ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ultibro Breezhaler 85 microgramas/43 microgramas pó para inalação, cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 143 microgramas de maleato de indacaterol equivalente a 110 microgramas de indacaterol e 63 microgramas de brometo de glicopirrónio equivalente a 50 microgramas de glicopirrónio.

Cada dose libertada (a dose libertada do aplicador bucal do inalador) contém 110 microgramas de maleato de indacaterol equivalente a 85 microgramas de indacaterol e 54 microgramas de brometo de glicopirrónio equivalente a 43 microgramas de glicopirrónio.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada cápsula contém 23,5 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação, cápsula (pó para inalação)

Cápsulas com tampa amarela transparente e corpo transparente natural contendo um pó branco ou quase branco, com o código do produto "IGP110.50" impresso a azul sob duas barras azuis no corpo e o logótipo da companhia (⏻) impresso em preto na tampa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ultibro Breezhaler é indicado como tratamento broncodilatador de manutenção para alívio dos sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é a inalação do conteúdo de uma cápsula uma vez por dia, usando o inalador Ultibro Breezhaler.

Recomenda-se que Ultibro Breezhaler seja administrado à mesma hora do dia todos os dias. Se for omitida uma dose, esta deve ser tomada assim que possível no mesmo dia. Os doentes devem ser instruídos a não tomarem mais do que uma dose por dia.

Populações especiais

População idosa
Ultibro Breezhaler pode ser utilizado na dose recomendada em doentes idosos (idade igual ou superior a 75 anos).

Compromisso renal
Ultibro Breezhaler pode ser usado na dose recomendada em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal terminal que necessitem de diálise, este deve ser usado se o benefício esperado superar o risco potencial (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático
Ultibro Breezhaler pode ser utilizado na dose recomendada em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Não estão disponíveis dados para a utilização de Ultibro Breezhaler em doentes com compromisso grave da função hepática, portanto deve ter-se precaução nestes doentes (ver secção 5.2).

População pediátrica
Não existe utilização relevante de Ultibro Breezhaler na população pediátrica (menos de 18 anos) na indicação DPOC. A segurança e eficácia de Ultibro Breezhaler em crianças não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Apenas para utilização por via inalatória. As cápsulas não devem ser engolidas.

As cápsulas apenas devem ser administradas usando o inalador Ultibro Breezhaler (ver secção 6.6). Deve ser utilizado o inalador fornecido com cada nova prescrição.

Os doentes devem ser instruídos sobre como administrar o medicamento corretamente. Os doentes que não sentiram melhorias na respiração devem ser questionados se estão a engolir o medicamento em vez de o inalar.

Para instruções acerca da utilização do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ultibro Breezhaler não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo agonistas beta-adrenérgicos de longa duração ou antagonistas muscarínicos de longa duração, os grupos farmacoterapêuticos a que pertencem os componentes de Ultibro Breezhaler (ver secção 4.5).

Asma

Ultibro Breezhaler não deve ser usado no tratamento da asma devido à ausência de dados nesta indicação.

Os agonistas beta$_2$-adrenérgicos de longa duração podem aumentar o risco de acontecimentos adversos graves relacionados com a asma, incluindo mortes relacionadas com a asma, quando utilizados no tratamento da asma.

Não utilizar em episódios agudos

Ultibro Breezhaler não está indicado para o tratamento de episódios agudos de broncospasmo.

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade imediata após a administração de indacaterol ou de glicopirrónio, que são as substâncias ativas de Ultibro Breezhaler. Se ocorrerem sinais sugestivos de reações alérgicas, em particular, angioedema, (dificuldades em respirar ou engolir, inchaço da língua, lábios e face), urticária ou erupção cutânea, o tratamento deve ser descontinuado e deverá ser instituída terapêutica alternativa.

Broncospasmo paradoxal

Administração de Ultibro Breezhaler pode resultar em broncospasmo paradoxal o que pode pôr em risco a vida. Se tal ocorrer, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e deverá ser instituída terapêutica alternativa.

Efeitos anticolinérgicos relacionados com glicopirrónio

Glaucoma de ângulo estreito
Não existem dados disponíveis em doentes com glaucoma de ângulo estreito, deste modo Ultibro Breezhaler deve ser usado com precaução nestes doentes.

Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de glaucoma de ângulo estreito e devem ser informados para parar de utilizar Ultibro Breezhaler caso desenvolvam alguns desses sinais ou sintomas.

Retenção urinária
Não existem dados disponíveis em doentes com retenção urinária, deste modo Ultibro Breezhaler deve ser usado com precaução nestes doentes.

Doentes com compromisso renal grave

Foi observado um aumento médio moderado na exposição sistémica total (AUC_{last}) a glicopirrónio de até 1,4 vezes em indivíduos com compromisso renal ligeiro a moderado e até 2,2 vezes em indivíduos com compromisso renal grave e doença renal terminal. Em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m^2), incluindo os com doença renal terminal necessitando de diálise, Ultibro Breezhaler apenas deve ser utilizado se o benefício esperado superar o risco potencial (ver secção 5.2). Estes doentes devem ser monitorizados cuidadosamente para potenciais reações adversas.

Efeitos cardiovasculares

Ultibro Breezhaler deve ser usado com precaução em doentes com perturbações cardiovasculares (doença arterial coronária, enfarte agudo do miocárdio, arritmias cardíacas, hipertensão).

Os agonistas $beta_2$-adrenérgicos podem causar efeitos cardiovasculares clinicamente significativos em alguns doentes, evidenciados por aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e/ou sintomas. Caso ocorram estes efeitos com este medicamento, pode ser necessário descontinuar o tratamento Adicionalmente, está descrito que os agonistas beta-adrenérgicos podem causar alterações no eletrocardiograma (ECG), tais como aplanamento da onda T, prolongamento do intervalo QT e depressão do segmento ST, ainda que não seja conhecido o significado clínico destas observações. Deste modo, os agonistas $beta_2$-adrenérgicos de longa duração (LABA) ou medicamentos contendo associações com LABA, tal como Ultibro Breezhaler, devem ser utilizados com precaução em doentes com prolongamento do intervalo QT conhecido ou suspeito ou tratados com medicamentos que afetam o intervalo QT.

Doentes com doença cardíaca isquémica instável, falência ventricular esquerda, história de enfarte do miocárdio, arritmia (excluindo fibrilhação auricular estável crónica), história de síndrome de prolongamento do intervalo QT ou cujo QTc (método Fridericia) foi prolongado (>450 ms) foram excluídos dos ensaios clínicos, e deste modo a experiência neste grupo de doentes é limitada. Ultibro Breezhaler deve ser usado com precaução nestes grupos de doentes.

Hipocaliemia

Os agonistas beta$_2$-adrenérgicos podem produzir hipocaliemia significativa em alguns doentes, o que potencialmente pode levar a reações adversas cardiovasculares. A diminuição do potássio sérico é usualmente transitória, não requerendo suplementação. Em doentes com DPOC grave, a hipocaliemia pode ser potenciada pela hipoxia e pela terapêutica concomitante, o que pode aumentar a suscetibilidade a arritmias cardíacas (ver secção 4.5).

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes de hipocaliemia em estudos clínicos de Ultibro Breezhaler na dose terapêutica recomendada (ver secção 5.1).

Hiperglicemia

A inalação de doses elevadas de agonistas beta$_2$-adrenérgicos pode produzir aumento da glucose plasmática. Ao iniciar o tratamento com Ultibro Breezhaler, a glucose plasmática deve ser monitorizada cuidadosamente em doentes diabéticos.

Durante os estudos clínicos de longa duração, um número maior de doentes com Ultibro Breezhaler apresentou alterações clinicamente significativas dos níveis de glucose sérica (4,9%) na dose recomendada do que com placebo (2,7%). Ultibro Breezhaler não foi estudado em doentes com diabetes mellitus inadequadamente controlada, portanto, é recomendada precaução e monitorização apropriada nestes doentes.

Perturbações gerais

Ultibro Breezhaler deve ser usado com precaução em doentes com perturbações convulsivas ou tirotoxicose e em doentes com resposta aumentada aos agonistas beta$_2$-adrenérgicos.

Excipientes

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração concomitante de indacaterol e glicopirrónio inalados por via oral, nas condições de estado estacionário de ambas as substâncias ativas, não afeta a farmacocinética de cada uma das substâncias ativas.

Não foram conduzidos estudos de interação específicos com Ultibro Breezhaler. A informação sobre o potencial de interações é baseada no potencial para cada uma das suas duas substâncias ativas.

Não é recomendado uso concomitante

Bloqueadores beta-adrenérgicos
Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem enfraquecer ou antagonizar o efeito dos agonistas beta$_2$-adrenérgicos. Assim, Ultibro Breezhaler não deve ser administrado conjuntamente com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo colírios) exceto se existirem razões imperiosas para a sua utilização. Caso seja necessário, devem ser preferidos bloqueadores beta-adrenérgicos cardioselectivos, ainda que estes devam ser administrados com precaução.

Anticolinérgicos
A coadministração de Ultibro Breezhaler com outros medicamentos que contêm anticolinérgicos não foi estudada e portanto não é recomendada (ver secção 4.4).

Simpaticomiméticos
A administração concomitante de outros simpaticomiméticos (isoladamente ou como parte de terapêutica de associação) pode potenciar os acontecimentos adversos de indacaterol (ver secção 4.4).

Precaução necessária com uso concomitante

Tratamento hipocaliémico
O tratamento hipocaliémico concomitante com derivados da metilxantina, corticosteroides ou diuréticos não-poupadores de potássio pode potenciar o possível efeito hipocaliémico dos agonistas beta$_2$-adrenérgicos, pelo que deve ser usado com precaução (ver secção 4.4).

Ter em consideração com uso concomitante

Interações metabólicas e de transportadores
A inibição dos principais contribuidores para a depuração do indacaterol, CYP3A4 e glicoproteína P (P-gp) aumenta a exposição sistémica do indacaterol até duas vezes. A magnitude do aumento de exposição devido a interações não levanta quaisquer preocupações de segurança dada a experiência de segurança do tratamento com indacaterol em estudos clínicos com duração de até um ano, com doses até duas vezes a dose máxima recomendada de indacaterol.

Cimetidina ou outros inibidores do transporte de catiões orgânicos
Num ensaio clínico em voluntários saudáveis, a cimetidina, um inibidor do transporte de catiões orgânicos que se pensa contribuir para a excreção renal do glicopirrónio, aumentou a exposição total (AUC) ao glicopirrónio em 22% e diminuiu a depuração renal em 23%. Com base na magnitude destas alterações, não se esperam interações medicamentosas relevantes quando glicopirrónio é coadministrado com cimetidina ou outros inibidores do transporte de catiões orgânicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Ultibro Breezhaler em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva em exposições clinicamente relevantes (ver secção 5.3).

O indacaterol pode inibir o trabalho de parto devido ao efeito relaxante no músculo liso uterino. Portanto, Ultibro Breezhaler apenas deve ser usado durante a gravidez se o benefício esperado para o doente justificar o potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o indacaterol, glicopirrónio e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos/toxicológicos disponíveis mostraram excreção de indacaterol, glicopirrónio e seus metabolitos no leite de ratos fêmeas lactantes. A utilização de Ultibro Breezhaler por mulheres a amamentar apenas deve ser considerada se o benefício esperado para a mulher for superior a qualquer possível risco para o lactente (ver secção 5.3).

Fertilidade

Os estudos de reprodução e outros dados em animais não levantam preocupações no que respeita a fertilidade quer em machos quer em fêmeas.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, a ocorrência de tonturas pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

A apresentação do perfil de segurança baseia-se na experiência com Ultibro Breezhaler e com as suas substâncias ativas individuais.

Resumo do perfil de segurança

A experiência de segurança com Ultibro Breezhaler consistiu numa exposição com duração até 15 meses na dose terapêutica recomendada.

Ultibro Breezhaler mostrou reações adversas semelhantes às dos componentes individuais. Uma vez que contém indacaterol e glicopirrónio, o tipo e gravidade das reações adversas associadas com cada um destes componentes podem ser esperadas com a associação.

O perfil de segurança é caracterizado por sintomas beta-adrenérgicos e anticolinérgicos típicos relacionados com os componentes individuais da associação. Outras reações adversas mais frequentes relacionadas com o medicamento (pelo menos 3% dos doentes para Ultibro Breezhaler e também maiores do que com placebo) foram tosse, nasofaringite e cefaleias.

Resumo tabelado das reações adversas

As reações adversas detetadas durante os ensaios clínicos e de fontes pós-comercialização estão listadas por classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA (Tabela 1). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar. Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100); raros (≥1/10.000, <1/1.000); muito raros (<1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 Reações adversas

Reações adversas	Categoria de frequência
Infeções e infestações	
Infeção do trato respiratório superior	Muito frequentes
Nasofaringite	Frequentes
Infeção do trato urinário	Frequentes
Sinusite	Frequentes
Rinite	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	
Hipersensibilidade	Frequentes
Angioedema[2]	Pouco frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Hiperglicemia e diabetes mellitus	Frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	
Insónia	Pouco frequentes

Doenças do sistema nervoso	
Tonturas	Frequentes
Cefaleias	Frequentes
Parestesias	Raros
Afeções oculares	
Glaucoma[1]	Pouco frequentes
Cardiopatias	
Doença cardíaca isquémica	Pouco frequentes
Fibrilhação atrial	Pouco frequentes
Taquicardia	Pouco frequentes
Palpitações	Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Tosse	Frequentes
Dor orofaríngea, incluindo irritação da garganta	Frequentes
Broncospasmo paradoxal	Pouco frequentes
Disfonia[2]	Pouco frequentes
Epistaxis	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	
Dispepsia	Frequentes
Cáries dentárias	Frequentes
Gastroenterite	Pouco frequentes
Xerostomia	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Prurido/exantema	Pouco frequentes
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Dor musculosquelética	Pouco frequentes
Espasmos musculares	Pouco frequentes
Mialgias	Pouco frequentes
Dor nas extremidades	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias	
Obstrução da bexiga e retenção urinária	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pirexia[1]	Frequentes
Dor torácica	Frequentes
Edema periférico[2]	Pouco frequentes
Fadiga	Pouco frequentes

[1] Reação adversa observada com Ultibro Breezhaler mas não com os componentes individuais.
[2] Notificações recebidas da experiência pós-comercialização; no entanto, frequências calculadas com base nos dados de ensaios clínicos.

Descrição das reações adversas selecionadas

A tosse foi frequente, mas geralmente de intensidade moderada.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe informação de sobredosagem clinicamente relevante com Ultibro Breezhaler.

Uma sobredosagem pode levar a efeitos marcados típicos dos estimulantes beta$_2$-adrenérgicos, i.e. taquicardia, tremor, palpitações, cefaleias, náuseas, vómitos, sonolência, arritmias ventriculares, acidose metabólica, hipocaliemia e hiperglicemia ou pode induzir efeitos anticolinérgicos, tais como aumento da pressão intraocular (causando dor, perturbações visuais ou vermelhidão do olho), obstipação ou dificuldades na micção . Está indicado tratamento de suporte e sintomático. Em casos graves, os doentes devem ser hospitalizados. A utilização de bloqueadores beta cardioselectivos pode ser considerada para tratar efeitos beta$_2$-adrenérgicos, mas apenas sob supervisão médica e com extrema precaução, uma vez que a utilização de bloqueadores beta-adrenérgicos pode provocar broncospasmo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos para doenças respiratórias obstrutivas, adrenérgicos em associação com anticolinérgicos, código ATC: R03AL04

Mecanismo de ação

Ultibro Breezhaler
Quando indacaterol e glicopirrónio são administrados simultaneamente em Ultibro Breezhaler, estes providenciam uma eficácia aditiva relacionada com o seu diferente modo de ação sobre recetores diferentes e vias de alcançarem o relaxamento do músculo liso. Devido à diferença de densidade dos adrenorecetores beta$_2$ e recetores M3 nas vias aéreas centrais *versus* as periféricas, os agonistas-beta$_2$ devem ser mais eficazes no relaxamento das vias aéreas periféricas enquanto um composto anticolinérgico pode ser mais eficaz nas vias aéreas centrais. Deste modo para uma broncodilatação nas vias aéreas periféricas e centrais do pulmão humano, a associação de um agonista beta$_2$-adrenérgico e de um antagonista muscarínico pode ser benéfica.

Indacaterol
Indacaterol é um agonista beta$_2$-adrenérgico de longa duração para administração única diária. Os efeitos farmacológicos dos agonistas dos adrenorecetores beta$_2$, incluindo indacaterol, são atribuíveis, pelo menos em parte, à estimulação da adenil cilclase intracelular, a enzima que catalisa a conversão da adenosina trifosfato (ATP) em 3',5'-adenosina monofosfato cíclico (AMP cíclico). Níveis aumentados de AMP cíclico causam relaxamento do músculo liso brônquico. Estudos *in vitro* demonstraram que o indacaterol tem uma atividade agonista nos recetores beta$_2$ várias vezes superior comparativamente com os recetores beta$_1$ e beta$_3$.

Quando inalado, o indacaterol atua localmente no pulmão como broncodilatador. O indacaterol é um agonista parcial dos recetores beta$_2$-adrenérgicos humanos com potência nanomolar.

Ainda que os recetores beta$_2$-adrenérgicos sejam os recetores adrenérgicos predominantes no músculo liso brônquico e os recetores beta$_1$-adrenérgicos sejam os recetores predominantes no coração humano, existem também recetores beta$_2$-adrenérgicos no coração humano, compreendendo 10-50% dos recetores adrenérgicos totais. A sua presença no coração levanta a possibilidade de que mesmo os agonistas beta$_2$-adrenérgicos altamente seletivos possam ter efeitos cardíacos.

Glicopirrónio
O glicopirrónio é um antagonista de longa duração dos recetores muscarínicos (anticolinérgico), administrado por via inalatória, uma vez por dia, para o tratamento broncodilatador de manutenção da DPOC. Os nervos parassimpáticos são a principal via neural broncoconstritora das vias aéreas e o tónus colinérgico é o componente reversível chave da obstrução do fluxo respiratório na DPOC. Glicopirrónio atua bloqueando a ação broncoconstritora da acetilcolina nas células do músculo liso das vias aéreas, dilatando, deste modo, as vias aéreas.

O brometo de glicopirrónio é um antagonista dos recetores muscarínicos de elevada afinidade. Foi demonstrada uma seletividade de mais de 4 vezes superior para os recetores M3 humanos relativamente aos recetores M2 humanos usando estudos de ligação com radioligandos.

Efeitos farmacodinâmicos

A associação de indacaterol e glicopirrónio em Ultibro Breezhaler mostrou um rápido início de ação, em 5 minutos após administração. O efeito permaneceu constante durante o intervalo de administração de 24 horas.

O efeito broncodilator médio resultante de uma série de medições FEV_1 durante 24 horas foi de 320 ml após 26 semanas de tratamento. O efeito foi significativamente maior para Ultibro Breezhaler, quando comparado com indacaterol, glicopirrónio ou tiotóprio em monoterapia (diferença de 110 ml, para cada comparação).

Não houve evidência para taquifilaxia ao efeito de Ultibro Breezhaler ao longo do tempo, quando comparado com placebo ou com os seus componentes em monoterapia.

Efeitos na frequência cardíaca
Os efeitos na frequência cardíaca de voluntários saudáveis foram investigados após uma dose única de 4 vezes a dose terapêutica recomendada de Ultibro Breezhaler administrada em quatro etapas de dose, cada uma separada por uma hora e comparada aos efeitos do placebo, indacaterol, glicopirrónio e salmeterol.

O maior tempo correspondente a um aumento da frequência cardíaca comparado com placebo foi +5,69 bpm (90% IC [2,71;8,66]), a maior redução foi -2,51 bpm (90% IC [-5,48;0,47]). No geral, o efeito na frequência cardíaca ao longo do tempo não mostrou um efeito farmacodinâmico consistente de Ultibro Breezhaler.

Foi investigada a frequência cardíaca em doentes com DPOC em doses supraterapêuticas. Não foram observados efeitos relevantes de Ultibro Breezhaler na frequência cardíaca média durante 24 horas e a frequência cardíaca foi avaliada após 30 minutos, 4 horas e 24 horas.

Intervalo QT
Um estudo pormenorizado QT (TQT) em voluntários saudáveis com doses elevadas de indacaterol inalado (até duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada) não demonstrou um efeito clinicamente relevante no intervalo QT. De modo semelhante, para glicopirrónio não foi observado prolongamento do intervalo QT no estudo TQT após uma dose inalada de 8 vezes a dose terapêutica recomendada.

Os efeitos de Ultibro Breezhaler no intervalo QTc foram investigados em voluntários saudáveis após inalação de Ultibro Breezhaler até 4 vezes a dose terapêutica recomendada em quatro etapas de dose, cada uma separada por uma hora. A maior diferença de tempo correspondente *versus* placebo foi 4,62 ms (90% IC 0,40; 8,85 ms), a maior redução de tempo foi -2,71 ms (90% IC -6,97; 1,54 ms), indicando que o Ultibro Breezhaler não teve um impacto relevante no intervalo QT, como expectável pelas propriedades dos seus componentes.

Em doentes com DPOC, doses supraterapêuticas entre 116 microgramas/86 microgramas e 464 microgramas /86 microgramas de Ultibro Breezhaler mostraram uma proporção mais elevada de doentes com aumentos QTcF *vs.* valores iniciais entre 30 ms e 60 ms (variando de 16,0% a 21,6% *vs.* 1,9% para placebo), mas não ocorreram aumentos QTcF >60 ms a partir do valor inicial. A dose máxima de 464 microgramas /86 microgramas Ultibro Breezhaler também demonstrou uma proporção elevada de valores absolutos QTcF >450 ms (12,2% *vs.* 5,7% para placebo).

Potássio sérico e glucose sanguínea
Em voluntários saudáveis, após a administração de 4 vezes a dose terapêutica recomendada de Ultibro Breezhaler, o efeito no potássio sérico foi muito reduzido (diferença máxima –0,14 mmol/l quando comparado com placebo). O efeito máximo na glucose sanguínea foi de 0,67 mmol/l.

Eficácia e segurança clínicas

O programa de desenvolvimento clínico de Fase III de Ultibro Breezhaler incluiu seis estudos nos quais foram incluídos mais de 8.000 doentes: 1) estudo controlado por placebo e por comparador ativo com duração de 26 semanas (indacaterol uma vez ao dia, glicopirrónio uma vez ao dia, tiotrópio sem ocultação uma vez ao dia); 2) estudo controlado por comparador ativo com duração de 26 semanas (fluticasona/salmeterol duas vezes ao dia); 3) estudo controlado por comparador ativo com duração de 64 semanas (glicopirrónio uma vez ao dia, tiotrópio sem ocultação uma vez ao dia); 4) estudo controlado por placebo com duração de 52 semanas; 5) estudo de tolerância ao exercício, controlado por placebo e por comparador ativo (tiotrópio uma vez por dia) com a duração de 3 semanas; e 6) estudo controlado por comparador ativo com a duração de 52 semanas (fluticasona/salmeterol duas vezes ao dia).

Em quatro destes estudos foram incluídos doentes que tinham um diagnóstico clínico de DPOC moderada a grave. No estudo de 64 semanas foram incluídos doentes que tinham DPOC grave a muito grave com história de ≥1 exacerbação moderada ou grave no ano anterior. No estudo de 52 semanas controlado por comparador ativo, foram incluídos doentes que tinham DPOC moderada a muito grave com história de ≥1 exacerbação moderada ou grave no ano anterior.

Efeitos na função pulmonar
Ultibro Breezhaler mostrou melhorias clinicamente significativas na função pulmonar (como medido pelo volume expiratório forçado em um segundo, FEV_1) num conjunto de estudos clínicos. No estudo de Fase III, os efeitos broncodilatadores foram observados nos 5 minutos após a primeira dose e foram mantidos durante o intervalo de administração de 24 horas desde a primeira dose. Não houve atenuação do efeito broncodilatador ao longo do tempo.

A magnitude do efeito foi dependente do grau de reversibilidade da limitação do fluxo respiratório no valor inicial (testado por administração de um broncodilatador antagonista muscarínico de curta duração e um broncodilatador agonista $beta_2$ de curta duração): Doentes com o grau de reversibilidade mais baixo no valor inicial (<5%) geralmente exibiram uma resposta broncodilatadora mais baixa do que doentes com um grau de reversibilidade elevado no valor inicial (>5%). Às 26 semanas (parâmetro de avaliação primário), Ultibro Breezhaler aumentou o FEV_1 vale em 80 ml em doentes (Ultibro Breezhaler n=82; placebo n=42) com o grau de reversibilidade mais baixo (<5%) (p=0,053) e em 220 ml nos doentes (Ultibro Breezhaler n=392, placebo n=190) com um grau de reversibilidademais elevado no valor inicial (>5%) comparado com placebo (p<0,001).

FEV_1 vale e pico:
Ultibro Breezhaler aumentou o FEV_1 vale pós-dose em 200 ml comparado com placebo no parâmetro de avaliação final primário às 26 semanas (p<0,001) e mostrou aumentos estatisticamente significativos comparado com cada componente nos braços de tratamento em monoterapia (indacaterol e glicopirrónio) assim como no braço de tratamento de tiotrópio, como descrito na tabela abaixo.

FEV_1 vale pós-dose (média dos mínimos quadrados) no dia 1 e semana 26 (parâmetro de avaliação final primário)

Diferença de tratamento	Dia 1	Semana 26
Ultibro Breezhaler – placebo	190 ml (p<0,001)	200 ml (p<0,001)
Ultibro Breezhaler – indacaterol	80 ml (p<0,001)	70 ml (p<0,001)
Ultibro Breezhaler – glicopirrónio	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
Ultibro Breezhaler – tiotrópio	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

O FEV_1 pré-dose médio (média dos valores obtidos a -45 e -15 minutos antes da dose matinal da medicação do estudo) foi estatisticamente significativo em benefício de Ultibro Breezhaler na semana 26 comparado com fluticasona/salmeterol (média dos mínimos quadrados (MQ) da diferença de tratamento 100 ml, p<0,001), na semana 52 comparado com placebo (média dos MQ da diferença de tratamento 189 ml, p<0,001) e em todas as visitas até à semana 64 comparado com glicopirrónio (média dos MQ da diferença de tratamento 70-80 ml, p <0,001) e tiotrópio (média dos MQ da diferença de tratamento 60-80 ml, p <0,001). No estudo de 52 semanas controlado por comparador ativo, o FEV_1 pré-dose médio foi estatisticamente significativo em benefício de Ultibro Breezhaler em todas as visitas até à semana 52 comparado com fluticasona/salmeterol (média dos MQ da diferença de tratamento 62-86 ml, p<0,001).
Na semana 26, Ultibro Breezhaler produziu melhorias estatisticamente significativas no FEV_1 pico comparado com placebo nas primeiras 4 horas pós-dose (média dos MQ da diferença de tratamento 330 ml) (p<0,001).

FEV_1 AUC:
Ultibro Breezhaler aumentou pós-dose FEV_1 AUC_{0-12} pós-dose (parâmetro de avaliação final primário) em 140 ml na semana 26 (p<0,001) comparado com fluticasona/salmeterol.

Resultados sintomáticos
Dispneia:
Ultibro Breezhaler reduziu a dispneia de forma estatisticamente significativa, conforme avaliado pelo *Transitional Dyspnoea Index* (TDI); demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na pontuação de TDI focal na semana 26 comparado com placebo (média dos MQ da diferença de tratamento 1,09, p<0,001), tiotrópio (média dos MQ da diferença de tratamento 0,51, p=0,007) e fluticasona/salmeterol (média dos MQ da diferença de tratamento 0,76,p=0,003). As melhorias *versus* indacaterol e glicopirrónio foram de 0,26 e 0,21, respetivamente.

Uma percentagem estatisticamente significativa maior de doentes a receber Ultibro Breezhaler respondeu com uma melhoria de 1 ponto ou superior do índice TDI focal à semana 26, comparado com placebo (68,1% e 57,5% respetivamente, p=0,004). Uma proporção mais elevada de doentes demonstrou uma resposta clinicamente significativa na semana 26 com Ultibro Breezhaler quando comparado com tiotrópio (68,1% Ultibro Breezhaler *versus* 59,2% tiotrópio, p=0,016) e fluticasona/salmeterol (65,1% Ultibro Breezhaler *versus* 55,5% fluticasona /salmeterol, p=0,088).

Qualidade de vida relacionada com a saúde:
Ultibro Breezhaler também demonstrou um efeito estatisticamente significativo na qualidade de vida relacionada com a saúde, avaliada usando o *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) como indicado pela redução da pontuação total à semana 26 do SGRQ comparado com placebo (média dos MQ da diferença de tratamento -3,01, p=0,002) e com tiotrópio (média dos MQ da diferença de tratamento -2,13, p=0,009) e as reduções *versus* indacaterol e glicopirrónio foram -1,09 e -1,18, respetivamente. Na semana 64, a redução comparando com tiotrópio foi estatisticamente significativa (média dos MQ da diferença de tratamento -2,69, p<0,001).

Uma percentagem maior de doentes a receber Ultibro Breezhaler respondeu com uma melhoria clinicamente significativa na pontuação SGRQ (definida como uma diminuição de pelo menos 4 pontos a partir do valor inicial) na semana 26 comparado a placebo (63,7% e 56,6% respetivamente, p=0,088) e tiotrópio (63,7% Ultibro Breezhaler vs 56,3% tiotrópio, p=0,047), na semana 64 comparado a glicopirrónio e tiotrópio (57,3% Ultibro Breezhaler versus 51,8% glicopirrónio, p=0,055; *versus* 50,8% tiotrópio, p=0,051, respetivamente), e na semana 52 comparado a fluticasona/salmeterol (49,2% Ultibro Breezhaler vs. 43,7% fluticasona/salmeterol, rácio de probabilidades: 1,30, p<0,001).

Atividades da Vida Diária
Ultibro Breezhaler demonstrou uma melhoria estatisticamente superior *versus* tiotrópio na percentagem de "dias apto para desempenhar as atividades diárias normais" ao longo de 26 semanas (média dos MQ da diferença de tratamento 8,45%, p<0,001). Na semana 64, Ultibro Breezhaler mostrou melhoria numérica sobre glicopirrónio (média dos MQ da diferença de tratamento 1,95%; p=0,175) e melhoria estatística sobre tiotrópio (média dos MQ da diferença de tratamento 4,96%; p=0,001).

Exacerbações da DPOC
Num estudo de 64 semanas que comparou Ultibro Breezhaler (n=729), glicopirrónio (n=739) e tiotrópio (n=737), Ultibro Breezhaler reduziu a taxa anualizada de exacerbações da DPOC moderadas ou graves em 12% comparado com glicopirrónio (p=0,038) e em 10% comparado com tiotrópio (p=0,096). O número de exacerbações da DPOC moderadas ou graves / doente-anos foi de 0,94 para Ultibro Breezhaler (812 eventos), 1,07 para glicopirrónio (900 eventos) e 1,06 para tiotrópio (898 eventos). Ultibro Breezhaler também reduziu de forma estatisticamente significativa a taxa anualizada de todas as exacerbações de DPOC (ligeiras, moderadas ou graves) em 15% comparado com glicopirrónio (p=0,001) e 14% comparado com tiotrópio (p=0,002). O número de todas as exacerbações da DPOC/doente-anos foi de 3,34 para Ultibro Breezhaler (2.893 eventos), 3,92 para glicopirrónio (3.294 eventos) e 3,89 para tiotrópio (3.301 eventos).

No estudo de 52 semanas que comparou Ultibro Breezhaler (n=1.675) e fluticasona/salmeterol (n=1.679), Ultibro Breezhaler atingiu o objetivo primário do estudo de não-inferioridade na taxa de todas as exacerbações da DPOC (ligeiras, moderadas ou graves) comparado com fluticasona/salmeterol. O número de todas as exacerbações/doente-anos foi de 3,59 para Ultibro Breezhaler (4.351 eventos) e 4,03 para fluticasona/salmeterol (4.969 eventos). Ultibro Breezhaler demonstrou adicionalmente superioridade na redução da taxa anualizada de todas as exacerbações em 11% versus fluticasona/salmeterol (p=0,003).

Comparado com fluticasona/salmeterol, Ultibro Breezhaler reduziu a taxa anualizada de ambas as exacerbações moderadas ou graves em 17% (p<0,001), e das exacerbações graves (que requerem hospitalização) em 13% (não estatisticamente significativo, p=0,231). O número de exacerbações de DPOC moderadas ou graves/doente-anos foi de 0,98 para Ultibro Breezhaler (1.265 eventos) e 1,19 para fluticasona/salmeterol (1.452 eventos). Ultibro Breezhaler prolongou o tempo até à primeira exacerbação moderada ou grave com redução de 22% no risco de uma exacerbação (p<0,001) e prolongou o tempo até à primeira exacerbação grave com redução de 19% no risco de uma exacerbação (p=0,046).

A incidência de pneumonia foi 3,2% no braço de Ultibro Breezhaler comparado com 4,8% no braço de fluticasona/salmeterol (p=0,017). O tempo até à primeira pneumonia foi prolongado com Ultibro Breezhaler comparado com fluticasona/salmeterol (p=0,013).

Num outro estudo que comparou Ultibro Breezhaler (n=258) e fluticasona/salmeterol (n=264) durante 26 semanas, o número de exacerbações da DPOC moderadas ou graves/doente-anos foi de 0,15 versus 0,18 (18 acontecimentos *versus* 22 acontecimentos), respetivamente (p=0,512) e o número de todas as exacerbações da DPOC/doente-anos (ligeiras, moderadas ou graves) foi de 0,72 *versus* 0,94 (86 acontecimentos *versus* 113 acontecimentos), respetivamente (p=0,098).

Utilização de medicação de alívio
Ao longo de 26 semanas, Ultibro Breezhaler reduziu de modo estatisticamente significativo a utilização de medicação de alívio (salbutamol) em 0,96 inalações por dia (p<0,001) comparado com placebo, 0,54 inalações por dia (p<0,001) comparado com tiotrópio e 0,39 inalações por dia (p=0,019) comparado com fluticasona/salmeterol. Ao longo de 64 semanas, esta redução foi de 0,76 inalações por dia (p<0,001) comparado com tiotrópio. Ao longo de 52 semanas Ultibro Breezhaler reduziu a utilização de medicação de alívio em 0,25 inalações por dia comparado com fluticasona/salmeterol (p<0,001).

Tolerância ao exercício
Ultibro Breezhaler, administrado de manhã, reduziu a hiperinflação dinâmica e melhorou a duração do tempo de exercício podendo ser mantido a partir da primeira dose. No primeiro dia de tratamento, a capacidade inspiratória sob exercício foi significativamente melhorada (média dos MQ da diferença de tratamento 250 ml, p<0,001) comparado com placebo. Após três semanas de tratamento, a melhoria da capacidade inspiratória com Ultibro Breezhaler foi maior (média dos MQ da diferença de tratamento 320 ml, p<0,001) e o tempo de resistência ao exercício aumentou (média dos MQ da diferença de tratamento 59,5 segundos, p=0,006) comparado com placebo.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ultibro Breezhaler em todos os subgrupos da população pediátrica na doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Ultibro Breezhaler
Após inalação de Ultibro Breezhaler, o tempo médio para atingir o pico da concentração plasmática de indacaterol e glicopirrónio foi aproximadamente de 15 minutos e de 5 minutos, respetivamente.

Tendo por base os dados de desempenho *in vitro*, a dose de indacaterol libertada para o pulmão é esperada ser semelhante para Ultibro Breezhaler e medicamento de indacaterol em monoterapia. A exposição a indacaterol no estado estacionário após inalação de Ultibro Breezhaler foi igualmente semelhante ou ligeiramente menor que a exposição sistémica após inalação de medicamento de indacaterol em monoterapia.

Após inalação de Ultibro Breezhaler, a biodisponibilidade absoluta de indacaterol foi estimada no intervalo de 61% a 85% da dose libertada, e a de glicopirrónio foi de cerca de 47% da dose libertada.

A exposição a glicopirrónio em estado estacionário após inalação de Ultibro Breezhaler foi semelhante à exposição sistémica após inalação de medicamento de glicopirrónio em monoterapia.

Indacaterol
As concentrações séricas do indacaterol no estado estacionário foram atingidas em 12 a 15 dias, após administração uma vez por dia. A taxa média de acumulação do indacaterol, por ex: AUC durante um período de administração de 24 h no Dia 14 ou Dia 15 comparativamente com o Dia 1, variou entre 2,9 e 3,8 para doses diárias únicas inaladas entre 60 microgramas e 480 microgramas (dose libertada).

Glicopirrónio
Em doentes com DPOC, o estado estacionário do glicopirrónio foi atingido numa semana após início do tratamento. Para um regime posológico na dose recomendada uma vez por dia, o estado estacionário médio de concentrações plasmáticas pico e vale de glicopirrónio foram de 166 picogramas/ml e 8 picogramas/ml, respetivamente. A exposição ao glicopirrónio no estado estacionário (AUC durante o intervalo posológico de 24 horas) foi de cerca de 1,4 a 1,7 vezes superior que após a primeira dose.

Distribuição

Indacaterol
Após perfusão intravenosa, o volume de distribuição do indacaterol durante a fase de eliminação terminal foi de 2.557 litros, o que indica uma distribuição extensa. A taxa de ligação *in vitro* ao soro humano e às proteínas plasmáticas foi cerca de 95%.

Glicopirrónio
Após administração intravenosa, o volume de distribuição do glicopirrónio no estado estacionário foi de 83 litros e o volume de distribuição na fase terminal foi de 376 litros. O volume de distribuição aparente na fase terminal após inalação foi quase 20 vezes superior, o que reflete a mais lenta eliminação após inalação. *In vitro*, a ligação às proteínas plasmáticas humanas do glicopirrónio foi de 38% a 41% em concentrações de 1 a 10 nanogramas/ml.

Biotransformação

Indacaterol
Após administração oral de indacaterol marcado radioativamente num estudo de ADME (absorção, distribuição, metabolismo, excreção) em seres humanos, o indacaterol inalterado foi o principal componente sérico, contribuindo para cerca de um terço da AUC total relacionada com o fármaco, durante 24 horas. O metabolito mais proeminente no soro foi um derivado hidroxilado. Os O-glucorónidos fenólicos do indacaterol e indacaterol hidroxilado foram os outros metabolitos com presença proeminente. Outros metabolitos identificados foram um diastereoisómero do derivado hidroxilado, um N-glucurónido do indacaterol e produtos de desalquilação C e N.

In vitro, a isoforma UGT1A1 é a maior contribuidora para a depuração metabólica de indacaterol. No entanto, a exposição sistémica a indacaterol não é significativamente afetada pelo genótipo UGT1A1,como demonstrado no estudo clínico em populações com diferentes genótipos UGT1A1.

Foram encontrados metabolitos oxidativos em incubações com CYP1A1, CYP2D6 e CYP3A4 recombinantes. Concluiu-se que a CYP3A4 é a isoenzima predominante responsável pela hidroxilação do indacaterol. Investigações *in vitro* indicaram ainda que o indacaterol é um substrato com baixa afinidade para a bomba de refluxo P-gp.

Glicopirrónio
Estudos de metabolismo *in vitro* demonstraram vias metabólicas consistentes para o brometo de glicopirrónio entre animais e humanos. Foram observadas hidroxilação, resultando numa variedade de metabolitos mono e di-hidroxilados, e hidrólise direta, resultando na formação de um derivado do ácido carboxílico (M9). *In vivo*, o M9 é formado a partir da fração da dose engolida do brometo de glicopirrónio inalado. Foram detetados conjugados glucorónidos e/ou sulfato de glicopirrónio na urina de humanos após inalação repetida, contribuindo para cerca de 3% da dose libertada.

Multiplas isoenzimas CYP contribuem para a biotransformação oxidativa do glicopirrónio. É improvável que a inibição ou indução do metabolismo do glicopirrónio resulte numa alteração relevante da exposição sistémica à substância ativa.

Estudos de inibição *in vitro* demonstraram que o brometo de glicopirrónio não tem capacidade relevante para inibir CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5, os transportadores de efluxo MDR1, MRP2 ou MXR, e os transportadores de captação OCT1 ou OCT2. Estudos de indução enzimática *in vitro* não indicaram uma indução clinicamente relevante pelo brometo de glicopirrónio para as isoenzimas do citocromo P450 testadas, ou para UGT1A1 e os transportadores MDR1 e MRP2.

Eliminação

Indacaterol
Em ensaios clínicos, a quantidade de indacaterol excretado na forma inalterada na urina foi geralmente menor que 2,5% da dose libertada. A depuração renal do indacaterol foi, em média, entre 0,46 e 1,20 litros/hora. Quando comparada com a depuração plasmática do indacaterol de 23,3 litros/hora, é evidente que a depuração renal tem um papel menos importante (cerca de 2 a 5% da depuração sistémica) na eliminação do indacaterol disponível sistemicamente.

Num estudo de ADME em humanos, indacaterol administrado oralmente foi excretado nas fezes humanas primariamente como substância parental inalterada (54% da dose) e, em menor extensão, como metabolitos hidroxilados de indacaterol (23% da dose).

As concentrações séricas de indacaterol diminuíram de forma multifásica com uma semivida média terminal variando entre 45,5 e 126 horas. A semivida efetiva, calculada a partir da acumulação de indacaterol após administração repetida variou entre 40 e 52 horas, o que é consistente com o tempo até ao estado estacionário de aproximadamente 12 a 15 dias.

Glicopirrónio
Após administração intravenosa de brometo de glicopirrónio marcado com [^{3}H], a excreção urinária média da radioatividade em 48 horas foi cerca de 85% da dose. Outros 5% da dose foram detetados na bílis.

A eliminação renal do composto parental contribui para cerca de 60 a 70% da depuração total do glicopirrónio disponível sistemicamente enquanto os processos de depuração não renais contribuem para cerca de 30 a 40%. A depuração biliar contribui para a depuração não renal, mas pensa-se que a maioria da depuração não renal seja devida ao metabolismo.

A depuração renal média do glicopirrónio após inalação situou-se no intervalo entre 17,4 e 24,4 litros/h. A secreção tubular ativa contribui para a eliminação renal do glicopirrónio. Até 23% da dose libertada foi detetada na urina na forma de composto parental.

As concentrações plasmáticas do glicopirrónio diminuíram de forma multifásica. A semivida de eliminação terminal média foi muito mais longa após inalação (33 a 57 horas) do que após administração intravenosa (6,2 horas) e oral (2,8 horas). O padrão de eliminação sugere absorção pulmonar sustentada e/ou transferência do glicopirrónio para a circulação sistémica às e para além das 24 horas após inalação.

Linearidade/não linearidade

Indacaterol
A exposição sistémica a indacaterol aumentou de dose (libertada) (120 microgramas a 480 microgramas) de forma proporcional à dose.

Glicopirrónio
Em doentes com DPOC tanto a exposição sistémica como a excreção urinária total de glicopirrónio no estado estacionário farmacocinético aumentaram de forma proporcional à dose no intervalo de dose (libertada) de 44 a 176 microgramas.

Populações especiais

Ultibro Breezhaler
Uma análise dos dados farmacocinéticos na população de doentes com DPOC após inalação de Ultibro Breezhaler indicou não existir efeito significativo de idade, género e peso (corporal magro) na exposição sistémica a indacaterol e glicopirónio. O peso corporal magro (que é uma função do peso e da altura) foi identificado como uma co-variável. Uma correlação negativa foi observada entre a exposição sistémica e o peso corporal magro (ou peso corporal); contudo, não é recomendado ajuste de dose devido à magnitude da alteração ou da precisão preditiva do peso corporal magro.

Tabagismo e FEV_1 inicial não tiveram efeito aparente na exposição sistémica a indacaterol e glicopirrónio após inalação de Ultibro Breezhaler.

Indacaterol
Uma análise da farmacocinética da população mostrou que não existe um efeito clinicamente relevante da idade (adultos até 88 anos), sexo, peso (32-168 kg) ou raça na farmacocinética do indacaterol. Não houve sugestão de qualquer diferença entre subgrupos étnicos nesta população.

Glicopirrónio
Uma análise dos dados farmacocinéticos na população de doentes com DPOC identificou o peso corporal e a idade como fatores que contribuem para a variabilidade entre os doentes relativamente à exposição sistémica. O glicopirrónio na dose recomendada, pode ser utilizado com segurança em todos os grupos etários e de peso corporal.

O género, tabagismo e FEV_1 inicial não tiveram efeito aparente na exposição sistémica.

Doentes com compromisso hepático
Ultibro Breezhaler:
Tendo por base as características farmacocinéticas clínicas dos seus componentes em monoterapia, Ultibro Breezhaler pode ser utilizado na dose recomendada em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Não existem dados disponíveis para indivíduos com compromisso hepático grave.

Indacaterol:
Doentes com compromisso ligeiro e moderado da função hepática não apresentaram alterações relevantes na $C_{máx}$ ou AUC do indacaterol, nem a ligação às proteínas diferiu entre indivíduos com compromisso ligeiro e moderado da função hepática e os controlos saudáveis. Não foram efetuados estudos em indivíduos com compromisso grave da função hepática.

Glicopirrónio:
Não foram efetuados estudos clínicos em doentes com compromisso hepático. O glicopirrónio é predominantemente depurado da circulação sistémica por excreção renal. Pensa-se que o compromisso do metabolismo hepático do glicopirrónio não resultará num aumento clinicamente relevante da exposição sistémica.

Doentes com compromisso renal
Ultibro Breezhaler:
Tendo por base as características farmacocinéticas de cada um dos seus componentes em monoterapia, Ultibro Breezhaler pode ser utilizado na dose recomendada em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal requerendo diálise, Ultibro Breezhaler deve apenas ser utilizado se o benefício esperado for superior ao potencial risco.

Indacaterol:
Devido à pouca contribuição da via urinária para a eliminação total do organismo, não foi efetuado um estudo em indivíduos com compromisso da função renal.

Glicopirrónio:
O compromisso da função renal tem impacto na exposição sistémica ao brometo de glicopirrónio. Foi observado um aumento médio moderado na exposição sistémica total (AUC_{last}) de até 1,4 vezes em indivíduos com compromisso renal ligeiro a moderado e de até 2,2 vezes em indivíduos com compromisso renal grave e doença renal terminal. Em doentes com DPOC com compromisso da função renal ligeiro e moderado (taxa de filtração glomerular estimada, eTFG ≥30 ml/min/1,73 m^2), o brometo de glicopirrónio pode ser utilizado na dose recomendada.

Etnia

Ultibro Breezhaler:
Não existiram diferenças acentuadas na exposição sistémica total (AUC) para ambos os componentes entre indivíduos Japoneses e Caucasianos. Os dados farmacocinéticos disponíveis para outras etnias ou raças são insuficientes.

Indacaterol:
Não foi identificada diferença entre subgrupos étnicos. A experiência de tratamento disponível é limitada para a população negra.

Glicopirrónio:
Não existiram diferenças acentuadas na exposição sistémica total (AUC) entre indivíduos Japoneses e Caucasianos. Os dados farmacocinéticos disponíveis para outras etnias ou raças são insuficientes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Ultibro Breezhaler

Os estudos pré-clínicos incluíram avaliações farmacológicas de segurança *in vitro* e *in vivo*, estudos de toxicidade por inalação de dose repetida em ratos e cães e um estudo de inalação de desenvolvimento embriofetal em ratos.

A frequência cardíaca aumentada foi aparente em cães para todas as doses de Ultibro Breezhaler e para cada componente em monoterapia. Os efeitos na frequência cardíaca para Ultibro Breezhaler aumentaram em magnitude e duração quando comparado a alterações observadas para cada componente isolado o que é consistente com uma resposta aditiva. O encurtamento dos intervalos eletrocardiográficos e a diminuição da pressão sistólica e diastólica foram também evidentes. O indacaterol administrado isoladamente a cães ou em Ultibro Breezhaler foi associado com uma incidência semelhante e gravidade de lesões miocárdicas. As exposições sistémicas (AUC) no nível em que não se observa efeito adverso (NOAEL) para lesões miocárdicas foram 64- e 59 vezes maiores do que em humanos, para cada componente respetivamente.

Não foram observados efeitos no embrião ou feto em qualquer dose de Ultibro Breezhaler durante o estudo de desenvolvimento embriofetal em ratos. As exposições sistémicas (AUC) no nível em que não se observa efeito adverso (NOAEL) foram 79- e 126 vezes maiores do que em humanos, para indacaterol e glicopirrónio respetivamente.

Indacaterol

Os efeitos sobre o sistema cardiovascular atribuíveis às propriedades beta$_2$-agonísticas do indacaterol incluíram taquicardia, arritmias e lesões miocárdicas em cães. Foi observada irritação ligeira da cavidade nasal e da laringe em roedores. Todos estes resultados ocorreram a exposições suficientemente excessivas em relação às antecipadas em seres humanos.

Ainda que o indacaterol não tenha afetado a capacidade reprodutiva geral num estudo de fertilidade em ratos, verificou-se uma diminuição do número de gravidezes na geração F_1 num estudo de pré- e pós-desenvolvimento em ratos, com uma exposição 14 vezes superior à de humanos tratados com Onbrez Breezhaler. O indacaterol e os seus metabolitos são transferidos rapidamente para o leite de ratos fêmeas lactantes. O indacaterol não foi embriotóxico ou teratogénico em ratos ou coelhos.

Os estudos de genotoxicidade não revelaram qualquer potencial mutagénico ou clastogénico. A carcinogenicidade foi avaliada num estudo de dois anos em ratos e num estudo de seis meses em ratinhos transgénicos. Os aumentos da incidência de leiomioma ovárico e hiperplasia focal do músculo liso do ovário em ratos foram consistentes com achados semelhantes notificados para outros agonistas beta$_2$-adrenérgicos. Não foi observada incidência de carcinogenicidade em ratinhos. As exposições sistémicas (AUC) em ratos e ratinhos aos níveis em que não foram observados efeitos adversos nestes estudos foram pelo menos 7 e 49 vezes superiores, respetivamente, do que em humanos tratados com indacaterol uma vez por dia na dose terapêutica máxima recomendada.

Glicopirrónio

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

Os efeitos atribuíveis às propriedades antagonistas dos recetores muscarínicos do brometo de glicopirrónio incluíram aumentos ligeiros a moderados da frequência cardíaca em cães, opacidade das lentes em ratos e alterações reversíveis associadas com secreções glandulares reduzidas em ratos e cães. Em ratos foi observada irritação ligeira ou alterações adaptativas no trato respiratório. Todos estes resultados ocorreram em exposições suficientemente excessivas em relação às antecipadas em humanos.

Glicopirrónio não foi teratogénico em ratos ou coelhos após administração por inalação. A fertilidade e o desenvolvimento pré e pós-natal em ratos não foram afetados. O brometo de glicopirrónio e os seus metabolitos não atravessaram significativamente a barreira placentária de ratinhos, coelhas e cadelas prenhas. O brometo de glicopirrónio (incluindo os seus metabolitos) foi excretado no leite de ratos fêmeas a amamentar e atingiu concentrações 10 vezes superior no leite do que no sangue da progenitora.

Os estudos de genotoxicidade não revelaram qualquer potencial mutagénico ou clastogénico para o brometo de glicopirrónio. Os estudos de carcinogenicidade em ratinhos transgénicos usando administração oral e em ratos usando administração por inalação, não revelaram incidência de carcinogenicidade a exposições sistémicas (AUC) de aproximadamente 53 vezes superior em ratinhos e 75 vezes superior em ratos, do que a dose máxima recomendada uma vez por dia para humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

O inalador de cada embalagem deve ser eliminado após todas as cápsulas daquela embalagem terem sido utilizadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

As cápsulas devem ser sempre conservadas no blister original para proteger da humidade e apenas devem ser retiradas imediatamente antes da utilização.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O corpo do inalador e a tampa são feitos de acrilonitrilo butadieno estireno; os botões são feitos de metil metacrilato acrilonitrilo butadieno estireno. As agulhas e espigões são feitos de aço inoxidável.

Blister destacável de dose única PA/Alu/PVC – Alu. Cada blister contém 6 ou 10 cápsulas.

Embalagem única contendo 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 ou 90x1 cápsulas e 1 inalador.

Embalagens múltiplas contendo 96 cápsulas (4 embalagens de 24x1) e 4 inaladores.
Embalagens múltiplas contendo 150 cápsulas (15 embalagens de 10x1) e 15 inaladores.
Embalagens múltiplas contendo 150 cápsulas (25 embalagens de 6x1) e 25 inaladores.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

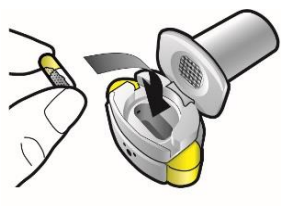
6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

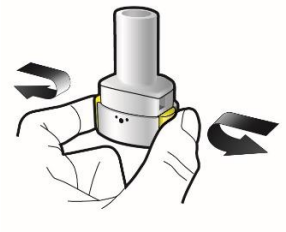
Deve ser usado o inalador fornecido com cada prescrição. O inalador de cada embalagem deve ser eliminado após todas as cápsulas daquela embalagem terem sido utilizadas.

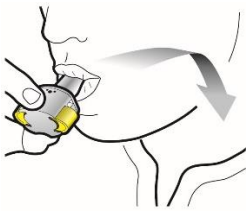
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Instruções para manuseamento e utilização

Por favor ler na íntegra as **Instruções para utilização** antes de utilizar o Ultibro Breezhaler.



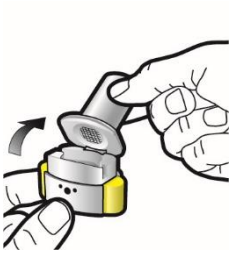




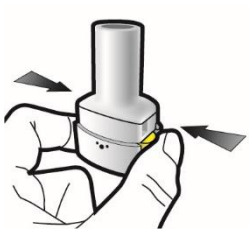
Insira | **Perfure e solte** | **Inale profundamente** | **Verifique se a cápsula está vazia**

1 | **2** | **3** | **Verificar**

Passo 1a:
Retire a tampa



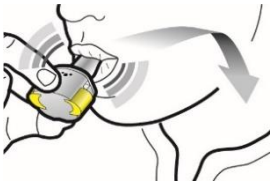
Passo 1b:
Abra o inalador



Passo 2a:
Perfure a cápsula uma vez
Segure o inalador verticalmente.
Perfure a cápsula pressionando firmemente ambos os botões laterais ao mesmo tempo.
Deve ouvir um barulho quando a cápsula for perfurada. Perfure a cápsula apenas uma vez.

Passo 2b:
Solte os botões laterais

Passo 3a:
Expire totalmente
Não sopre para o inalador.



Passo 3b:
Inale profundamente o medicamento
Segure o inalador conforme a figura.
Coloque o aplicador bucal na boca e feche os lábios firmemente à volta do aplicador bucal.
Não pressione os botões laterais.

Verifique se a cápsula está vazia
Abra o inalador para verificar se ainda existe algum pó na cápsula.

- Se ainda existir pó na cápsula: Feche o inalador.
- Repita os passos 3a a 3c.

Pó remanescente

Vazia

Passo 1c:
Remova a cápsula
Separe um dos blisters da tira.
Retire a película protetora do blister e retire a cápsula.
Não pressione a cápsula através da película de alumínio.
Não engula a cápsula.

Inspire rapidamente e o mais profundamente que conseguir.
Durante a inalação vai ouvir um zumbido.
Poderá sentir o sabor do medicamento enquanto inspira.

Passo 3c:
Sustenha a respiração
Sustenha a respiração durante pelo menos 5 segundos.

Retire a cápsula vazia
Coloque a cápsula vazia no seu lixo doméstico.
Feche o inalador e reponha a tampa.

Passo 1d:
Insira a cápsula
Nunca coloque a cápsula diretamente no aplicador bucal.

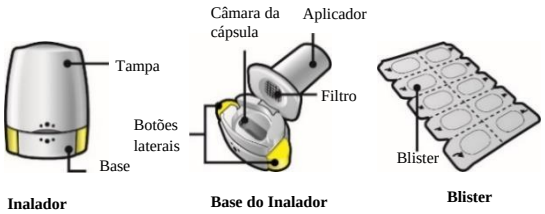
Passo 1e:
Feche o inalador

Informação Importante

- As cápsulas Ultibro Breezhaler devem ser sempre conservadas no blister e apenas devem ser retiradas imediatamente antes da utilização.
- Não pressione a cápsula através da película de alumínio para a retirar do blister.
- Não engula a cápsula.
- Não utilize Ultibro Breezhaler cápsulas com qualquer outro inalador.
- Não utilize Ultibro Breezhaler inalador para tomar qualquer outro medicamento em cápsula.
- Nunca coloque a cápsula na sua boca ou no aplicador bucal do inalador.
- Não pressione os botões laterais mais do que uma vez.
- Não sopre para o inalador do bocal.
- Não pressione os botões laterais enquanto inala através do aplicador bucal.
- Não manuseie as cápsulas com as mãos molhadas.
- Nunca limpe o seu inalador com água.

A sua embalagem de Ultibro Breezhaler Inalador contém:

- Um inalador de Ultibro Breezhaler
- Um ou mais blisters, cada um contendo 6 ou 10 cápsulas de Ultibro Breezhaler para serem usadas com o inalador



Perguntas Frequentes

Porque é que o inalador não fez um barulho quando inalei?
A cápsula pode estar presa na câmara da cápsula. Se tal acontecer, solte cuidadosamente a cápsula batendo na base do inalador. Inale novamente o medicamento, repetindo os passos 3a a 3c.

O que devo fazer se existir pó remanescente dentro da cápsula?
Não tomou a quantidade suficiente do seu medicamento. Feche o inalador e repita os passos 3a a 3c.

Eu tossi após a inalação – isso importa?
Tal pode acontecer. Desde que a cápsula esteja vazia, você recebeu quantidade suficiente do seu medicamento.

Senti bocados pequenos da cápsula na minha língua – isso importa?
Tal pode acontecer. Não é prejudicial. A probabilidade da cápsula se partir em pequenos bocados aumenta se a cápsula for perfurada mais do que uma vez.

Limpar o inalador
Limpe o aplicador bucal por dentro e por fora com um pano limpo, seco e sem pelos para remover qualquer resíduo de pó. Mantenha o inalador seco. Nunca limpe o seu inalador com água.

Eliminação do inalador após uso
Cada inalador deve ser eliminado após todas as cápsulas terem sido utilizadas. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os inaladores que já não necessita.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/862/001-008

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2013
Data da última renovação: 22 de maio de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ultibro Breezhaler 85 microgramas/43 microgramas pó para inalação, cápsulas
indacaterol/glicopirrónio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 110 microgramas de indacaterol e 50 microgramas de glicopirrónio. A quantidade de indacaterol e glicopirrónio inalada é de 85 microgramas (equivalente a 110 microgramas de maleato de indacaterol) e 43 microgramas (equivalente a 54 microgramas de brometo de glicopirrónio), respetivamente.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: lactose e estearato de magnésio.
Para mais informações ver folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação, cápsula

6 x 1 cápsulas + 1 inalador
10 x 1 cápsulas + 1 inalador
12 x 1 cápsulas + 1 inalador
30 x 1 cápsulas + 1 inalador
90 x 1 cápsulas + 1 inalador

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização com o inalador contido na embalagem.
Não engolir as cápsulas.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via inalatória
Tratamento para 90 dias [90 x 1 cápsulas + 1 inalador apenas].

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
O inalador de cada embalagem deve ser eliminado após todas as cápsulas daquela embalagem terem sido utilizadas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Conservar as cápsulas no blister de origem para proteger da humidade e não retire até imediatamente antes da utilização.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/862/001	6 cápsulas + 1 inalador
EU/1/13/862/007	10 cápsulas + 1 inalador
EU/1/13/862/002	12 cápsulas + 1 inalador
EU/1/13/862/003	30 cápsulas + 1 inalador
EU/1/13/862/004	90 cápsulas + 1 inalador

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ultibro Breezhaler

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ultibro Breezhaler 85 microgramas/43 microgramas pó para inalação, cápsulas
indacaterol/glicopirrónio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 110 microgramas de indacaterol e 50 microgramas de glicopirrónio. A quantidade de indacaterol e de glicopirrónio inalada é de 85 microgramas (equivalente a 110 microgramas de maleato de indacaterol) e 43 microgramas (equivalente a 54 microgramas de brometo de glicopirrónio), respetivamente.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: lactose e estearato de magnésio.
Para mais informações ver folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação, cápsula

Embalagem múltipla: 96 (4 embalagens de 24 x 1) cápsulas + 4 inaladores.
Embalagem múltipla: 150 (15 embalagens de 10 x 1) cápsulas + 15 inaladores.
Embalagem múltipla: 150 (25 embalagens de 6 x 1) cápsulas + 25 inaladores.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização com o inalador contido na embalagem.
Não engolir as cápsulas.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via inalatória.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
O inalador de cada embalagem deve ser eliminado após todas as cápsulas daquela embalagem terem sido utilizadas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Conservar as cápsulas no blister de origem para proteger da humidade e não retire até imediatamente antes da utilização.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/862/005	Embalagem múltipla contendo 4 embalagens (24 cápsulas + 1 inalador)
EU/1/13/862/008	Embalagem múltipla contendo 15 embalagens (10 cápsulas + 1 inalador)
EU/1/13/862/006	Embalagem múltipla contendo 25 embalagens (6 cápsulas + 1 inalador)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ultibro Breezhaler

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ultibro Breezhaler 85 microgramas/43 microgramas pó para inalação, cápsulas
indacaterol/glicopirrónio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 110 microgramas de indacaterol e 50 microgramas de glicopirrónio. A quantidade de indacaterol e glicopirrónio inalado é de 85 microgramas (equivalente a 110 microgramas de maleato de indacaterol) e 43 microgramas (equivalente a 54 microgramas de brometo de glicopirrónio), respetivamente.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: lactose e estearato de magnésio.
Para mais informações ver folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação, cápsula

24 x 1 cápsulas + 1 inalador. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.
10 x 1 cápsulas + 1 inalador. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.
6 x 1 cápsulas + 1 inalador. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização com o inalador contido na embalagem.
Não engolir as cápsulas.
Consulte o folheto informativo antes de utilizar.
Via inalatória

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
O inalador de cada embalagem deve ser eliminado após todas as cápsulas daquela embalagem terem sido utilizadas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Conservar as cápsulas no blister de origem para proteger da humidade e não retire até imediatamente antes da utilização.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/862/005	Embalagem múltipla contendo 4 embalagens (24 cápsulas + 1 inalador)
EU/1/13/862/008	Embalagem múltipla contendo 15 embalagens (10 cápsulas + 1 inalador)
EU/1/13/862/006	Embalagem múltipla contendo 25 embalagens (6 cápsulas + 1 inalador)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ultibro Breezhaler

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

INTERIOR DA TAMPA DA CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM UNITÁRIA E DA EMBALAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA

1. OUTRAS

1	Insira
2	Perfure e solte
3	Inale profundamente
Verificação	Verifique se a cápsula está vazia

Ler o folheto informativo antes de utilizar.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ultibro Breezhaler 85 mcg/43 mcg pó para inalação
indacaterol/glicopirrónio

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Apenas para inalação

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ultibro Breezhaler 85 microgramas/43 microgramas pó para inalação, cápsulas
indacaterol/glicopirrónio

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ultibro Breezhaler e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ultibro Breezhaler
3. Como utilizar Ultibro Breezhaler
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ultibro Breezhaler
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
Instruções para utilização do inalador Ultibro Breezhaler

1. O que é Ultibro Breezhaler e para que é utilizado

O que é Ultibro Breezhaler
Este medicamento contém duas substâncias ativas chamadas indacaterol e glicopirrónio. Estas pertencem a um grupo de medicamentos chamados broncodilatadores.

Para que é utilizado Ultibro Breezhaler
Este medicamento é utilizado para tornar a respiração mais fácil para doentes adultos com dificuldades respiratórias devido a uma doença pulmonar chamada doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Na DPOC, os músculos envolventes das vias aéreas contraem. Isto dificulta a respiração. Este medicamento bloqueia a contração destes músculos nos pulmões, facilitando a entrada e saída de ar dos pulmões.

Se utilizar este medicamento uma vez por dia, este irá ajudar a reduzir os efeitos da DPOC no seu dia a dia.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ultibro Breezhaler

Não utilize Ultibro Breezhaler
- se tem alergia ao indacaterol ou glicopirrónio ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Ultibro Breezhaler, se alguma das seguintes situações se aplicar a si:
- se tem asma – este medicamento não deve ser utilizado para o tratamento da asma.
- se tem problemas de coração.
- se tem convulsões ou ataques.
- se tem problemas da glândula tiroide (tirotoxicose).
- se tem diabetes.
- se está a usar qualquer outro medicamento para a sua doença pulmonar que contenha substâncias ativas semelhantes (mesma classe) às que se encontram em Ultibro Breezhaler (ver secção "Outros medicamentos e Ultibro Breezhaler").
- se tem problemas nos rins.
- se tem problemas graves no fígado.
- se tem um problema dos olhos chamado glaucoma de ângulo estreito.
- se tem dificuldades em urinar.

Se alguma destas situações acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar este medicamento.

Durante o tratamento com Ultibro Breezhaler
- **Pare de utilizar este medicamento e procure ajuda médica imediatamente** se sentir algum dos seguintes sintomas:
  - se sentir dor ou desconforto nos olhos, visão temporariamente turva, halos visuais (auréolas luminosas no campo de visão) ou imagens coloridas em associação com olhos vermelhos. Estes podem ser sinais de uma crise aguda de glaucoma de ângulo estreito.
  - dificuldade em respirar ou engolir, inchaço da língua, lábios ou face, erupção na pele, prurido e urticária (sinais de reação alérgica).
  - aperto no peito, tosse, pieira ou falta de ar imediatamente após utilizar este medicamento – estes podem ser sinais de um problema chamado broncospasmo paradoxal.
- **Informe o seu médico imediatamente** se os seus sintomas de DPOC como dificuldade em respirar, sibilos ou tosse não melhorarem ou se se agravarem.

Ultibro Breezhaler é usado como tratamento continuado para a sua DPOC. Não utilize este medicamento para tratar um ataque súbito de falta de ar ou pieira.

Crianças e adolescentes
Este medicamento não deve ser dado a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade. Isso ocorre porque não foi estudado nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Ultibro Breezhaler
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.
Em particular, por favor informe o seu médico se está a tomar:
- quaisquer medicamentos que possam ser semelhantes a Ultibro Breezhaler (que contenham substâncias ativas semelhantes).
- medicamentos chamados beta-bloqueantes que podem ser usados para a tensão arterial elevada ou outros problemas de coração (como o propranolol), ou para um problema nos olhos chamado glaucoma (como o timolol).
- medicamentos que diminuem a quantidade de potássio no sangue. Estes incluem:
  - corticosteroides (como a prednisolona),
  - diuréticos usados para a tensão arterial elevada (como a hidroclorotiazida),
  - medicamentos para problemas respiratórios (como a teofilina).

Gravidez e amamentação
Não existem dados sobre a utilização deste medicamento em mulheres grávidas e não se sabe se a substância ativa deste medicamento passa para o leite materno humano. Indacaterol, uma das substâncias ativas de Ultibro Breezhaler, pode impedir o trabalho de parto devido ao seu efeito sobre o útero.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Não deve utilizar Ultibro Breezhaler a não ser que o seu médico lhe diga para tal.

Condução de veículos e utilização de máquinas
É improvável que este medicamento vá afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, este medicamento pode causar tonturas (ver secção 4). Se se sentir tonto enquanto toma este medicamento não deve conduzir ou utilizar máquinas.

Ultibro Breezhaler contém lactose
Este medicamento contém lactose (23,5 mg por cápsula). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

3. Como utilizar Ultibro Breezhaler

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que quantidade de Ultibro Breezhaler utilizar
A dose habitual é a inalação do conteúdo de uma cápsula por dia.
Precisará apenas de inalar o medicamento uma vez por dia porque o efeito deste medicamento dura 24 horas. Não utilize uma quantidade superior à que o seu médico lhe recomendar.

Idosos (75 anos de idade ou mais)
Pode utilizar este medicamento se tiver 75 anos de idade ou mais, na mesma dose que para os outros adultos.

Quando utilizar Ultibro Breezhaler
Utilize este medicamento à mesma hora em cada dia. Isto irá ajudá-lo a lembrar-se de tomar o medicamento.
Pode inalar Ultibro Breezhaler em qualquer altura, antes ou após alimentos ou bebidas.

Como inalar Ultibro Breezhaler
- Ultibro Breezhaler é para utilização por inalação.
- Nesta embalagem encontrará um inalador e cápsulas (em blisters) que contêm o medicamento na forma de pó para inalação. Utilize apenas as cápsulas com o inalador fornecido na embalagem (inalador Ultibro Breezhaler). As cápsulas devem manter-se no blister até que necessite de as utilizar.
- Destaque a parte de trás do blister para o abrir - não pressione a cápsula através da película de alumínio.
- Quando iniciar uma nova embalagem, utilize o novo inalador Ultibro Breezhaler fornecido na embalagem.
- Elimine o inalador de cada embalagem após todas as cápsulas daquela embalagem terem sido utilizadas.
- Não engula as cápsulas.
- Por favor leia as instruções no final deste folheto para mais informações sobre como utilizar o inalador.

Se utilizar mais Ultibro Breezhaler do que deveria
Se tiver inalado demasiado deste medicamento ou se outra pessoa utilizar acidentalmente as suas cápsulas, informe o seu médico imediatamente ou dirija-se à urgência hospitalar mais próxima. Mostre a embalagem de Ultibro Breezhaler. Podem ser necessários cuidados médicos. Pode notar que o seu coração bate mais rapidamente do que o habitual, ou pode ter dor de cabeça, sentir-se sonolento, sentir náuseas ou ter que vomitar, ou pode notar distúrbios visuais, sentir-se obstipado ou com dificuldade em urinar.

Caso se tenha esquecido de utilizar Ultibro Breezhaler
Se se esquecer de inalar uma dose à hora habitual, inale uma logo que possível nesse dia. Depois, inale a próxima dose como habitualmente no dia seguinte. Não inale duas doses no mesmo dia.

Durante quanto tempo deve continuar o seu tratamento com Ultibro Breezhaler
- Continue a utilizar Ultibro Breezhaler durante o tempo que o seu médico lhe disser.
- A DPOC é uma doença de longa duração e deve utilizar Ultibro Breezhaler **diariamente** e não apenas quando tem problemas respiratórios ou outros sintomas de DPOC.

Se tiver questões sobre durante quanto tempo continuar o seu tratamento com este medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- dificuldade em respirar ou engolir, inchaço da língua, lábios ou face, urticária, erupção na pele – estes podem ser sinais de uma reação alérgica.
- sentir cansaço ou muita sede, ter aumento de apetite sem ganho de peso e urinar mais do que o habitual – estes podem ser sinais de níveis elevados de açúcar no sangue (hiperglicemia).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)
- dor forte no peito com aumento da transpiração – pode ser um problema cardíaco grave (doença cardíaca isquémica).
- inchaço, principalmente da língua, lábios, face ou garganta (possíveis sinais de angioedema).
- dificuldade em respirar com pieira ou tosse.
- dor ou desconforto nos olhos, visão temporariamente turva, halos visuais ou imagens coloridas associadas a olhos vermelhos – estes podem ser sinais de glaucoma.
- batimento cardíaco irregular.

Se tiver algum destes efeitos indesejáveis graves, **procure ajuda médica imediatamente.**

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- nariz entupido, espirros, tosse, dor de cabeça com ou sem febre – estes podem ser sinais de uma infeção no trato respiratório superior.

Frequentes

- associação de dor de garganta e corrimento nasal – estes podem ser sinais de nasofaringite.
- micção frequente e dolorosa – estes podem ser sinais de uma infeção no trato urinário chamada cistite.
- sensação de pressão ou dor na face e testa – estes podem ser sinais de inflamação dos seios nasais designada de sinusite.
- nariz entupido.
- tonturas.
- dor de cabeça.
- tosse.
- dor de garganta.
- mal-estar do estômago, indigestão.
- cáries dentárias.
- dificuldade e dor ao urinar – estes podem ser sinais de uma obstrução na bexiga ou retenção urinária.
- febre.
- dor no peito.

Pouco frequentes

- dificuldade em dormir.
- batimento cardíaco rápido.
- palpitações – sinais de batimento cardíaco anormal.
- alterações da voz (rouquidão).
- hemorragia nasal.
- diarreia ou dor de estômago.
- boca seca.
- comichão ou erupção na pele.
- dor que afeta os músculos, ligamentos, tendões, articulações e ossos.
- espasmo muscular.
- dor muscular, dores ou sensibilidade.
- dor nos braços ou pernas.
- inchaço das mãos, tornozelos e pés.
- cansaço.

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- sensação de formigueiro ou adormecimento.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ultibro Breezhaler

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar as cápsulas no blister de origem para proteger da humidade e não retirar até imediatamente antes da utilização.

O inalador de cada embalagem deve ser eliminado após todas as cápsulas daquela embalagem terem sido utilizadas.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou mostra sinais de ter sido manipulada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ultibro Breezhaler

- As substâncias ativas são indacaterol (sob a forma de maleato) e brometo de glicopirrónio. Cada cápsula contém 143 microgramas de maleato de indacaterol equivalente a 110 microgramas de indacaterol e 63 microgramas de brometo de glicopirrónio equivalente a 50 microgramas de glicopirrónio. A dose libertada (a dose que sai do aplicador bucal do inalador) é equivalente a 85 microgramas de indacaterol (equivalente a 110 microgramas de maleato de indacaterol) e 43 microgramas de glicopirrónio (equivalente a 54 microgramas de brometo de glicopirrónio).
- Os outros componentes do pó para inalação são lactose mono-hidratada e estearato de magnésio (ver secção 2 sob “Ultibro Breezhaler contém lactose).

Qual o aspeto de Ultibro Breezhaler e conteúdo da embalagem

Ultibro Breezhaler 85 microgramas/43 microgramas pó para inalação, as cápsulas são transparentes e amarelas e contêm um pó branco a quase branco. Elas têm o código do produto "IGP110.50" impresso a azul sob duas barras azuis no corpo e o logótipo da empresa (⏻) impresso em preto na tampa.

Nesta embalagem encontrará um dispositivo denominado inalador, juntamente com cápsulas em blisters. Cada blister contém 6 ou 10 cápsulas.

Estão disponíveis as seguintes embalagens:
Embalagem única contendo 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 ou 90x1 cápsulas e 1 inalador.

Embalagens múltiplas contendo 96 cápsulas (4 embalagens de 24x1) e 4 inaladores.
Embalagens múltiplas contendo 150 cápsulas (15 embalagens de 10x1) e 15 inaladores.
Embalagens múltiplas contendo 150 cápsulas (25 embalagens de 6x1) e 25 inaladores.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Fabricante
Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

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

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

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

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

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

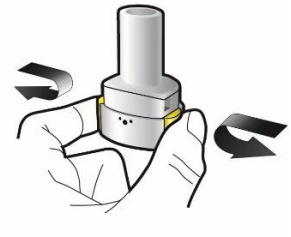
Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Este folheto foi revisto pela última vez em

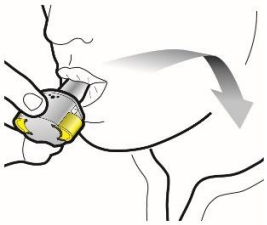
Outras fontes de informação
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu

Por favor ler na íntegra as **Instruções para utilização** antes de utilizar o Ultibro Breezhaler.

Insira



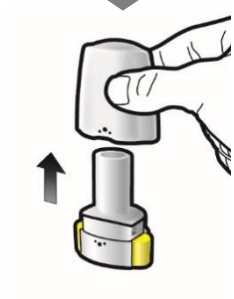
Perfure e solte



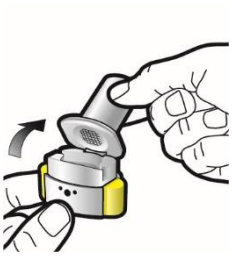
Inale profundamente

Verifique se a cápsula está vazia

1

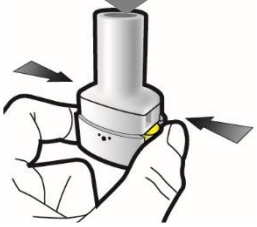


Passo 1a:
Retire a tampa



Passo 1b:
Abra o inalador

2

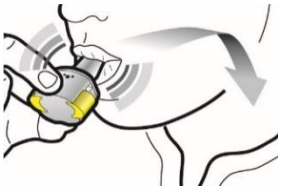


Passo 2a:
Perfure a cápsula uma vez
Segure o inalador verticalmente.
Perfure a cápsula pressionando firmemente ambos os botões laterais ao mesmo tempo.
Deve ouvir um barulho quando a cápsula for perfurada. Perfure a cápsula apenas uma vez.

Passo 2b:
Solte os botões laterais

3

Passo 3a:
Expire totalmente
Não sopre para o inalador.



Passo 3b:
Inale profundamente o medicamento
Segure o inalador conforme a figura.
Coloque o aplicador bucal na boca e feche os lábios firmemente à volta do aplicador bucal.
Não pressione os botões laterais.

Verificar

Verifique se a cápsula está vazia
Abra o inalador para verificar se ainda existe algum pó na cápsula.

Se ainda existir pó na cápsula:
- Feche o inalador.
- Repita os passos 3a a 3c.

Pó remanescente

Vazia

Passo 1c:
Remova a cápsula
Separe um dos blisters da tira.
Retire a película protetora do blister e retire a cápsula.
Não pressione a cápsula através da película de alumínio.
Não engula a cápsula.

Inspire rapidamente e o mais profundamente que conseguir.
Durante a inalação vai ouvir um zumbido.
Poderá sentir o sabor do medicamento enquanto inspira.

Passo 3c:
Sustenha a respiração
Sustenha a respiração durante pelo menos 5 segundos.

Retire a cápsula vazia
Coloque a cápsula vazia no seu lixo doméstico.
Feche o inalador e reponha a tampa.

Passo 1d:
Insira a cápsula
Nunca coloque a cápsula diretamente no aplicador bucal.

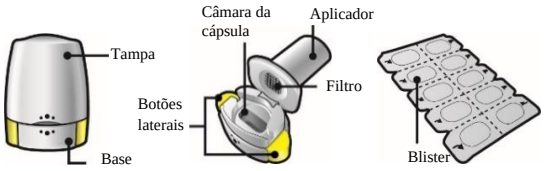
Passo 1e:
Feche o inalador

Informação Importante

- As cápsulas Ultibro Breezhaler devem ser sempre conservadas no blister e apenas devem ser retiradas imediatamente antes da utilização.
- Não pressione a cápsula através da película de alumínio para a retirar do blister.
- Não engula a cápsula.
- Não utilize Ultibro Breezhaler cápsulas com qualquer outro inalador.
- Não utilize Ultibro Breezhaler inalador para tomar qualquer outro medicamento em cápsula.
- Nunca coloque a cápsula na sua boca ou no aplicador bucal do inalador.
- Não pressione os botões laterais mais do que uma vez.
- Não sopre para o inalador do bocal.
- Não pressione os botões laterais enquanto inala através do aplicador bucal.
- Não manuseie as cápsulas com as mãos molhadas.
- Nunca limpe o seu inalador com água.

A sua embalagem de Ultibro Breezhaler Inalador contém:

- Um inalador de Ultibro Breezhaler
- Um ou mais blisters, cada um contendo 6 ou 10 cápsulas de Ultibro Breezhaler para serem usadas com o inalador



Inalador **Base do Inalador** **Blister**

Perguntas Frequentes

Porque é que o inalador não fez um barulho quando inalei?
A cápsula pode estar presa na câmara da cápsula. Se tal acontecer, solte cuidadosamente a cápsula batendo na base do inalador. Inale novamente o medicamento, repetindo os passos 3a a 3c.

O que devo fazer se existir pó remanescente dentro da cápsula?
Não tomou a quantidade suficiente do seu medicamento. Feche o inalador e repita os passos 3a a 3c.

Eu tossi após a inalação – isso importa?
Tal pode acontecer. Desde que a cápsula esteja vazia, você recebeu quantidade suficiente do seu medicamento.

Senti bocados pequenos da cápsula na minha língua – isso importa?
Tal pode acontecer. Não é prejudicial. A probabilidade da cápsula se partir em pequenos bocados aumenta se a cápsula for perfurada mais do que uma vez.

Limpar o inalador
Limpe o aplicador bucal por dentro e por fora com um pano limpo, seco e sem pelos para remover qualquer resíduo de pó. Mantenha o inalador seco. Nunca limpe o seu inalador com água.

Eliminação do inalador após uso
Cada inalador deve ser eliminado após todas as cápsulas terem sido utilizadas. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os inaladores que já não necessita.