriems pacientams gali sukelti kliniškai reikšmingą poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai: gali didėti širdies susitraukimų dažnis, kraujospūdis ir (arba) atsirasti kitokių simptomų. Jei toks poveikis pasireiškia, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti. Be to, gauta duomenų, kad $beta_2$ adrenerginių receptorių agonistai sukelia pokyčių elektrokardiogramoje (EKG), pvz., T bangos sumažėjimą, QT intervalo pailgėjimą bei ST segmento nusileidimą, tačiau klinikinė tokio poveikio reikšmė nežinoma. Todėl ilgo poveikio $beta_2$ adrenerginių receptorių agonistų (LABA) arba kombinuotų vaistinių preparatų, savo sudėtyje turinčių LABA, tokių kaip Ultibro Breezhaler, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra nustatytas ar įtariamas pailgėjęs QT intervalas arba kurie yra gydomi QT intervalą veikiančiais vaistiniais preparatais.

Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta nestabilioji išeminė širdies liga, kairiojo širdies skilvelio nepakankamumas, anksčiau persirgtas miokardo infarktas, širdies ritmo sutrikimas (išskyrus lėtinį stabilų prieširdžių virpėjimą), anksčiau nustatytas pailgėjusio QT intervalo sindromas arba kuriems QTc intervalas (koreguotas pagal Fridericia metodą) buvo pailgėjęs (>450 ms), todėl vaistinio preparato vartojimo patirties šių pacientų grupėse nėra. Ultibro Breezhaler šiems pacientams reikia skirti atsargiai.

Hipokalemija

$Beta_2$ adrenerginių receptorių agonistai kai kuriems pacientams gali sukelti reikšmingą hipokalemiją, kuri gali sukelti nepageidaujamą poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai. Kalio koncentracija serume

paprastai sumažėja laikinai, papildomai kalio vaistinių preparatų vartoti nereikia. Sunkia LOPL sergantiems ligoniams hipokalemiją gali sustiprinti hipoksija ir kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, todėl tokiems pacientams širdies ritmo sutrikimo atsiradimo rizika gali padidėti (žr. 4.5 skyrių).

Klinikinių tyrimu metu rekomenduojama gydomąja doze vartojamas Ultibro Breezhaler kliniškai reikšmingos hipokalemijos nesukėlė (žr. 5.1 skyrių).

Hiperglikemija

Didelės $beta_2$ adrenerginių receptorių agonistų dozės inhaliacija gali didinti gliukozės koncentraciją plazmoje. Cukriniu diabetu sergantį ligonį pradėjus gydyti Ultibro Breezhaler, būtina dažniau tirti gliukozės koncentraciją plazmoje.

Ilgalaikių klinikinių tyrimų metu rekomenduojamą Ultibro Breezhaler dozę vartojusių pacientų grupėje daugiau pacientų stebėta kliniškai pastebimi gliukozės kiekio kraujyje pokyčiai (4,9 %), nei vartojusių placebą (2,7 %). Ultibro Breezhaler poveikis pacientams, sergantiems gerai nekontroliuojamu cukriniu diabetu, netirtas, todėl patartina laikytis atsargumo ir tokius pacientus tinkamai stebėti.

Bendrieji sutrikimai

Ultibro Breezhaler būtina skirti atsargiai pacientams, sergantiems traukuliais pasireiškiančiomis ligomis, tirotoksikoze, bei ligoniams, kurių reakcija į $beta_2$ adrenerginių receptorių agonistus būna neįprasta.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Per burną įkvėpus indakaterolio kartu su glikopironiu, kai nusistovėjusi abiejų veikliųjų medžiagų pusiausvyrinė apykaita, veikliosios medžiagos viena kitos farmakokinetikai įtakos nedaro.

Specifinių Ultibro Breezhaler sąveikos tyrimų neatlikta. Informacija apie galimą sąveiką pagrįsta kiekvienos iš dviejų veikliųjų medžiagų galimomis sąveikomis.

Skirti kartu nerekomenduojama

Beta adrenerginių receptorių blokatoriai
Beta adrenerginių receptorių blokatoriai gali silpninti arba neutralizuoti $beta_2$ adrenerginių receptorių agonistų poveikį. Dėl šios priežasties Ultibro Breezhaler vartoti kartu su beta adrenerginių receptorių blokatoriais, įskaitant akių lašus, negalima, nebent yra papildomų priežasčių, dėl ko šių vaistinių preparatų vartoti reikia. Jei toks gydymas būtinas, pirmumas turi būti teikiamas kardioselektyvaus poveikio beta adrenerginių receptorių blokatoriams, nors ir jų turi būti vartojama atsargiai.

Anticholinergikai
Ultibro Breezhaler vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra anticholinerginių medžiagų, neištirtas, todėl jų kartu skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Simpatikomimetikai
Kartu vartojami kitokie simpatikomimetikai (vien jie ar kaip dalis kombinuotojo gydymo) gali stiprinti nepageidaujamus indakaterolio reiškinius (žr. 4.4 skyrių).

Vartoti kartu būtina atsargiai

Hipokalemiją sukeliantis gydymas
Kartu taikomas hipokalemiją sukeliantis gydymas metilksantino dariniais, steroidais ir kalį organizme nesulaikančias diuretikai gali stiprinti galimą hipokalemiją sukeliantį beta$_2$ adrenerginių receptorių agonistų poveikį, todėl šių vaistinių preparatų vartoti kartu reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Reikia atkreipti dėmesį vartojat kartu

Metabolinė ir su pernešikliais susijusi sąveika
Svarbiausių indakaterolio klirensą lemiančių medžiagų, CYP3A4 ir P-glikoproteino (P-gp), slopinimas didina sisteminę indakaterolio ekspoziciją iki dviejų kartų. Gydant indakateroliu toks sąveikos sukeltas ekspozicijos padidėjimas nesukelia jokių su saugumu susijusių problemų (tai nustatyta tyrimų metu, kai ne ilgiau kaip vienerius metus vartotos indakaterolio dozės, rekomenduojamas gydomąsias dozes viršijančios iki dviejų kartų).

Cimetidinas ar kiti organinių katijonų transporto inhibitoriai
Klinikinio tyrimo metu sveikiems savanoriams skiriant organinių katijonų transporto inhibitoriaus cimetidino (manoma, kad ši transporto sistema dalyvauja glikopironio ekskrecijos pro inkstus procese) nustatyta, kad bendroji glikopironio ekspozicija (AUC) padidėjo 22 %, o vaistinio preparato klirensas pro inkstus sumažėjo 23 %. Remiantis šių pokyčių dydžiu, glikopironio vartojant kartu su cimetidinu ar kitais organinių katijonų transporto inhibitoriais, kliniškai reikšmingos vaistinių prepartatų sąveikos nesitikima.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Ultibro Breezhaler vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai, esant kliniškai aktualiai vaistinio preparato ekspozicijai, neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Indakaterolis gali slopinti gimdymą atpalaiduodamas lygiuosius gimdos raumenis. Taigi, nėštumo metu Ultibro Breezhaler galima vartoti tik tuomet, kai laukiama nauda pacientei pateisina galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar indakaterolis, glikopironis ir jų metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakokinetiniai/toksikologinių tyrimų duomenys rodo, kad indakaterolis, glikopironis ir jų metabolitai išsiskiria į maitinančių žiurkių pieną. Apie Ultibro Breezhaler vartojimą žindymo laikotarpiu galima svarstyt tik tuomet, kai laukiama nauda pacientei viršija bet kokią galimą riziką kūdikiui (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingumas

Su gyvūnais atliktų poveikio reprodukcijai tyrimų ir kiti duomenys nerodo, kad vaistinis preparatas galėtų neigiamai veikti tiek vyrų, tiek moterų vaisingumą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Šis vaistinis preparatas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto, pasireiškęs galvos svaigimas gali turėti įtakos gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Toliau pateiktos saugumo savybės yra pagrįstos patirtimi skiriant Ultibro Breezhaler ir kiekvienos veikliosios medžiagos atskirai.

Saugumo savybių santrauka

Duomenys apie Ultibro Breezhaler saugumo savybes surinkti remiantis iki 15 mėnesių trukmės vaistinio preparato ekspozicija skiriant rekomenduojamas gydomąsias jo dozes.

Vartojant Ultibro Breezhaler pasireiškė panašių nepageidaujamų reakcijų, kaip ir vartojant kurios nors vienos iš veikliųjų medžiagų. Kadangi vaistinio preparato sudėtyje yra indakaterolio ir glikopironio, su kiekviena iš šių medžiagų susijusių nepageidaujamų reakcijų pobūdis ir sunkumas gali pasireikšti ir vartojant derinio.

Saugumo savybes lemia tipiniai anticholinerginiai ir beta adrenerginiai simptomai, susijusiais su kiekvienos iš veikliųjų derinio medžiagų poveikiu. Kitos dažniausios su vaistinio preparato vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos (bent 3 % Ultibro Breezhaler vartojusių pacientų ir taip pat dažniau nei placebo grupės pacientams) buvo kosulys, nazofaringitas ir galvos skausmas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau išvardytos gautos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios klinikinių tyrimų metu ir vaistinį preparatą pateikus į rinką, nurodytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases (1 lentelė). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal pasireiškimo dažnį, pirmiausia nurodant dažniausiai pasireiškusias. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Be to, kiekvienos nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo dažnio kategorija nurodyta remiantis tokiu susitarimu: labai dažni (≥1/10), dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10), nedažni (nuo ≥1/1 000 iki <1/100), reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000), labai reti (<1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujamos reakcijos	Dažnio kategorija
Infekcijos ir infestacijos	
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Labai dažni
Nazofaringitas	Dažni
Šlapimo takų infekcija	Dažni
Prienosinių ančių uždegimas	Dažni
Nosies gleivinės uždegimas	Dažni
Imuninės sistemos sutrikimai	
Padidėjęs jautrumas	Dažni
Angioneurozinė edema[2]	Nedažni
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Hiperglikemija ir cukrinis diabetas	Dažni
Psichikos sutrikimai	
Nemiga	Nedažni
Nervų sistemos sutrikimai	
Svaigulys	Dažni
Galvos skausmas	Dažni
Parestezija	Reti
Akių sutrikimai	
Glaukoma[1]	Nedažni

Širdies sutrikimai	
Išeminė širdies liga	Nedažni
Prieširdžių virpėjimas	Nedažni
Tachikardija	Nedažni
Palpitacijos	Nedažni
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Kosulys	Dažni
Burnos ir ryklės skausmas, įskaitant gerklės dirginimą	Dažni
Paradoksinis bronchų spazmas	Nedažni
Disfonija[2]	Nedažni
Kraujavimas iš nosies	Nedažni
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dispepsija	Dažni
Dantų ėduonis	Dažni
Gastroenteritas	Nedažni
Burnos sausmė	Nedažni
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Niežulys/išbėrimas	Nedažni
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Griaučių ir raumenų skausmas	Nedažni
Raumenų spazmas	Nedažni
Mialgija	Nedažni
Galūnių skausmas	Nedažni
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Šlapimo pūslės obstrukcija ir šlapimo susilaikymas	Dažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Karščiavimas[1]	Dažni
Krūtinės skausmas	Dažni
Periferinė edema	Nedažni
Nuovargis	Nedažni

[1] Nepageidaujama reakcija, pasireiškusi vartojant Ultibro Breezhaler, tačiau nepastebėta vartojant atskirų veikliųjų medžiagų.
[2] Duomenys, gauti po vaistinio preparato patekimo į rinką; tačiau dažnis apskaičiuotas remiantis klinikinių tyrimų duomenimis.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kosulys pasireiškė dažnai, tačiau paprastai buvo nesunkus.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Informacijos apie kliniškai reikšmingą perdozavimą vartojant Ultibro Breezhaler nežinoma.

Perdozavus gali pasireikšti stipresnis tipinis beta$_2$ adrenerginių receptorių stimuliuojamasis poveikis, t. y., tachikardija, tremoras, palpitacija, galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, apsnūdimas, skilvelių aritmija, metabolinė acidozė, hipokalemija ir hiperglikemija, arba gali pasireikšti anticholinerginis poveikis, pavyzdžiui, padidėjęs akispūdis (sukeliantis akies skausmą, sutrikusį regėjimą arba akies

paraudimą), vidurių užkietėjimas ar apsunkintas šlapinimasis ir tuštinimasis. Reikia skirti palaikomąjį ir simptominį gydymą. Sunkiu atveju pacientą būtina guldyti į ligoninę. Kai pasireiškia $beta_2$ adrenerginių receptorių stimuliuojamasis poveikis, galima svarstyti gydymą kardioselektyvaus poveikio beta blokatoriais, tačiau tokiu atveju pacientą turi prižiūrėti gydytojas, be to, būtinas ypatingas atsargumas, nes beta adrenerginių receptorių blokatoriai gali sukelti bronchų spazmą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kvėpavimo takų obstrukcinėms ligoms gydyti vartojami vaistiniai preparatai, adrenerginių vaistinių preparatų derinys su anticholinerginiais vaistiniais preparatais, ATC kodas – R03AL04

Veikimo mechanizmas

Ultibro Breezhaler
Kai indakaterolio ir glikopironio skiriama kartu Ultibro Breezhaler sudėtyje, dėl skirtingo veikimo mechanizmo jungiantis prie skirtinų receptorių šios medžiagos pasižymi adityviu poveikiu lygiųjų raumenų atpalaidavimui. Dėl skirtingo $beta_2$ adrenerginių receptorių ir M3 receptorių tankumo centriniuose kvėpavimo takuose, palyginti su periferiniais kvėpavimo takais, $beta_2$ adrenerginių receptorių agonistai turėtų veiksmingiau atpalaiduoti periferinius takus, o anticholinerginius receptorius veikianti medžiaga gali veiksmingiau atpalaiduoti centrinius takus. Taigi, $beta_2$ adrenerginių receptorių agonisto ir muskarininių receptorių antagonisto derinys gali būti naudingas siekiant bronchus plečiančio poveikio tiek periferinėse, tiek centrinėse žmogaus plaučių kvėpavimo takų srityse.

Indakaterolis
Indakaterolis yra ilgo poveikio $beta_2$ adrenerginių receptorių agonistas, vartojamas kartą per parą. Farmakologinis $beta_2$ adrenerginių receptorių agonistų, įskaitant indakaterolį, poveikis yra bent jau iš dalies susijęs su intraceliulinės adenilo ciklazės, t. y. fermento, katalizuojančio adenozino trifosfato (ATF) virtimą cikliniu 3’, 5’-adenozino monofosfatu (cikliniu AMF), stimuliavimu. Padidėjęs ciklinio AMF kiekis sukelia bronchų lygiųjų raumenų atsipalaidavimą. *In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad indakaterolio agonistinis poveikis $beta_2$ receptoriams yra daug kartų stipresnis, lyginant su poveikiu $beta_1$ ir $beta_3$ receptoriams.

Įkvėptas indakaterolis plaučiuose sukelia lokalų bronchus plečiantį poveikį. Indakaterolis yra dalinis žmogaus $beta_2$ adrenerginių receptorių agonistas, pasižymintis nanomoliniu stiprumu.

Nors bronchų lygiuosiuose raumenyse daugiausia yra $beta_2$ adrenerginių receptorių, o žmogaus širdyje - $beta_1$ adrenerginių receptorių, vis dėlto maždaug 10-50 % širdyje esančių adrenerginių receptorių yra $beta_2$ adrenerginiai receptoriai. Jų buvimas širdyje didina galimybę, kad net labai selektyvaus poveikio $beta_2$ adrenerginių receptorių agonistai gali sukelti poveikį širdžiai.

Glikopironis
Glikopironis yra įkvepiamas ilgo poveikio muskarininių receptorių antagonistas (anticholinerginis vaistinis preparatas), vartojamas kartą per parą palaikomajam bronchus plečiančiam gydymui LOPL sergantiems pacientams. Parasimpatinių nervų aktyvinimas kvėpavimo takuose yra svarbiausias bronchus siaurinantis mechanizmas, o cholinerginis tonusas yra svarbiausias grįžtamas kvėpavimo takų obstrukcijos komponentas sergantiesiems LOPL. Glikopironis blokuoja bronchus siaurinantį acetilcholino poveikį kvėpavimo takų lygiųjų raumenų ląstelėse ir tokiu būdu išplėsdamas kvėpavimo takus.

Glikopironio bromidas yra didelio afiniteto muskarininių receptorių antagonistas. Radioaktyviaisiais izotopais žymėto vaistinio preparato tyrimų metu nustatytas daugiau kaip 4 kartus didesnis selektyvumas žmogaus M3 receptoriams nei žmogaus M2 receptoriui.

Farmakodinaminis poveikis

Paskyrus indakaterolio ir glikopironio derinio Ultibro Breezhaler sudėtyje nustatyta greita poveikio pradžia per 5 minutes nuo dozės pavartojimo. Poveikis išlieka stabilus per visą 24 valandų trukmės intervalą tarp dozių vartojimo.

Po 26 savaičių trukmės gydymo vidutinis bronchus plečiantis poveikis, nustatytas atlikus keletą FEV_1 rodiklių matavimų per 24 val., buvo 320 ml. Skiriant Ultibro Breezhaler, šis poveikis buvo reikšmingai didesnis nei skiriant vien indakaterolio, glikopironio ar tiotropio (skiriant kiekvienos medžiagos skirtumas buvo 110 ml).

Skiriant ilgą laiką tachifilaksijos Ultibro Breezhaler poveikiui požymių, palyginti su placebu ar monoterapija jo veikliosiomis medžiagomis, nebuvo.

Poveikis širdies susitraukimų dažniui
Vaistinio preparato poveikis sveikų savanorių širdies susitraukimų dažniui buvo tiriamas paskyrus bendrą 4 kartus didesnę dozę, nei rekomenduojama gydomoji Ultibro Breezhaler dozė. Bendra dozė buvo padalinta į keturias dalis ir jos skiriamos kas valandą, o poveikis lygintas su placebo, indakaterolio, glikopironio ir salmeterolio poveikiu.

Suvienodinus pagal poveikio laiką, didžiausias širdies susitraukimų pagreitėjimas lyginant su placebo grupe buvo +5,69 susitraukimų per minutę (90 % PI [2,71, 8,66]), o didžiausias sulėtėjimas buvo -2,51 susitraukimų per minutę (90 % PI [-5,48, 0,47]). Ilgalaikio pastovaus farmakodinaminio Ultibro Breezhaler poveikio širdies susitraukimų dažniui nenustatyta.

Tirtas vaistinio preparato poveikis širdies susitraukimų dažniui LOPL sergantiems pacientams skiriant didesnes nei rekomenduojamos vaistinio preparato dozės. Reikšmingo Ultibro Breezhaler poveikio vidutiniam širdies susitraukimų dažniui per 24 val. laikotarpį, taip pat po 30 minučių, 4 val. ir 24 val. vertintam širdies susitraukimų dažniui nenustatyta.

QT intervalas
Išsamaus su sveikais savanoriais atlikto poveikio QT intervalui tyrimo (TQT) metu nustatyta, kad skiriant dideles įkvepiamojo indakaterolio dozes (iki dviejų kartų didesnes nei didžiausia rekomenduojama gydomoji dozė) kliniškai reikšmingo poveikio QT intervalui nepasireiškė. Panašiai, pailgėjusio QT intervalo nebuvo nustatyta ir TQT tyrimo metu skiriant įkvepiamojo glikopironio, kurio dozė buvo 8 kartus didesnė nei rekomenduojama gydomoji dozė.

Ultibro Breezhaler poveikis koreguotam QTc intervalui buvo ištirtas sveikiems savanoriams paskyrus įkvėpti iki 4 kartų didesnę vaistinio preparato dozę nei rekomenduojama gydomoji dozė; ši dozė buvo padalinta į keturias dalis ir jos skiriamos kas valandą. Suvienodinus pagal poveikio laiką, didžiausias skirtumas lyginant su placebo poveikiu buvo 4,62 ms (90 % PI: 0,40, 8,85 ms), o didžiausias sutrumpėjimas buvo -2,71 ms (90 % PI: -6,97, 1,54 ms); tai rodo, kad vartojant Ultibro Breezhaler reikšmingo poveikio QT intervalui nepasireiškia, nors to buvo tikimasi atsižvelgiant į sudedamųjų medžiagų savybes.

LOPL sergantiems pacientams skiriant didesnes nei terapinės Ultibro Breezhaler dozes (tarp 116 mikrogramų/86 mikrogramų ir 464 mikrogramų/86 mikrogramų) nustatyta, kad didesnei pacientų daliai QTc (koreguoto pagal Fridericia metodą) intervalas pailgėjo 30-60 ms, lyginant su pradinėmis reikšmėmis (svyravo nuo 16,0 % iki 21,6 % lyginant su 1,9 % placebo grupėje), tačiau nenustatyta QTc (koreguoto pagal Fridericia metodą)intervalo pailgėjimo >60 ms, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, atvejų. Skiriant didžiausią 464 mikrogramų/86 mikrogramųUltibro Breezhaler dozę taip pat nustatyta, kad didesnei pacientų daliai absoliuti QTc (koreguoto pagal Fridericia metodą)intervalo reikšmė buvo >450 ms (12,2 % lyginant su 5,7 % placebo grupėje).

Kalio koncentracija serume ir gliukozės koncentracija kraujyje
Sveikiems savanoriams paskyrus 4 kartus didesnę Ultibro Breezhaler dozę nei rekomenduojama

gydomoji dozė nustatyta, kad poveikis kalio koncentracijai serume buvo labai nedidelis (didžiausias skirtumas lyginant su placebo grupe buvo –0,14 mmol/l). Didžiausias poveikis gliukozės koncentracijai kraujyje buvo 0,67 mmol/l.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ultibro Breezhaler III fazės klinikinių tyrimų programa apėmė šešis tyrimus, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 8 000 pacientų: 1) 26 savaičių trukmės placebu ir veikliuoju vaistiniu preparatu (skiriant indakaterolio kartą per parą, glikopironio kartą per parą ir atviruoju būdu skiriant tiotropio kartą per parą) kontroliuojamas tyrimas; 2) 26 savaičių trukmės veikliuoju vaistiniu preparatu (skiriant flutikazono/salmeterolio du kartus per parą) kontroliuojamas tyrimas; 3) 64 savaičių trukmės veikliuoju vaistiniu preparatu (skiriant glikopironio kartą per parą, atviruoju būdu skiriant tiotropio kartą per parą) kontroliuojamas tyrimas; 4) 52 savaičių trukmės placebu kontroliuojamas tyrimas; 5) 3 savaičių trukmės placebu bei veikliuoju vaistiniu preparatu (kartą per parą skiriamu tiotropiu) kontroliuojamas fizinio krūvio toleravimo tyrimas; ir 6) 52 savaičių trukmės veikliuoju vaistiniu preparatu (skiriant flutikazono/salmeterolio du kartus per parą) kontroliuojamas tyrimas.

Į keturis iš šių tyrimų buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta klinikinė vidutinio sunkumo ar sunkios LOPL diagnozė. Į 64 savaičių trukmės tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta sunkios ar labai sunkios LOPL diagnozė ir praėjusiais metais buvo ≥ 1 vidutinio sunkumo arba sunkus LOPL paūmėjimas. Į 52 savaičių trukmės aktyviai kontroliuojamą tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta nuo vidutinės iki labai sunkios LOPL diagnozė ir praėjusiais metais buvo ≥ 1 vidutinio sunkumo arba sunkus LOPL paūmėjimas.

Poveikis plaučių funkcijai
Tam tikro skaičiaus klinikinių tyrimų metu skiriant Ultibro Breezhaler nustatytas kliniškai reikšmingas plaučių funkcijos pagerėjimas (vertinant forsuoto iškvėpimo tūrį per vieną sekundę, FEV_1). III fazės tyrimų metu bronchus plečiantis poveikis nustatytas per 5 minutes po pirmosios dozės vartojimo ir išliko 24 valandų laikotarpiu tarp dozių vartojimo nuo pirmosios dozės. Vaistinio preparato skiriant ilgą laiką, bronchus plečiančio poveikio susilpnėjimo nenustatyta.

Poveikio stiprumas priklausė nuo pradinio kvėpavimo takų obstrukcijos grįžtamumo laipsnio (tirtas skiriant bronchus plečiančio trumpo poveikio muskarininių receptorių antagonisto ir trumpo poveikio $beta_2$ adrenerginių receptorių agonisto): pacientams, kuriems pradinis kvėpavimo takų obstrukcijos grįžtamumo laipsnis buvo mažiausias (<5 %), bronchus plečiantis poveikis paprastai buvo silpnesnis nei tiems pacientams, kuriems pradinis kvėpavimo takų obstrukcijos grįžtamumo laipsnis buvo didesnis (≥5 %). Vartojant Ultibro Breezhaler ir lyginant su placebo poveikiu, po 26 savaičių (pagrindinė vertinamoji baigtis) mažiausiasis FEV_1 rodiklis padidėjo 80 ml tiems pacientams, kuriems pradinis kvėpavimo takų obstrukcijos grįžtamumo laipsnis buvo mažiausias (<5 %) (Ultibro Breezhaler grupėje n=82; placebo grupėje n=42; p = 0,053), bei padidėjo 220 ml tiems pacientams, kuriems pradinis kvėpavimo takų obstrukcijos grįžtamumo laipsnis buvo didesnis (≥5 %) (Ultibro Breezhaler grupėje n=392, placebo grupėje n=190; p < 0,001).

Mažiausiasis ir didžiausiasis FEV_1 rodiklis:
Pagrindinės vertinamosios baigties 26-ąją savaitę duomenimis, ‚Ultibro Breezhaler, palyginti su placebu, sukėlė mažiausio FEV_1 rodiklio padidėjimą 200 ml (p < 0,001), taip pat nustatytas statistiškai reikšmingas šio rodiklio padidėjimas lyginant su kiekvienos veikliosios medžiagos (indakaterolio ir glikopironio) monoterapijos grupėmis bei su vartojusiųjų tiotropio grupe, kaip nurodyta toliau pateikiamoje lentelėje.

Mažiausiasis FEV_1 rodiklis po dozės vartojimo (mažiausias kvadrantinis vidurkis) 1-ąją dieną ir 26-ąją savaitę (pagrindinė vertinamoji baigtis)

Skirtumas tarp vaistinių preparatų poveikio	1-oji diena	26-oji savaitė
Ultibro Breezhaler – placebas	190 ml ($p < 0,001$)	200 ml ($p < 0,001$)
Ultibro Breezhaler – indakaterolis	80 ml ($p < 0,001$)	70 ml ($p < 0,001$)
Ultibro Breezhaler – glikopironis	80 ml ($p < 0,001$)	90 ml ($p < 0,001$)
Ultibro Breezhaler – tiotropis	80 ml ($p < 0,001$)	80 ml ($p < 0,001$)

Vidutinis FEV_1 rodiklis prieš dozės vartojimą (reikšmių, išmatuotų likus 45 minutėms ir 15 minučių iki rytinės tiriamojo vaistinio preparato dozės vartojimo, vidurkis) buvo statistiškai patikimai didesnis Ultibro Breezhaler vartojusiųjų grupėje, lyginant su flutikazono/salmeterolio grupe (gydymo skirtumas pagal mažiausių kvadratų [MK] vidurkį po 26 savaičių (100 ml, $p < 0,001$), lyginant su placebo grupe po 52 savaičių (gydymo skirtumas pagal MK vidurkį 189 ml, $p < 0,001$) ir visų vizitų metu iki 64-osios savaitės lyginant su glikopironio grupe (gydymo skirtumas pagal MK vidurkį 70-80 ml, $p < 0,001$) bei tiotropio grupe (gydymo skirtumas pagal MK vidurkį 60-80 ml, $p < 0,001$). 52 savaičių aktyviai kontroliuojamojo klinikinio tyrimo metu, vidutinis FEV_1 rodiklis prieš dozės vartojimą buvo statistiškai patikimai didesnis Ultibro Breezhaler vartojusiųjų grupėje visų tikrinimų metu lyginant su flutikazono/salmeterolio grupe (gydymo skirtumas pagal MK vidurkį 62-86 ml, $p < 0,001$) iki 52 savaitės. Skiriant Ultibro Breezhaler po 26 savaičių nustatytas statistiškai patikimai padidėjęs didžiausiojo FEV_1 rodiklis lyginant su placebo grupe ir vertinant per pirmąsias 4 valandas po dozės vartojimo (gydymo skirtumas pagal MK vidurkį 330 ml) ($p < 0,001$).

FEV_1 AUC:
Nustatyta, kad skiriant Ultibro Breezhaler po 26 savaičių FEV_1 AUC_{0-12} rodiklis po dozės vartojimo (pagrindinė vertinamoji baigtis) padidėjo 140 ml ($p < 0,001$), lyginant su flutikazono/salmeterolio grupe.

Simptominiai rezultatai
Dusulys:
Skiriant Ultibro Breezhaler, statistiškai patikimai sumažėjo dusulys, vertinant pagal Tarpinį dispnėjos indeksą (angl. Transitional Dyspnoea Index – TDI); po 26 savaičių nustatytas statistiškai patikimai pagerėjęs pagrindinių TDI rodiklių įvertinimas lyginant su placebo (gydymo skirtumas pagal MK vidurkį 1,09, $p < 0,001$), tiotropio (gydymo skirtumas pagal MK vidurkį 0,51, $p = 0,007$) ir flutikazono/salmeterolio (gydymo skirtumas pagal MK vidurkį 0,76, $p = 0,003$) grupėmis. Lyginant su indakaterolio ir glikopironio vartojusiųjų grupėmis įvertinimo pagerėjimas buvo atitinkamai 0,26 ir 0,21.

Ultibro Breezhaler vartojusiųjų grupėje po 26 savaičių statistiškai patikimai didesnei pacientų daliai nustatytas pagrindinių TDI rodiklių įvertinimo pagerėjimas 1 balu ar daugiau, lyginant su placebo grupe (atitinkamai 68,1 % ir 57,5 %, $p = 0,004$). Ultibro Breezhaler vartojusiųjų grupėje po 26 savaičių kliniškai reikšmingas atsakas nustatytas didesnei pacientų daliai nei tiotropio grupėje (atitinkamai, 68,1 % Ultibro Breezhaler vartojusiųjų grupėje, lyginant su 59,2 % tiotropio grupe, $p = 0,016$) ir flutikazono/salmeterolio grupėje (65,1 % Ultibro Breezhaler vartojusiųjų grupėje, lyginant su 55,5 % flutikazono/salmeterolio grupe, $p = 0,088$).

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė:
Skiriant Ultibro Breezhaler, taip pat nustatytas statistiškai patikimai geresnis poveikis su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, vertinant pagal St. George's kvėpavimo klausimyną (angl. St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ); t.y., po 26 savaičių sumažėjo bendrojo SGRQ klausimyno balo įvertinimas lyginant su placebo grupe (gydymo skirtumas pagal MK vidurkį -3,01, $p = 0,002$) ir tiotropio grupe (gydymo skirtumas pagal MK vidurkį -2,13, $p = 0,009$), ir sumažėjo lyginant su indakaterolio ir glikopironio grupėmis, atitinkamai -1,09 ir -1,18. Po 64 savaičių lyginamas sumažėjimas su tiotropio grupe buvo statistiškai patikimas (gydymo skirtumas pagal MK vidurkį -2,69, $p < 0,001$). Po 52 savaičių lyginamas sumažėjimas su flutikazono/salmeterolio grupe buvo statistiškai reikšmingas (gydymo skirtumas pagal MK vidurkį -1,3, $p = 0,003$).

Ultibro Breezhaler vartojusiųjų grupėje didesnei pacientų daliai nustatytas kliniškai reikšmingai pagerėjęs SGRQ klausimyno balo įvertinimas (apibrėžiamas kaip sumažėjimas bent 4 punktais lyginant su pradiniu įvertinimu) po 26 savaičių lyginant su placebo grupe (atitinkamai, 63,7 % ir 56,6 %, p = 0,088) ir tiotropio grupe (63,7 % Ultibro Breezhaler vartojusiųjų grupėje, lyginant su 56,4 % tiotropio grupe, p = 0,047), po 64 savaičių lyginant su glikopironio ir tiotropio grupėmis (57,3 % Ultibro Breezhaler vartojusiųjų grupėje, lyginant su atitinkamai 51,8 % glikopironio grupe, p = 0,055; ir 50,8 % tiotropio grupe, p = 0,051) ir po 52 savaičių lyginant su flutikazono/salmeterolio grupe (49,2 % Ultibro Breezhaler vartojusiųjų grupėje, lyginant su atitinkamai 43,7 % flutikazono/salmeterolio grupe, skirtumų santykis: 1,30, p < 0,001).

Kasdienė veikla
Skiriant Ultibro Breezhaler, nustatytas statistiškai patikimai geresnis poveikis lyginant su tiotropio poveikiu per 26 savaičių laikotarpį vertinant dalį „dienų, kurių metu pacientas galėjo užsiimti įprasta kasdiene veikla“ (gydymo skirtumas pagal MK vidurkį 8,45 %, p < 0,001). Skiriant Ultibro Breezhaler, po 64 savaičių nustatytas skaitine reikšme geresnis poveikis nei glikopironio grupėje (gydymo skirtumas pagal MK vidurkį 1,95 %; p = 0,175) ir statistiškai patikimai geresnis poveikis nei tiotropio grupėje (gydymo skirtumas pagal MK vidurkį 4,96 %; p = 0,001).

LOPL paūmėjimai
64 savaičių trukmės tyrimo, kurio metu buvo lyginamas Ultibro Breezhaler (n = 729), glikopironio (n = 739) ir tiotropio (n = 737) poveikis, duomenimis nustatyta, kad metams perskaičiuotų vidutinio sunkumo ar sunkių LOPL paūmėjimų dažnis Ultibro Breezhaler vartojusiųjų grupėje sumažėjo 12 % lyginant su glikopironio grupe (p = 0,038) ir 10 % lyginant su tiotropio grupe (p = 0,096). Vidutinio sunkumo ar sunkių LOPL paūmėjimų skaičius paciento metams buvo 0,94 Ultibro Breezhaler vartojusiųjų grupėje (812 atvejų), 1,07 glikopironio (900 atvejų) ir 1,06 tiotropio vartojusiųjų grupėse (898 atvejai). Vartojant Ultibro Breezhaler taip pat statistiškai reikšmingai sumažėjo metams perskaičiuotų visų LOPL paūmėjimų (nesunkių, vidutinio sunkumo ar sunkių) dažnis, t.y., 15 % lyginant su glikopironio grupe (p = 0,001) ir 14% lyginant su tiotropio grupe (p = 0,002). Visų LOPL paūmėjimų skaičius paciento metams buvo 3,34 Ultibro Breezhaler vartojusiųjų grupėje (2 893 atvejai), 3,92 glikopironio (3 294 atvejai) ir 3,89 tiotropio vartojusiųjų grupėse (3 301 atvejis).

52 savaičių trukmės tyrimo, kurio metu buvo lyginamas Ultibro Breezhaler (n = 1 675) ir flutikazono/salmeterolio (n = 1 679) poveikis, pagal visų LOPL paūmėjimų (nesunkių, vidutinio sunkumo ar sunkių) dažnį Ultibro Breezhaler tenkino ne prastesnį pagrindinį tyrimo tikslą nustatyta , lyginant su flutikazono/salmeterolio vartojusiųjų grupe. Visų LOPL paūmėjimų skaičius paciento metams buvo 3,59 Ultibro Breezhaler vartojusiųjų grupėje (4 531 atvejis) ir 4,03 flutikazono/salmeterolio vartojusiųjų grupėje (4 969 atvejai). Taip pat nustatyta, kad vartojant Ultibro Breezhaler, 11 % sumažėjo visų paūmėjimų skaičius per metus, lyginant su flutikazono/salmeterolio vartojusiųjų grupe (p = 0,003).

Skiriant Ultibro Breezhaler, sumažėjo metinis abiejų vidutinio sunkumo ar sunkių paūmėjimų rodiklis iki 17 % (p < 0,001), ir sunkių paūmėjimų (reikalaujančių hospitalizacijos) iki 13 % (skirtumas nėra statistiškai reikšmingas, p = 0,231), lyginant su flutikazono/salmeterolio vartojusiųjų grupe. Vidutinio sunkumo ar sunkių LOPL paūmėjimų skaičius paciento metams buvo 0,98, vartojant Ultibro Breezhaler (1 265 atvejai) ir 1,19, vartojant flutikazono/salmeterolio (1 452 atvejai). Skiriant Ultibro Breezhaler, pailgėjo laikas iki pirmojo vidutinio sunkumo arba sunkaus paūmėjimo, 22 % sumažėjo paūmėjimo rizika (p < 0,001) ir pailgėjo laikas iki pirmojo sunkaus paūmėjimo, 19 % sumažėjo paūmėjimo rizika (p = 0,046).

Pneumonijos atvejų dažnis buvo 3,2 % Ultibro Breezhaler grupėje, lyginant su 4,8 % flutikazono/salmeterolio grupėje (p = 0,017). Laikas iki pirmos pneumonijos pailgėjo Ultibro Breezhaler grupėje, lyginant su flutikazono/salmeterolio grupe (p = 0,013).

Kito, 26 savaičių, tyrimo, kurio metu buvo lyginamas Ultibro Breezhaler (n = 258) ir flutikazono/salmeterolio (n = 264) poveikis, duomenimis nustatyta, kad vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų skaičius paciento metams buvo atitinkamai 0,15 lyginant su 0,18 (18 atvejų, lyginant su 22 atvejais; p = 0,512), o visų LOPL paūmėjimų (nesunkių, vidutinio sunkumo ar sunkių)

skaičius paciento metams buvo atitinkamai 0,72 lyginant su 0,94 (86 atvejai, lyginant su 113 atvejų; p = 0,098).

Gelbstinčiųjų vaistinių preparatų vartojimas
Skiriant Ultibro Breezhaler, per 26 savaičių laikotarpį gelbstinčiojo vaistinio preparato (salbutamolio) vartojimas statistiškai reikšmingai sumažėjo 0,96 įpurškimo per parą (p < 0,001) lyginant su placebo grupe, 0,54 įpurškimo per parą (p < 0,001) lyginant su tiotropio grupe ir 0,39 įpurškimo per parą (p = 0,019) lyginant su flutikazono/salmeterolio grupe. Per 64 savaičių laikotarpį šis sumažėjimas buvo 0,76 įpurškimo per parą (p < 0,001) lyginant su tiotropio grupe. Skiriant Ultibro Breezhaler, per 52 savaičių laikotarpį gelbstinčiojo vaistinio preparato vartojimas sumažėjo 0,25 įpurškimo per parą (p < 0,001), lyginant su flutikazono/salmeterolio grupe.

Fizinio krūvio toleravimas
Skiriant Ultibro Breezhaler rytais nustatyta, kad sumažėjo dinaminis padidėjęs įkvėpimas ir pagerėjo fizinės veiklos atlikimo laikas, o šis poveikis išliko nuo pirmosios dozės ir vėliau. Pirmąją gydymo dieną reikšmingai pagerėjo įkvėpimo tūris atliekant fizinį krūvį (gydymo skirtumas pagal MK vidurkį250 ml, p < 0,001), lyginant su placebo grupe. Po trijų Ultibro Breezhaler vartojimo savaičių įkvėpimo tūris dar labiau padidėjo (gydymo skirtumas pagal MK vidurkį 320 ml, p < 0,001), taip pat padidėjo fizinio krūvio ištvermės laikas (gydymo skirtumas pagal MK vidurkį59,5 sekundėmis, p = 0,006), lyginant su placebo grupe.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Ultibro Breezhaler tyrimų su visais vaikų, sergančių lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Ultibro Breezhaler
Įkvėpus Ultibro Breezhaler, vidutinis laikas, per kurį pasiekiamos didžiausios indakaterolio ir glikopironio koncentracijos kraujo plazmoje, yra atitinkamai maždaug 15 minučių ir 5 minutės.

Remiantis *in vitro* tyrimų duomenimis tikimasi, kad į plaučius patenkanti indakaterolio dozė yra panaši tiek vartojant Ultibro Breezhaler, tiek vartojant vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra vien indakaterolio. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai nustatyta indakaterolio ekspozicija įkvėpus Ultibro Breezhaler buvo panaši arba šiek tiek mažesnė nei sisteminė ekspozicija, nustatyta įkvėpus vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra vien indakaterolio.

Apskaičiuota, kad įkvėpus Ultibro Breezhaler absoliutus biologinis indakaterolio prieinamumas svyravo tarp 61 % ir 85 % įkvėptos dozės, o šis glikopironio rodiklis buvo maždaug 47 % įkvėptos dozės.

Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai nustatyta glikopironio ekspozicija įkvėpus Ultibro Breezhaler buvo panaši į sisteminę ekspoziciją, nustatytą įkvėpus vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra vien glikopironio.

Indakaterolis
Indakaterolio vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė jo apykaita nusistovėjo per 12-15 parų. Vidutinis indakaterolio kaupimosi santykis, t. y. AUC per 24 valandų dozavimo intervalą 14 ar 15 parą lyginant su 1 para svyravo nuo 2,9 iki 3,8 kartų per parą įkvėptai (per kandiklį išėjusiai) dozei nuo 60 mikrogramų iki 480 mikrogramų.

Glikopironis
LOPL sergantiems pacientams pusiausvyrinė glikopironio farmakokinetika nusistovėjo per vieną

savaitę nuo gydymo pradžios. Vartojant 44 mikrogramų glikopironio rekomenduojamą dozę kartą per parą ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, vidutinė didžiausioji ir mažiausioji vaistinio preparato koncentracijos plazmoje buvo atitinkamai 166 pikogramai/ml ir 8 pikogramai/ml. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, glikopironio ekspozicija (AUC rodiklis per 24 valandų dozavimo intervalą) buvo maždaug 1,4-1,7 karto didesnė, nei ekspozicija po pirmosios dozės suvartojimo.

Pasiskirstymas

Indakaterolis
Į veną infuzuoto indakaterolio pasiskirstymo tūris galutinės eliminacijos fazėje buvo 2 557 litrai, tai rodo ekstensyvų pasiskirstymą. Jungimasis prie žmogaus serumo ir plazmos baltymų *in vitro* buvo apie 95 %.

Glikopironis
Vaistinio preparato paskyrus į veną ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, glikopironio pasiskirstymo tūris buvo 83 litrai, o pasiskirstymo tūris galutinės eliminacijos fazėje buvo 376 litrai. Vaistinio preparato įkvėpus, tariamas pasiskirstymo tūris galutinės eliminacijos fazėje buvo beveik 20 kartų didesnis; tai rodo žymiai lėtesnę eliminaciją vaistinio preparato įkvėpus. Glikopironio jungimasis prie žmogaus plazmos baltymų *in vitro* buvo nuo 38 % iki 41 %, kai vaistinio preparato koncentracijos buvo nuo 1 nanogramo/ml iki 10 nanogramų/ml.

Biotransformacija

Indakaterolis
Žmogaus APME (absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo, ekskrecijos) tyrimo metu išgėrus radioaktyviais atomais pažymėto geriamojo indakaterolio, nepakitęs indakaterolis buvo pagrindinė serume randama medžiaga, sudaranti maždaug trečdalį su vaistiniu preparatu susijusio AUC per 24 valandas. Hidroksilintas darinys buvo metabolitas, kurio serume buvo daugiausia, kiek mažiau buvo indakaterolio fenolinių O-gliukuronidų ir hidroksilinto indakaterolio. Kiti nustatyti metabolitai yra hidroksilinto darinio diastereomeras indakaterolio N-gliukuronidas bei C- ir N-dealkilinti dariniai.

In vitro UGT1A1 izoformos yra svarbiausias metabolinio indakaterolio klirenso veiksnys. Tačiau klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo skirtingų UGT1A1 genotipų pacientai, duomenys rodo, kad UGT1A1 genotipas neturi reikšmingos įtakos sisteminei indakaterolio ekspozicijai.

Oksidacijos metu susidarę metabolitai rasti terpėse su rekombinaciniu CYP1A1, CYP2D6 ir CYP3A4. Nustatyta, kad CYP3A4 yra svarbiausias izofermentas, sukeliantis indakaterolio hidroksilinimą. *In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad indakaterolis yra mažo afiniteto P-gp ištekėjimo siurblio substratas.

Glikopironis
In vitro atliktų metabolizmo tyrimų duomenimis, glikopironio bromido biotransformacijos mechanizmai gyvūnams ir žmonėms yra panašūs. Nustatyti vaistinio preparato hidroksilinimo, kurio metu susidaro įvairių monohidroksilintų ir dihidroksilintų metabolitų, ir tiesioginės hidrolizės, kurios metu susidaro karboksirūgšties darinys (M9), procesai. *In vivo* tyrimų metu nustatyta, kad M9 susidaro iš įkvėpto glikopironio bromido nurytos dozės dalies. Kartotinai įkvėpus vaistinio preparato, žmonių šlapime nustatyta glikopironio konjugatų su gliukuronidu ir (arba) sulfatu, šie metabolitai sudaro maždaug 3 % suvartotos dozės.

Glikopironio oksidavime ir biotransformacijoje dalyvauja daugelis CYP izofermentų. Mažai tikėtina, kad glikopironio metabolizmo slopinimas ar skatinimas reikšmingai pakeistų veikliosios medžiagos sisteminę ekspoziciją.

In vitro izofermentų slopinimo tyrimų duomenimis nustatyta, kad glikopironio bromidas reikšmingai neslopina CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ir CYP3A4/5 izofermentų, veikliųjų medžiagų eliminacijos pernašos baltymų MDR1, MRP2 ir MXR bei absorbcijos pernašos baltymų OCT1 ir OCT2. *In vitro* izofermentų indukcijos tyrimų duomenimis nenustatyta, kad glikopironio bromidas kliniškai reikšmingai indukuotų bet kuriuos ištirtus citochromo

P450 izofermentus, UGT1A1 bei pernašos baltymus MDR1 ir MRP2.

Eliminacija

Indakaterolis
Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad nepakitusiu pavidalu su šlapimu paprastai išsiskiria mažiau kaip 2,5 % suvartotos indakaterolio dozės. Vidutinis indakaterolio inkstų klirensas buvo 0,46-1,20 litro/val. Indakaterolio serumo klirensas yra 23,3 litro/val., vadinasi, sisteminėje kraujotakoje esančio indakaterolio šalinimui inkstų klirensas yra mažai reikšmingas (jis sudaro maždaug 2-5 % sisteminio klirenso).

Žmogaus APME tyrimo metu, per burną vartotas indakaterolis su išmatomis išsiskyrė daugiausia nepakitusios pirminės medžiagos pavidalu (54 % dozės) ir kiek mažiau hidroksilinto indakaterolio metabolitų pavidalu (23 % dozės).

Indakaterolio koncentracijos serume mažėjimas yra daugiafazis. Vidutinis galutinės pusinės eliminacijos laikas yra 45,5-126 valandos. Efektyvusis pusinės eliminacijos laikas, apskaičiuotas pagal kartotinai vartojamo indakaterolio kaupimąsi, yra 40-52 valandos, tai atitinka laiką, per kurį nusistovi pusiausvyrinė apykaita (maždaug 12-15 parų).

Glikopironis
Į veną paskyrus [^{3}H] žymėto glikopironio bromido, vidutiniškai per 48 valandas su šlapimu pašalintas radioaktyvumas atitiko 85 % dozės. Dar 5 % dozės buvo aptikta tulžyje.

Pro inkstus eliminuojama maždaug 60-70 % suvartoto pirminio vaistinio preparato, skaičiuojant bendrąjį sisteminėje kraujotakoje esančio glikopironio klirensą, tuo tarpu kiti eliminacijos būdai sudaro maždaug 30-40 %. Pastariesiems priskiriama eliminacija su tulžimi, tačiau manoma, kad didžiausia ne inkstų klirenso dalis yra susijusi su vaistinio preparato metabolizmu.

Vidutinis įkvėpto glikopironio klirensas pro inkstus svyravo nuo 17,4 litrų per val. iki 24,4 litrų per val. Glikopironio eliminacijai pro inkstus svarbi aktyvi vaistinio preparato sekrecija inkstų kanalėliuose. Iki 23 % suvartotos dozės nustatyta šlapime nepakitusio vaistinio preparato pavidalu.

Glikopironio koncentracijos plazmoje mažėjimas yra daugiafazis. Vidutinis galutinės pusinės eliminacijos laikas po vaistinio preparato įkvėpimo buvo žymiai ilgesnis (33-57 valandos), nei po suvartojimo į veną (6,2 valandos) ar per burną (2,8 valandos). Eliminacijos pobūdis rodo, kad absorbcija plaučiuose yra ilgalaikė ir (arba) kad glikopironio patenka į sisteminę kraujotaką visas 24 valandas ir dar vėliau po įkvėpimo.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Indakaterolis
Sisteminė indakaterolio ekspozicija didėjo proporcingai dozei vartojant didesnę dozę (nuo 120 mikrogramų iki 480 mikrogramų).

Glikopironis
Nustatyta, kad LOPL sergantiems pacientams skiriant nuo 44 mikrogramų iki 176 mikrogramų dozes ir nusistovėjus pusiausvyrinei farmakokinetikai, tiek glikopironio sisteminė ekspozicija, tiek bendroji ekskrecija pro inkstus didėja maždaug proporcingai dozei.

Ypatingos pacientų grupės

Ultibro Breezhaler
Populiacijos farmakokinetikos analizės metu nustatyta, kad LOPL sergantiems pacientams įkvėpus Ultibro Breezhaler, jų amžius, lytis ir kūno svoris (tirti nenutukę pacientai) reikšmingos įtakos sisteminei indakaterolio ir glikopironio ekspozicijai neturi. Nenutukusių pacientų kūno svoris (tai yra svorio ir ūgio rodiklis) nustatytas kaip kovariantinis kintamasis. Nustatyta neigiama koreliacija tarp

sisteminės ekspozicijos ir nenutukusių pacientų kūno svorio (arba kūno svorio); tačiau dozės koreguoti nerekomenduojama, nes pokytis nėra reikšmingas, o prognostinė kūno svorio reikšmė netiksli.

Pacientų rūkymas ar nerūkymas bei pradinė FEV_1 rodiklio reikšmė akivaizdžios įtakos sisteminei indakaterolio ir glikopironio ekspozicijai, nustatytai įkvėpus Ultibro Breezhaler, neturi.

Indakaterolis
Populiacijos farmakokinetikos analizės metu nustatyta, kad amžius (tirti ne vyresni kaip 88 metų pacientai), lytis, kūno svoris (32-168 kg) ar rasė kliniškai reikšmingo poveikio indakaterolio farmakokinetikai nedaro. Etniniuose šios populiacijos pogrupiuose skirtumų nenustatyta.

Glikopironis
Populiacijos farmakokinetikos duomenų analizės LOPL sergantiems pacientams metu nustatyta, kad kūno svoris ir amžius yra tie veiksniai, kurie svarbūs pasireikšti sisteminės ekspozicijos skirtumams atskiriems pacientams. Glikopironio rekomenduojamą dozę galima saugiai vartoti visų amžiaus ir kūno svorio grupių pacientams.

Pacientų lytis, rūkymas ir pradinis FEV_1 rodiklis aiškios įtakos sisteminei ekspozicijai neturi.

Pacientai, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas
Ultibro Breezhaler:
Remiantis kiekvienos iš Ultibro Breezhaler veikliųjų medžiagų klinikinėmis farmakokinetikos savybėmis, rekomenduojamą Ultibro Breezhaler dozę galima vartoti pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas. Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra.

Indakaterolis:
Pacientų, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme indakaterolio C_{max} ar AUC reikšmingai nekito. Be to, ligonių, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, bei sveikų žmonių kontrolinėse grupėse jungimasis prie baltymų nesiskyrė. Tyrimų su ligoniais, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta.

Glikopironis:
Klinikinių tyrimų, kuriuose būtų dalyvavę kepenų funkcijos sutrikimu sergantys pacientai, neatlikta. Daugiausia glikopironio iš sisteminės kraujotakos eliminuojama ekskrecijos pro inkstus būdu. Nesitikima, kad dėl sutrikusio glikopironio metabolizmo kepenyse kliniškai reikšmingai padidėtų sisteminė ekspozicija.

Pacientai, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas
Ultibro Breezhaler:
Remiantis kiekvienos iš Ultibro Breezhaler veikliųjų medžiagų klinikinėmis farmakokinetikos savybėmis, rekomenduojamą Ultibro Breezhaler dozę galima vartoti pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga bei kuriems reikia atlikti dializės procedūras, Ultibro Breezhaler reikia skirti tik tuomet, jei tikėtina nauda viršija galimą riziką.

Indakaterolis:
Su šlapimu išsiskiria labai nedidelė dalis vaitinio preparato, todėl tyrimų su ligoniais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta.

Glikopironis:
Inkstų funkcijos sutrikimas įtakoja sisteminę glikopironio bromido ekspoziciją. Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, bendroji sisteminė vaistinio preparato ekspozicija (AUC_{last}) vidutiniškai padidėjo nedaug, t. y., iki 1,4 karto, o pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, ekspozicija padidėjo iki 2,2 karto. LOPL sergantiems pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) ≥30 ml/min./1,73 m^2), galima vartoti

rekomenduojamą glikopironio bromido dozę.

Etninės grupės

Ultibro Breezhaler:
Svarbių sisteminės abiejų veikliųjų medžiagų ekspozicijos (AUC rodiklio) skirtumų tarp japonų ir baltaodžių etninių grupių asmenų nenustatyta. Farmakokinetikos duomenų vaistinio preparato skiriant kitų etninių grupių ar rasių asmenims nepakanka.

Indakaterolis:
Skirtumo tarp įvairių etninių grupių asmenų nenustatyta. Gydymo patirtis vaistinio preparato skiriant juodaodžiams asmenims yra ribota.

Glikopironis:
Svarbių bendrosios sisteminės ekspozicijos (AUC) skirtumų tarp japonų ir baltaodžių asmenų nenustatyta. Apie kitų etninių grupių ar rasių asmenis farmakokinetikos duomenų nepakanka.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ultibro Breezhaler

Atlikti ikiklinikiniai tyrimai apima *in vitro* bei *in vivo* farmakologinio saugumo vertinimą, įkvepiamų kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su žiurkėmis ir šunimis bei įkvėpto vaistinio preparato poveikio žiurkių embrionų ir vaisių vystimuisi tyrimą.

Skiriant įvairias Ultibro Breezhaler dozes bei atskirai kiekvienos iš veikliųjų medžiagų šunims, nustatytas padidėjęs širdies susitraukimų dažnis. Skiriant Ultibro Breezhaler, poveikis širdies susitraukimų dažniui buvo stipresnis ir ilgesnis nei skiriant atskirai kiekvienos iš veikliųjų medžiagų nustatyti pokyčiai, tai atitinka adityvų poveikį. Taip pat nustatyti sutrumpėję elektrokardiogramos intervalai ir sumažėjęs sistolinis bei diastolinis kraujospūdis. Šunims paskyrus vien indakaterolio arba Ultibro Breezhaler, nustatytas panašus miokardo pažeidimo dažnis ir sunkumas. Skiriant miokardo pažeidimo atžvilgiu nepageidaujamo poveikio nesukeliančias vaistinio preparato dozes (angl. *no-observed-adverse-effect level – NOAEL*), sisteminės abiejų veikliųjų medžiagų ekspozicijos (AUC) buvo atitinkamai 64 kartus ir 59 kartus didesnės nei susidarančios žmonių organizmuose.

Poveikio žiurkių embrionų ir vaisių vystimuisi tyrimo metu skiriant įvairias Ultibro Breezhaler dozes, poveikio embrionams ir vaisiams nenustatyta. Skiriant nepageidaujamo poveikio nesukeliančias vaistinio preparato dozes (*NOAEL*), sisteminės indakaterolio ir glikopironio ekspozicijos (AUC) buvo atitinkamai 79 kartus ir 126 kartus didesnės nei susidarančios žmonių organizmuose.

Indakaterolis

Šunims pasireiškęs poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai, kurį sukelia $beta_2$ agonistinis poveikis, buvo tachikardija, aritmija ir miokardo pažeidimas. Graužikams pasireiškė silpnas nosies ertmės bei gerklės dirginimas. Toks poveikis pastebėtas, tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia būnančią žmogui.

Nors toksinio poveikio žiurkių vislumui tyrimo duomenimis indakaterolis bendrojo reprodukcinio žiurkių elgesio neveikė, kito tyrimo metu nustatytas sumažėjęs vaikingų F_1 palikuonių skaičius, kai žiurkėms jų brendimo metu ar po brendimo buvo skiriama tokia indakaterolio dozė, kuri atitinka 14 kartų didesnę ekspoziciją nei indakateroliu gydomiems žmonėms. Indakaterolio ir jo metabolitų greitai pateko į maitinančių žiurkių pieną. Indakaterolis embriotoksinio ar teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams nesukėlė.

Genotoksinio poveikio tyrimų metu galimo mutageninio ar klastogeninio poveikio nenustatyta. Kancerogeninis poveikis vertintas 2 metų trukmės tyrimu su žiurkėmis bei šešių mėnesių trukmės tyrimu su transgeninėmis pelėmis. Žiurkėms dažniau atsirado gerybinė kiaušidžių lejomioma ir

židininė kiaušidžių hiperplazija, toks poveikis buvo panašus į nustatytą tyrimų su kitais beta$_2$ adrenerginių receptorių agonistais metu. Tyrimų su pelėmis metu duomenų apie kancerogeninį poveikį negauta. Sisteminė ekspozicija (AUC) žiurkių ir pelių organizme, kai nepasireiškė nepageidaujamo poveikio, šių tyrimų metu buvo atitinkamai mažiausiai 7 ir 49 kartus didesnė už indakaterolio maksimalią rekomenduojamą dozę kartą per parą vartojančio žmogaus organizme.

Glikopironis

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancegoriškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Nustatyta, kad dėl glikopironio bromidui būdingų muskarininių receptorių antagonisto savybių šunims nedaug ar vidutiniškai padidėjo širdies susitraukimų dažnis, žiurkėms pasireiškė lęšio drumstis ir žiurkėms bei šunims atsirado grįžtamų pokyčių, susijusių su sumažėjusia liaukų sekrecija. Žiurkėms pastebėtas nesunkus kvėpavimo takų dirginimas ir adaptacijos pokyčių. Toks poveikis pasireiškė tik tuomet, kai ekspozicija buvo pakankamai viršijanti tikėtiną ekspoziciją žmogui.

Skiriant įkvepiamo vaistinio preparato žiurkėms ir triušiams, teratogeninio glikopironio poveikio nenustatyta. Žiurkių vislumas, vaisiaus ir atsivestų jauniklių vystymasis nepakito. Glikopironio bromidas ir jo metabolitai reikšmingu kiekiu neprasiskverbia pro vaikingų pelių, triušių ir šunų patelių placentos barjerą. Glikopironio bromido (ir jo metabolitų) išsiskiria į jauniklius maitinančių žiurkių pieną, ir piene būna iki 10 kartų didesnė vaistinio preparato koncentracija, nei patelės serume.

Genotoksinio poveikio tyrimų metu galimo mutageninio ar klastogeninio glikopironio bromido poveikio nenustatyta. Kancerogeninio poveikio tyrimų metu transgeninėms pelėms skiriant vaistinio preparato per burną, o žiurkėms skiriant įkvepiamo vaistinio preparato, nenustatyta jokio kancerogeninio poveikio, kai vaistinio preparato sisteminė ekspozicija (AUC) pelėms buvo maždaug 53 kartus didesnė, o žiurkėms buvo maždaug 75 kartus didesnė nei susidaranti ekspozicija žmonėms vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę kartą per parą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Laktozė monohidratas
Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

Hipromeliozė
Kalcio chloridas
Tartrazinas (E102)

Juodasis spausdinimo rašalas (dangtelis)

Šelakas (E904)
Propilenglikolis
Amonio hidroksidas
Kalio hidroksidas
Juodasis geležies oksidas (E172)

Mėlynasis spausdinimo rašalas (korpusas)

Šelakas (E904)
Indigokarminas (E132)
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

Inhaliatorių, kuris yra kiekvienoje pakuotėje, reikia išmesti po visų kapsulių, esančių toje pakuotėje, panaudojimo.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Kapsules būtina laikyti gamintojo lizdinėse plokštelėse, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Jas išimti galima tik prieš pat vartojimą.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Inhaliatoriaus korpusas ir dangtelis pagaminti iš akrilonitrilo butadieno stireno, o mygtukai – iš metilo metakrilato akrilonitrilo butadieno stireno. Adatos ir spyruoklės pagamintos iš nerūdijančio plieno.

PA/Alu/PVC – Alu perforuota dalomoji lizdinė plokštelė. Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra arba 6 arba 10 kietųjų kapsulių.

Vienetinėje pakuotėje yra 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 ar 90x1 kietųjų kapsulių ir 1 inhaliatorius.

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 96 (4 pakuotės po 24x1) kietosios kapsulės ir 4 inhaliatoriai.
Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 150 (15 pakuočių po 10x1) kietųjų kapsulių ir 15 inhaliatorių.
Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 150 (25 pakuotės po 6x1) kietųjų kapsulių ir 25 inhaliatoriai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

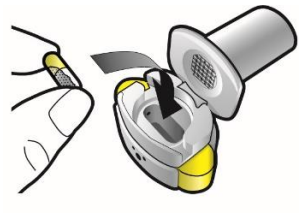
6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Būtina naudoti kiekvienoje naujoje pakuotėje esantį inhaliatorių. Inhaliatorių, kuris yra kiekvienoje pakuotėje, reikia išmesti po visų kapsulių, esančių toje pakuotėje, panaudojimo.

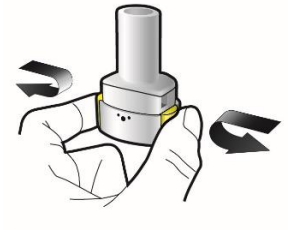
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Ruošimo ir vartojimo instrukcija

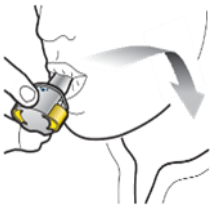
Prieš pradėdami vartoti Ultibro Breezhaler, perskaitykite visą **vartojimo instrukciją**.



Įdėkite



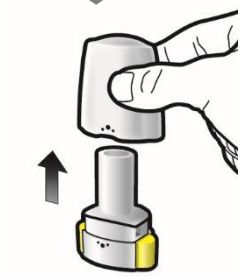
Pradurkite ir atleiskite



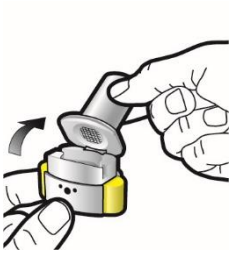
Giliai įkvėpkite

Patikrinkite, ar kapsulė tuščia

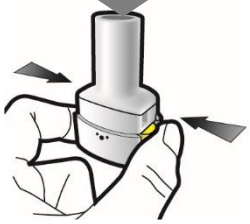
1 **2** **3** **Patikrinkite**



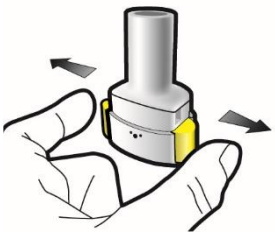
1a žingsnis:
Nuimkite dangtelį



1b žingsnis:
Atidarykite inhaliatorių

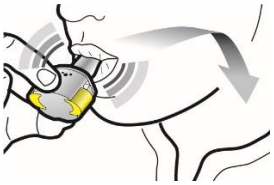


2a žingsnis:
Pradurkite kapsulę vieną kartą
Inhaliatorių laikykite statmenai.
Kapsulę pradurkite tuo pat metu stipriai spausdami abu šonuose esančius mygtukus.
Kai kapsulė bus pradurta, Jūs išgirsite garsą.
Kapsulę pradurkite tik vieną kartą.



2b žingsnis:
Atleiskite šoninius mygtukus

3a žingsnis:
Visiškai iškvėpkite
Nepūskite į inhaliatorių.



3b žingsnis:
Giliai įkvėpkite vaisto
Inhaliatorių laikykite taip, kaip parodyta paveiksle.
Kandiklį įkiškite į burną ir tvirtai apgaubkite jį lūpomis.
Nespauskite šoninių mygtukų.

Patikrinkite ar kapsulė tuščia
Atidarykite inhaliatorių ir pažiūrėkite, ar kapsulėje neliko miltelių.

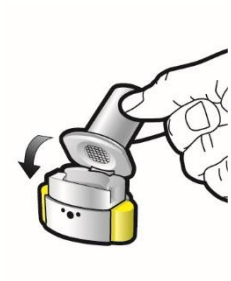
Jei kapsulėje liko miltelių:
- Uždarykite inhaliatorių.
- Pakartokite žingsnius nuo 3a iki 3c.

Liko miltelių

Tuščia

1c žingsnis:
Išimkite kapsulę
Plėšdami pagal perforuotą liniją atskirkite vieną lizdą nuo lizdinės plokštelės. Nuplėškite apsauginę plėvelę ir išimkite kapsulę.
Nespauskite kapsulės pro foliją.
Kapsulės negalima nuryti.

1d žingsnis:
Įdėkite kapsulę
Niekada nedėkite kapsulės tiesiai į kandiklį.



1e žingsnis:
Uždarykite inhaliatorių

Įkvėpkite greitai ir kiek įmanoma giliau.
Įkvepiant, girdėsite dūzgimo garsą.
Kai įkvėpsite, galite pajusti vaisto skonį.

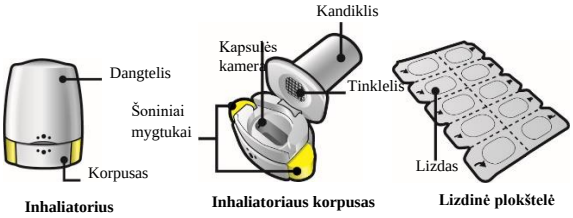
3c žingsnis:
Sulaikykite kvėpavimą
Sulaikykite kvėpavimą mažiausiai 5 sekundėms.

Išimkite tuščią kapsulę
Išmeskite tuščią kapsulę į šiukšlių dėžę.
Uždarykite inhaliatorių ir uždėkite dangtelį.

Svarbi informacija
- Ultibro Breezhaler kapsulės visada turi būti laikomos lizdinėje plokštelėje ir jas reikia išimti tik prieš pat naudojimą.
- Norėdami išimti kapsulę iš lizdinės plokštelės, nespauskite jos pro foliją.
- Kapsulės nenurykite.
- Ultibro Breezhaler kapsulių nevartokite su jokiu kitu inhaliatoriumi.
- Ultibro Breezhaler inhaliatoriaus nenaudokite su jokių kitų vaistų kapsulėmis.
- Niekada nedėkite kapsulės į burną ar į inhaliatoriaus kandiklį.
- Nespauskite šoninių mygtukų daugiau nei vieną kartą.
- Nepūskite į inhaliatorių.
- Įkvėpdami per kandiklį, nespauskite šoninių mygtukų.
- Neimkite kapsulių drėgnomis rankomis.
- Niekada neplaukite inhaliatoriaus vandeniu.

Ultibro Breezhaler pakuotėje yra:

- Vienas Ultibro Breezhaler inhaliatorius
- Viena ar daugiau lizdinių plokštelių, kurių kiekvienoje yra 6 arba 10 Ultibro Breezhaler kapsulių, kurias reikia įkvėpti inhaliatoriumi.



Dažniausiai užduodami klausimai

Kodėl inhaliuojant nesigirdi jokio garso?
Kapsulė gali būti prilipusi prie kapsulės kameros. Tokiu atveju, atidarykite inhaliatorių ir atsargiai išlaisvinkite kapsulę, tapšnodami inhaliatoriaus korpusą. Įkvėpkite vaisto, pakartodami žingsnius nuo 3a iki 3c.

Ką turėčiau daryti, jei kapsulėje liko miltelių?
Jūs negavote pakankamos vaisto dozės. Uždarykite inhaliatorių ir pakartokite žingsnius nuo 3a iki 3c.

Po įkvėpimo aš pradedu kosėti – ar tai svarbu?
Taip gali atsitikti. Jei kapsulė tuščia, Jūs gavote pakankamą vaisto dozę.

Aš pajutau mažus kapsulės gabaliukus ant liežuvio – ar tai svarbu?
Taip gali atsitikti. Šie gabalėliai nežalingi. Tikimybė, kad kapsulė sutrupės, didėja, jeigu ji praduriama daugiau nei vieną kartą.

Kaip valyti inhaliatorių
Norėdami pašalinti miltelių likučius, kandiklį iš vidaus bei išorės valykite švariu sausu audiniu be pūkelių. Inhaliatorių laikykite sausą. Niekada neplaukite inhaliatoriaus vandeniu.

Po naudojimo inhaliatorių išmeskite
Kiekvieną inhaliatorių reikia išmesti po visų kapsulių panaudojimo. Kaip išmesti nereikalingus vaistus ir inhaliatorius, klauskite vaistininko.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/862/001-008

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. rugsėjo 19 d.
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. gegužės 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ultibro Breezhaler 85 mikrogramai/43 mikrogramai įkvepiamieji milteliai (kietosios kapsulės)
indacaterolum/glycopyrronium

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 110 mikrogramų indakaterolio ir 50 mikrogramų glikopironio. Įkvepiamas indakaterolio ir glikopironio kiekis yra atitinkamai 85 mikrogramai (atitinka 110 mikrogramų indakaterolio maleato) ir 43 mikrogramai (atitinka 54 mikrogramus glikopironio bromido).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: laktozės ir magnio stearato.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Įkvepiamieji milteliai (kietoji kapsulė)

6 x 1 kapsulės + 1 inhaliatorius
10x1 kapsulių + 1 inhaliatorius
12 x 1 kapsulių + 1 inhaliatorius
30 x 1 kapsulių + 1 inhaliatorius
90 x 1 kapsulių + 1 inhaliatorius

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Skirtas vartoti tik kartu su pakuotėje esančiu inhaliatoriumi.
Kapsulių negalima nuryti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Įkvėpti
Gydymo trukmė 90 dienų [90 x 1 kapsulių + tik 1 inhaliatorius].

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Inhaliatorių, kuris yra kiekvienoje pakuotėje, reikia išmesti po visų kapsulių, esančių toje pakuotėje, panaudojimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Kapsules laikyti gamintojo lizdinėse plokštelėse, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Jas išimti galima tik prieš pat vartojimą.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/862/001	6 kapsulės + 1 inhaliatorius
EU/1/13/862/007	10 kapsulių + 1 inhaliatorius
EU/1/13/862/002	12 kapsulių + 1 inhaliatorius
EU/1/13/862/003	30 kapsulių + 1 inhaliatorius
EU/1/13/862/004	90 kapsulių + 1 inhaliatorius

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ultibro Breezhaler

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ultibro Breezhaler 85 mikrogramai/43 mikrogramai įkvepiamieji milteliai (kietosios kapsulės)
indacaterolum/glycopyrronium

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 110 mikrogramų indakaterolio ir 50 mikrogramų glikopironio. Įkvepiamas indakaterolio ir glikopironio kiekis yra atitinkamai 85 mikrogramai (atitinka 110 mikrogramų indakaterolio maleato) ir 43 mikrogramai (atitinka 54 mikrogramus glikopironio bromido).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: laktozės ir magnio stearato.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Įkvepiamieji milteliai (kietoji kapsulė)

Sudėtinė pakuotė: 96 (4 pakuotės po 24 x 1) kapsulės + 4 inhaliatoriai.
Sudėtinė pakuotė: 150 (15 pakuočių po 10x1) kapsulių + 15 inhaliatorių.
Sudėtinė pakuotė: 150 (25 pakuotės po 6 x 1) kapsulių + 25 inhaliatoriai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Skirtas vartoti tik kartu su pakuotėje esančiu inhaliatoriumi.
Kapsulių negalima nuryti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Įkvėpti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Inhaliatorių, kuris yra kiekvienoje pakuotėje, reikia išmesti po visų kapsulių, esančių toje pakuotėje,

panaudojimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Kapsules laikyti gamintojo lizdinėse plokštelėse, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Jas išimti galima tik prieš pat vartojimą.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/862/005	Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 4 pakuotės (kiekvienoje yra 24 kapsulės + 1 inhaliatorius)
EU/1/13/862/008	Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 15 pakuočių (kiekvienoje yra 10 kapsulių + 1 inhaliatorius)
EU/1/13/862/006	Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 25 pakuotės (kiekvienoje yra 6 kapsulės + 1 inhaliatorius)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ultibro Breezhaler

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS TARPINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ultibro Breezhaler 85 mikrogramai/43 mikrogramai įkvepiamieji milteliai (kietosios kapsulės)
indacaterolum/glycopyrronium

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 110 mikrogramų indakaterolio ir 50 mikrogramų glikopironio. Įkvepiamas indakaterolio ir glikopironio kiekis yra atitinkamai 85 mikrogramai (atitinka 110 mikrogramų indakaterolio maleato) ir 43 mikrogramai (atitinka 54 mikrogramus glikopironio bromido).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: laktozės ir magnio stearato.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Įkvepiamieji milteliai (kietoji kapsulė)

24 x 1 kapsulės + 1 inhaliatorius. Dalis sudėtinės pakuotės. Atskirai neparduodama.
10 x1 kapsulių + 1 inhaliatorius. Dalis sudėtinės pakuotės. Atskirai neparduodama.
6 x 1 kapsulės + 1 inhaliatorius. Dalis sudėtinės pakuotės. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Skirtas vartoti tik kartu su pakuotėje esančiu inhaliatoriumi.
Kapsulių negalima nuryti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Įkvėpti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Inhaliatorių, kuris yra kiekvienoje pakuotėje, reikia išmesti po visų kapsulių, esančių toje pakuotėje,

panaudojimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Kapsules laikyti gamintojo lizdinėse plokštelėse, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Jas išimti galima tik prieš pat vartojimą.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/862/005	Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 4 pakuotės (kiekvienoje yra 24 kapsulės + 1 inhaliatorius)
EU/1/13/862/008	Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 15 pakuočių (kiekvienoje yra 10 kapsulių + 1 inhaliatorius)
EU/1/13/862/006	Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 25 pakuotės (kiekvienoje yra 6 kapsulės + 1 inhaliatorius)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ultibro Breezhaler

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖS DĖŽUTĖS VIENETINEI PAKUOTEI IR SUDĖTINĖS PAKUOTĖS TARPINĖS DĖŽUTĖS VIDINIS DANGTELIS

1. KITA

1	Įdėkite
2	Pradurkite ir atleiskite
3	Giliai įkvėpkite
Patikrinkite	Patikrinkite ar kapsulė tuščia

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ultibro Breezhaler 85 µg/43 µg įkvepiamieji milteliai
indacaterolum/glycopyrronium

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Tik įkvėpti

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Ultibro Breezhaler 85 mikrogramai/43 mikrogramai įkvepiamieji milteliai (kietosios kapsulės)
indakaterolis/glikopironis (*indacaterolum/glycopyrronium*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ultibro Breezhaler ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ultibro Breezhaler
3. Kaip vartoti Ultibro Breezhaler
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ultibro Breezhaler
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
Ultibro Breezhaler inhaliatoriaus naudojimo instrukcijos

1. Kas yra Ultibro Breezhaler ir kam jis vartojamas

Kas yra Ultibro Breezhaler
Šio vaisto sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos, vadinamos indakateroliu ir glikopironiu. Jos priklauso vaistų, vadinamų bronchus plečiančiais vaistais, grupei.

Kam Ultibro Breezhaler vartojamas
Šis vaistas vartojamas palengvinti kvėpavimą suaugusiesiems pacientams, kurių kvėpavimas sutrikęs dėl tam tikros plaučių ligos, vadinamos lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL). Sergant LOPL susitraukia aplink kvėpavimo takus esantys raumenys. Dėl to pasunkėja kvėpavimas. Šis vaistas blokuoja šių raumenų susitraukimą plaučiuose, todėl oras lengviau patenka į plaučius ir iš jų išeina.

Vartojant šio vaisto kartą per parą, jis padės susilpninti LOPL sukeliamą poveikį Jūsų kasdieninei veiklai.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ultibro Breezhaler

Ultibro Breezhaler vartoti negalima
- jeigu yra alergija indakateroliui ar glikopironiui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Ultibro Breezhaler, jeigu Jums yra kuri nors iš toliau išvardytų būklių:
- jeigu sergate astma (šio vaisto negalima vartoti astmai gydyti);
- jeigu yra širdies sutrikimų;
- jeigu yra priepuolis ar traukuliai;
- jeigu yra skydliaukės sutrikimų (tirotoksikozė);
- jeigu sergate diabetu;
- jeigu plaučių ligoms gydyti vartojate bet kurių vaistų, kurių sudėtyje yra panašių veikliųjų medžiagų (priklausančių tai pačiai grupei), kaip ir Ultibro Breezhaler sudėtyje esančios

medžiagos (žr. skyrių „Kiti vaistai ir Ultibro Breezhaler“);
- jeigu sutrikusi inkstų veikla;
- jeigu yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas;
- jeigu Jums yra akių sutrikimas, vadinamas uždaro kampo glaukoma;
- jeigu apsukintas šlapinimasis.

Jeigu Jums yra bet kuri iš anksčiau išvardytų būklių (arba dėl to nesate tikri), **prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.**

Gydymo Ultibro Breezhaler metu:
- **nutraukite šio vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos,** jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš toliau išvardytų sutrikimų:
  - akies skausmas ar diskomforto pojūtis, laikinai taptų neryškus matymas, atsirastų ratilai ar spalvoti vaizdai regėjimo lauke kartu su akių paraudimu. Tai gali būti ūminio uždaro kampo glaukomos priepuolio požymiai;
  - apsunkintas kvėpavimas ar rijimas, liežuvio, lūpų ar veido patinimas, odos bėrimas, niežulys ir dilgėlinė (alerginės reakcijos požymiai);
  - sunkumas krūtinėje, kosulys, švokštimas ar dusulys, iš karto po šio vaisto vartojimo – tai gali būti būklės, vadinamos paradoksiniu bronchų spazmu, požymiai;
- **nedelsdami pasakykite gydytojui,** jei Jūsų LOPL simptomai, tokie kaip dusulys, švokštimas, kosulys, nelengvėja ar sunkėja.

Ultibro Breezhaler yra vartojamas nuolatiniam gydymui, sergant LOPL. Nevartokite šio vaisto staigiems dusulio ar švokštimo priepuoliams gydyti.

Vaikams ir paaugliams
Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams šio vaisto duoti negalima, nes, nebuvo atlikta tyrimų šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir Ultibro Breezhaler
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate:
- bet kokių į Ultibro Breezhaler panašių vaistų (kuriuose yra panašių veikliųjų medžiagų);
- vaistų, vadinamų beta blokatoriais, kurių gali būti vartojama, jei yra didelis kraujo spaudimas ar kitokių širdies sutrikimų (pvz., propranololio) ar sergama akių liga, vadinama glaukoma (pvz., timololio);
- vaistų, mažinančių kalio kiekį kraujyje, įskaitant:
  - steroidus, pvz., prednizoloną;
  - diuretikus, (šlapimo išsiskyrimą skatinančias tabletes), kurių vartojama, jei yra didelis kraujo spaudimas, pvz., hidrochlorotiazidą;
  - vaistus nuo kvėpavimo sutrikimų, pvz., teofiliną.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Duomenų apie šio vaisto vartojimą nėštumo metu nėra ir nežinoma, ar veiklioji medžiaga išsiskiria į motinos pieną. Indakaterolis, viena iš Ultibro Breezhaler veikliųjų medžiagų, dėl poveikio gimdai gali trukdyti gimdymui.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jums Ultibro Breezhaler vartoti negalima, nebent gydytojo nurodymu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Mažai tikėtina, kad šis vaistas sutrikdys gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau, šis vaistas gali sukelti galvos svaigimą (žr. 4 skyrių). Jeigu vartodami šio vaisto jaučiate galvos svaigimą, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Ultibro Breezhaler sudėtyje yra laktozės
Šio vaisto sudėtyje yra laktozės (23,5 mg kapsulėje). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

3. Kaip vartoti Ultibro Breezhaler

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek Ultibro Breezhaler vartoti
Įprasta dozė yra kasdien įkvepiamas vienos kapsulės turinys.
Jums reikia įkvėpti vaisto tik kartą per parą, kadangi šio vaisto poveikis trunka 24 valandas.
Nevartokite didesnės dozės, nei nurodė gydytojas.

Senyviems asmenims (75 metų ir vyresniems)
Jeigu esate 75 metų amžiaus ar vyresni, galite vartoti tą pačią kaip ir kitiems suaugusiesiems skiriamą šio vaisto dozę.

Kada įkvėpti Ultibro Breezhaler
Vartokite šį vaistą kasdien tuo pačiu metu. Tai taip pat padės Jums prisiminti, kad reikia vartoti vaisto. Ultibro Breezhaler galite įkvėpti bet kuriuo metu prieš valgį ar gėrimą arba po jų.

Kaip įkvėpti Ultibro Breezhaler
- Ultibro Breezhaler skirtas įkvėpti.
- Šioje pakuotėje rasite inhaliatorių ir kapsules (lizdinėse plokštelėse), kuriose yra vaisto įkvepiamųjų miltelių pavidalu. Kapsules vartokite naudodami tik inhaliatorių, esantį šioje pakuotėje (Ultibro Breezhaler inhaliatorių). Kapsulės turi būti lizdinėje plokštelėje iki pat vartojimo.
- Norėdami atidaryti lizdinę plokštelę, nuplėškite apsauginę plėvelę – nespauskite kapsulės pro foliją.
- Pradėję naują pakuotę, naudokite toje pakuotėje esantį naują Ultibro Breezhaler inhaliatorių.
- Inhaliatorių, kuris yra kiekvienoje pakuotėje, reikia išmesti po visų kapsulių, esančių toje pakuotėje, panaudojimo.
- Kapsulių nenurykite.
- Atidžiai perskaitykite šio lapelio pabaigoje esančias instrukcijas, kuriose pateikta daugiau informacijos apie tai, kaip vartoti inhaliatorių.

Ką daryti pavartojus per didelę Ultibro Breezhaler dozę?
Jeigu įkvėpėte per daug šio vaisto arba jeigu kas nors kitas atsitiktinai pavartojo Jūsų kapsulių, nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės į artimiausią skubios pagalbos centrą. Parodykite Ultibro Breezhaler pakuotę. Gali prireikti medicininės priežiūros. Galite pastebėti, kad Jūsų širdis plaka greičiau nei įprastai, atsirado galvos skausmas, mieguistumas, pykinimas ar vėmimas, arba galite pastebėti, kad sutriko regėjimas, užkietėjo viduriai ar atsirado šlapinimosi sutrikimų.

Pamiršus pavartoti Ultibro Breezhaler
Jeigu pamiršote įkvėpti dozę įprastu metu, įkvėpkite ją kaip galima greičiau tą pačią dieną. Tokiu atveju kitą doze įkvėpkite įprastu metu kitą dieną. Negalima įkvėpti dviejų dozių tą pačią dieną.

Kaip ilgai tęsti gydymą Ultibro Breezhaler
– Vartokite Ultibro Breezhaler tiek, kiek nurodė gydytojas.
– LOPL yra liga, kuria sergama ilgai, todėl Ultibro Breezhaler turite vartoti **kasdien**, o ne tik tada, kai atsiranda kvėpavimo sutrikimų ar kitokių LOPL simptomų.

Jei turite klausimų apie tai, kaip ilgai tęsti gydymą šiuo vaistu, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Tam tikras šalutinis poveikis gali būti sunkus:

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)
- apsunkintas kvėpavimas ar rijimas, liežuvio, lūpų ar veido patinimas, dilgėlinė, odos išbėrimas – tai gali būti alerginės reakcijos požymiai;
- nuovargio ar stipraus troškulio pojūtis, padidėjęs apetitas be padidėjusio kūno svorio ir pagausėjęs šlapinimasis nei įprastai – tai gali būti padidėjusio cukraus kiekio kraujyje (hiperglikemijos) požymiai.

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)
- spaudžiantis krūtinės ląstos skausmas ir sustiprėjęs prakaitavimas – tai gali būti sunkaus širdies sutrikimo (išeminės širdies ligos) požymis;
- tinimas, daugiausia liežuvio, lūpų, veido ar gerklės (angioneurozinės edemos požymiai);
- apsunkintas kvėpavimas su švokštimu ar kosuliu;
- akies skausmas ar diskomforto pojūtis, laikinai tapęs neryškus matymas, atsiradę ratilai ar spalvoti vaizdai regėjimo lauke kartu su akių paraudimu – tai gali būti glaukomos požymiai;
- nereguliarus širdies susitraukimų ritmas.

Jei Jums pasireiškė bet kuris iš šio sunkaus šalutinio poveikio atvejų, **nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos.**

Kitoks galimas šalutinis poveikis:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)
- užgulusi nosis, čiaudėjimas, kosulys, galvos skausmas kartu su karščiavimu ar be jo – tai gali būti viršutinių kvėpavimo takų infekcijos požymiai.

Dažnas
- gerklės skausmas kartu su sloga - tai gali būti nazofaringito požymiai;
- skausmingas ir dažnas šlapinimasis – tai gali būti cistitu vadinamos šlapimo takų infekcijos požymiai;
- spaudimo ar skausmo pojūtis skruostuose ar kaktoje – tai gali būti sinusitu vadinamo prienosinių ančių uždegimo požymiai;
- sloga ar užgulusi nosis;
- galvos svaigimas;
- galvos skausmas;
- kosulys;
- gerklės skausmas;
- skrandžio sutrikimas, nevirškinimas;
- dantų ėduonis;

- apsunkintas ir skausmingas šlapinimasis – tai gali būti šlapimo pūslės nepraeinamumo ar šlapimo susilaikymo požymiai;
- karščiavimas;
- krūtinės skausmas.

Nedažnas šalutinis poveikis
- sunkumas užmigti;
- pagreitėjęs širdies plakimas;
- širdies plakimas – sutrikusio širdies susitraukimų ritmo požymis;
- balso pakitimas (užkimimas);
- kraujavimas iš nosies;
- viduriavimas ar pilvo skausmas;
- burnos sausmė;
- niežulys ar bėrimas;
- raumenų, raiščių, sausgyslių, sąnarių ir kaulų skausmas;
- raumenų spazmas;
- raumenų skausmas ar jautrumas;
- rankų ir kojų skausmas;
- plaštakų, kulkšnių ir pėdų patinimas;
- nuovargis.

Retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)
- tirpimo ir dilgčiojimo pojūtis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ultibro Breezhaler

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Kapsules laikyti gamintojo lizdinėse plokštelėse, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Iš pakuotės išimti galima tik prieš pat vartojimą.

Inhaliatorių, kuris yra kiekvienoje pakuotėje, reikia išmesti po visų kapsulių, esančių toje pakuotėje, panaudojimo.

Pastebėjus, kad pakuotė pažeista ar yra matomų gedimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ultibro Breezhaler sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra indakaterolis (maleato pavidalu) ir glikopironio bromidas. Kiekvienoje kapsulėje yra 143 mikrogramai indakaterolio maleato, atitinkančio 110 mikrogramų indakaterolio ir 63 mikrogramai glikopironio bromido, atitinkančio 50 mikrogramų glikopironio. Įkvepiamoji dozė (dozė, išeinanti pro inhaliatoriaus kandiklį) atitinka 85 mikrogramus indakaterolio (atitinkančio 110 mikrogramų indakaterolio maleato) ir 43 mikrogramus glikopironio (atitinkančio 54 mikrogramus glikopironio bromido).
- Pagalbinės įkvepiamųjų miltelių medžiagos yra laktozė monohidratas ir magnio stearatas (žr. 2 skyriaus poskyrį „Ultibro Breezhaler sudėtyje yra laktozės“).
- Kapsulės apvalkalo medžiagos yra hipromeliozė, kalcio chloridas, tartrazinas (E102) ir juodasis (dangtelis) bei mėlynasis (korpusas) spausdinimo rašalas.
    - Juodojo sausdinimo rašalo (dangtelio) medžiagos yra šelakas (E904), propilenglikolis, amonio hidroksidas, kalio hidroksidas ir juodasis geležies oksidas (E172).
    - Mėlynojo spausdinimo rašalo (korpuso) medžiagos yra šelakas (E904), indigokarminas (E132) ir titano dioksidas (E171).

Ultibro Breezhaler išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ultibro Breezhaler 85 mikrogramai/43 mikrogramai įkvepiamieji milteliai (kietosios kapsulės) yra skaidrūs ir geltonos spalvos, kurių sudėtyje yra baltų ar beveik baltų miltelių. Ant kapsulių korpuso po dviem mėlynom juostom įspaustas mėlynas kodas „IGP110.50“, o ant dangtelio įspaustas juodas kompanijos prekės ženklas (⏻).

Šioje pakuotėje rasite inhaliatoriumi vadinamą prietaisą ir lizdinėse plokštelėse esančių kapsulių. Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra arba 6 arba 10 kietosios kapsulės.

Tiekiamos toliau išvardytos pakuotės:
Vienetinė pakuotė, kurioje yra 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 arba 90x1 kietųjų kapsulių ir 1 inhaliatorius.

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 96 (4 pakuotės po 24x1) kietosios kapsulės ir 4 inhaliatoriai.
Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 150 (15 pakuočių po 10x1) kietųjų kapsulių ir 15 inhaliatorių.
Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 150 (25 pakuotės po 6x1) kietųjų kapsulių ir 25 inhaliatoriai.

Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

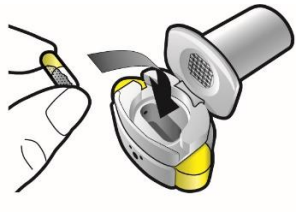
Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

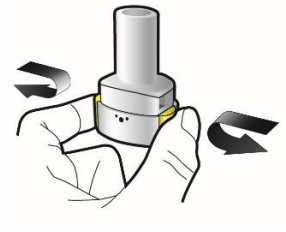
Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/

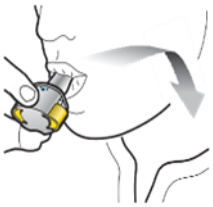
Prieš pradėdami vartoti Ultibro Breezhaler, perskaitykite visą **vartojimo instrukciją**.



Įdėkite



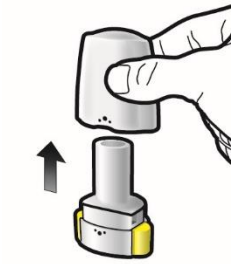
Pradurkite ir atleiskite



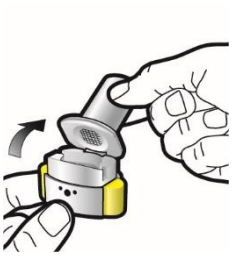
Giliai įkvėpkite

Patikrinkite, ar kapsulė tuščia

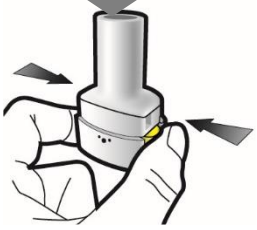
1 **2** **3** **Patikrinkite**



1a žingsnis:
Nuimkite dangtelį



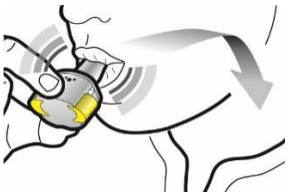
1b žingsnis:
Atidarykite inhaliatorių



2a žingsnis:
Pradurkite kapsulę vieną kartą
Inhaliatorių laikykite statmenai.
Kapsulę pradurkite tuo pat metu stipriai spausdami abu šonuose esančius mygtukus.
Kai kapsulė bus pradurta, Jūs išgirsite garsą.
Kapsulę pradurkite tik vieną kartą.

2b žingsnis:
Atleiskite šoninius mygtukus

3a žingsnis:
Visiškai iškvėpkite
Nepūskite į inhaliatorių.



3b žingsnis:
Giliai įkvėpkite vaisto
Inhaliatorių laikykite taip, kaip parodyta paveiksle.
Kandiklį įkiškite į burną ir tvirtai apgaubkite jį lūpomis.
Nespauskite šoninių mygtukų.

Patikrinkite ar kapsulė tuščia
Atidarykite inhaliatorių ir pažiūrėkite, ar kapsulėje neliko miltelių.

Jei kapsulėje liko miltelių:
- Uždarykite inhaliatorių.
- Pakartokite žingsnius nuo 3a iki 3c.

Liko miltelių

Tuščia

1c žingsnis:
Išimkite kapsulę
Plėšdami pagal perforuotą liniją atskirkite vieną lizdą nuo lizdinės plokštelės.
Nuplėškite apsauginę plėvelę ir išimkite kapsulę.
Nespauskite kapsulės pro foliją.
Kapsulės negalima nuryti.

1d žingsnis:
Įdėkite kapsulę
Niekada nedėkite kapsulės tiesiai į kandiklį.

1e žingsnis:
Uždarykite inhaliatorių

Įkvėpkite greitai ir kiek įmanoma giliau.
Įkvepiant, girdėsite dūzgimo garsą.
Kai įkvėpsite, galite pajusti vaisto skonį.

3c žingsnis:
Sulaikykite kvėpavimą
Sulaikykite kvėpavimą mažiausiai 5 sekundėms.

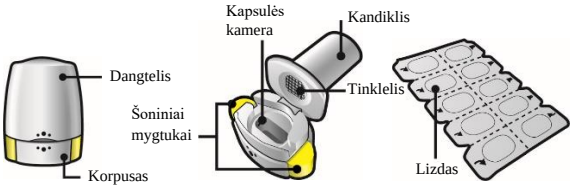
Išimkite tuščią kapsulę
Išmeskite tuščią kapsulę į šiukšlių dėžę.
Uždarykite inhaliatorių ir uždėkite dangtelį.

Svarbi informacija

- Ultibro Breezhaler kapsulės visada turi būti laikomos lizdinėje plokštelėje ir jas reikia išimti tik prieš pat naudojimą.
- Norėdami išimti kapsulę iš lizdinės plokštelės, nespauskite jos pro foliją.
- Kapsulės nenurykite.
- Ultibro Breezhaler kapsulių nevartokite su jokiu kitu inhaliatoriumi.
- Ultibro Breezhaler inhaliatoriaus nenaudokite su jokių kitų vaistų kapsulėmis.
- Niekada nedėkite kapsulės į burną ar į inhaliatoriaus kandiklį.
- Nespauskite šoninių mygtukų daugiau nei vieną kartą.
- Nepūskite į inhaliatorių.
- Įkvėpdami per kandiklį, nespauskite šoninių mygtukų.
- Neimkite kapsulių drėgnomis rankomis.
- Niekada neplaukite inhaliatoriaus vandeniu.

Ultibro Breezhaler pakuotėje yra:

- Vienas Ultibro Breezhaler inhaliatorius
- Viena ar daugiau lizdinių plokštelių, kurių kiekvienoje yra 6 arba 10 Ultibro Breezhaler kapsulių, kurias reikia įkvėpti inhaliatoriumi.



Inhaliatorius **Inhaliatoriaus korpusas** **Lizdinė plokštelė**

Dažniausiai užduodami klausimai

Kodėl inhaliuojant nesigirdi jokio garso?
Kapsulė gali būti prilipusi prie kapsulės kameros. Tokiu atveju, atidarykite inhaliatorių ir atsargiai išlaisvinkite kapsulę, tapšnodami inhaliatoriaus korpusą. Įkvėpkite vaisto, pakartodami žingsnius nuo 3a iki 3c.

Ką turėčiau daryti, jei kapsulėje liko miltelių?
Jūs negavote pakankamos vaisto dozės. Uždarykite inhaliatorių ir pakartokite žingsnius nuo 3a iki 3c.

Po įkvėpimo aš pradedu kosėti – ar tai svarbu?
Taip gali atsitikti. Jei kapsulė tuščia, Jūs gavote pakankamą vaisto dozę.

Aš pajutau mažus kapsulės gabaliukus ant liežuvio – ar tai svarbu?
Taip gali atsitikti. Šie gabalėliai nežalingi. Tikimybė, kad kapsulė sutrupės, didėja, jeigu ji praduriama daugiau nei vieną kartą.

Kaip valyti inhaliatorių
Norėdami pašalinti miltelių likučius, kandiklį iš vidaus bei išorės valykite švariu sausu audiniu be pūkelių. Inhaliatorių laikykite sausą. Niekada neplaukite inhaliatoriaus vandeniu.

Po naudojimo inhaliatorių išmeskite
Kiekvieną inhaliatorių reikia išmesti po visų kapsulių panaudojimo. Kaip išmesti nereikalingus vaistus ir inhaliatorius, klauskite vaistininko.