

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ultibro Breezhaler 85 микрограма/43 микрограма прах за инхалация, твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 143 µg индакатерол малеат (indacaterol maleate), което съответства на 110 µg индакатерол и 63 µg гликопирониев бромид (glycopyrronium bromide), което съответства на 50 µg гликопирониум.

Всяка доставена доза (дозата, която се отделя от крайника на инхалатора) съдържа 110 µg индакатерол малеат, което съответства на 85 µg индакатерол и 54 µg гликопирониев бромид, което съответства на 43 µg гликопирониум.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка капсула съдържа 23,5 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация, твърда капсула

Капсули с прозрачно жълто капаче и безцветно прозрачно тяло, съдържащи бял до почти бял прах, с код на продукта "IGP1 10.50", отпечатан в синьо под две сини черти върху тялото и логото на компанията (U), отпечатано в черно върху капачето.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ultibro Breezhaler е показан като поддържащо бронходилататорно лечение за облекчаване на симптомите при възрастни пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната доза е инхалиране на съдържанието на една капсула веднъж дневно, като се използва инхалатора Ultibro Breezhaler.

Препоръчва се Ultibro Breezhaler да се прилага по едно и също време всеки ден. Ако се пропусне една доза, тя трябва да се приеме колкото се може по-скоро същия ден. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не приемат повече от една доза дневно.

Специални популации

Популация в старческа възраст

Ultibro Breezhaler може да се използва в препоръчителната доза при пациенти в старческа възраст (на възраст 75 години и повече).

Бъбречно увреждане

Ultibro Breezhaler може да се използва при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане в препоръчителната доза. При пациенти с тежко бъбречно увреждане или пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, нуждаещи се от диализа, трябва да се използва само ако очакваната полза превишава потенциалния риск (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Ultibro Breezhaler може да се прилага в препоръчителната доза при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. Няма налични данни за употребата на Ultibro Breezhaler при пациенти с тежко чернодробно увреждане, поради тази причина е необходимо повишено внимание при такива пациенти (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Ultibro Breezhaler в педиатричната популация (под 18 години) за показанието ХОББ. Безопасността и ефикасността на Ultibro Breezhaler при деца не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Само за инхалаторно приложение. Капсулите не трябва да се поглъщат.

Капсулите трябва да се прилагат само с помощта на инхалатора Ultibro Breezhaler (вж. точка 6.6).

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, как правилно да прилагат лекарството. Пациентите, при които не се наблюдава подобрене на дишането, трябва да бъдат попитани, дали не гълтат лекарството вместо да го инхалират.

За указания относно употребата на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ultibro Breezhaler не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, съдържащи други дългодействащи бета-адренергични агонисти или дългодействащи мускаринови антагонисти, представители на фармакотерапевтичните групи към които принадлежат съставките на Ultibro Breezhaler (вж. точка 4.5).

Астма

Ultibro Breezhaler не трябва да се прилага за лечение на астма, поради липсата на данни за употреба при такова показание.

Дългодействащите бета₂-адренергични агонисти могат да повишат риска от поява на случаи на сериозни нежелани събития, свързани с астма, както и на случаи на смърт, свързани с астма, когато се използват за лечение на астма.

Не се прилага при остри епизоди

Ultibro Breezhaler не е показан за лечение на остри епизоди на бронхоспазъм.

Свърхчувствителност, свързана с приложението на индакатерол

Съобщава се за реакции на свърхчувствителност от бърз тип, след прилагане индакатерол, една от съставките на Ultibro Breezhaler. Ако се появят признаци, предполагащи алергични реакции (по-специално затруднено дишане или преглъщане, подуване на езика, устните и лицето, уртикария, кожен обрив) лечението трябва веднага да се прекрати и да се започне алтернативно лечение.

Парадоксален бронхоспазъм

В клиничните проучвания със Ultibro Breezhaler не са наблюдавани случаи на парадоксален бронхоспазъм. Въпреки това, при други инхалаторни терапии се наблюдава парадоксален бронхоспазъм, който може да бъде животозастрашаващ. Ако възникне парадоксален бронхоспазъм, лечението трябва да се спре незабавно и да се премине към алтернативно лечение.

Антихолинергични ефекти, свързани с приложението на гликопирониум

Закритоъгълна глаукома

Липсват данни относно приложението при пациенти със закритоъгълна глаукома, поради тази причина Ultibro Breezhaler трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти.

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на остра закритоъгълна глаукома и за необходимостта да спрат употребата на Ultibro Breezhaler, ако се появи някой от тези признаци или симптоми

Ретенция на урина

Липсват данни относно приложението при пациенти с ретенция на урина, поради тази причина Ultibro Breezhaler трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти.

Пациенти с тежко бъбречно увреждане

Наблюдава се умерено повишаване на общата системна експозиция (AUC_{last}) на гликопирониум до 1,4 пъти при индивиди с леко до умерено бъбречно увреждане и до 2,2 пъти при индивиди с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност. При пациентите с тежко бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация под $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), включително при такива с терминална бъбречна недостатъчност, нуждаещи се от диализа, Ultibro Breezhaler трябва да се прилага само ако очакваната полза превишава потенциалния риск (вж. точка 5.2). Тези пациенти трябва да бъдат внимателно проследени за поява на потенциални нежелани реакции.

Сърдечно-съдови ефекти

Ultibro Breezhaler трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със сърдечно-съдови нарушения (коронарна болест на сърцето, остър миокарден инфаркт, сърдечни аритмии, хипертония).

Бета₂-адренергичните агонисти могат да предизвикат клинично значимо повлияване на сърдечно-съдовата система при някои пациенти, отчетено чрез повишаване на пулсовата честота, артериалното налягане и/или появата на симптоми. При поява на подобни ефекти, може да е необходимо прекратяване на лечението с този лекарствен продукт. В допълнение се съобщава, че бета-адренергичните агонисти предизвикват промени в електрокардиограмата (ЕКГ) като изглаждане на Т вълната, удължаване на QT интервала и депресия на ST сегмента, въпреки че клиничното значение на тези промени не е установено. Поради тази причина дългодействащите бета₂-адренергични агонисти трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с установено или подозирано удължаване на QT интервала или лекувани с лекарствени продукти, повлияващи QT интервала.

Пациентите с нестабилна исхемична болест на сърцето, левостранна сърдечна недостатъчност, анамнеза за миокарден инфаркт, аритмия (с изключение на хронично стабилно предсърдно мъждене), анамнеза за синдром на удължен QT интервал или чийто QTc (метод на Fridericia) е удължен (>450 ms) са изключени от клиничните изпитвания и поради тази причина няма опит в тези пациентски групи. Ultibro Breezhaler трябва да се използва с повишено внимание в тези пациентски групи.

Хипокалиемия

Бета₂-адренергичните агонисти могат да предизвикат значима хипокалиемия при някои пациенти, което потенциално може да предизвика нежелани ефекти върху сърдечно-съдовата система. Понижаването на серумния калий обикновено е преходно и не изисква прием на калиеви добавки. При пациенти с тежка ХОББ развитието на хипокалиемия може да се потенцира от хипоксията и съпътстващата терапия, което може да повиши склонността към сърдечни аритмии (вж. точка 4.5).

В хода на клиничните проучвания не са наблюдавани клинично значими ефекти на хипокалиемията, при прилагане на Ultibro Breezhaler в препоръчителните терапевтични дози (вж. точка 5.1).

Хипергликемия

Инхалирането на високи дози бета₂-адренергични агонисти може да предизвика повишаване на нивата на плазмената глюкоза. При започване на лечение с Ultibro Breezhaler плазмените глюкозни нива трябва да бъдат внимателно проследявани при пациенти с диабет.

По време на клиничните проучвания, повечето пациенти на Ultibro Breezhaler са имали клинично значими промени в нивата на кръвната захар (4,1%), при приложение на препоръчителните дози, спрямо плацебо (2,3%). Ultibro Breezhaler не е проучван при пациенти с недобре контролиран захарен диабет.

Общи нарушения

Ultibro Breezhaler трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с конвулсивни нарушения или тиреотоксикоза или при пациенти, които са необичайно чувствителни към бета₂-адренергични агонисти.

Помощни вещества

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на перорално инхалираните индакатерол и гликопирониум, при стационарно състояние на двете съставки, не води до взаимно повлияване на фармакокинетиката им.

Не са провеждани конкретни проучвания за взаимодействия с Ultibro Breezhaler. Информацията за потенциалните взаимодействия е базирана на потенциалните взаимодействия на двете отделни съставки.

Не се препоръчва едновременно приложение

Бета-адренергични блокери

Бета-адренергичните блокери могат да отслабят или антагонизират ефектите на бета₂-адренергичните агонисти. Поради тази причина Ultibro Breezhaler не трябва да се прилага едновременно с бета-адренергични блокери (включително очни капки), освен ако няма основателна причина за употребата им. При необходимост трябва да се предпочитат кардиоселективни бета-адренергични блокери, въпреки че и те трябва да се прилагат с повишено внимание.

Антихолинергични лекарства

Едновременното приложение на Ultibro Breezhaler с други антихолинергични средства не е проучвано и поради тази причина не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Симпатикомиметици

Едновременното приложение с други симпатикомиметици (самостоятелно или като част от комбинирана терапия) може да потенцира нежеланите събития от индакатерол (вж. точка 4.4).

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение

Хипокалиемия

Съвместното лечение с метилксантинови производни, кортикостероиди или калий-губещи диуретици може да потенцира възможните хипокалиемични ефекти на бета₂-адренергичните агонисти, поради което използването им трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Да се обърне внимание при едновременно приложение

Метаболитни взаимодействия и взаимодействия, свързани с транспортерните молекули
Инхибирането на ключовите участници в клирънса на индакатерол CYP3A4 и P-гликопротеин (P-gp) повишава системната експозиция на индакатерол почти два пъти. Степента на увеличение на системната експозиция не е свързана с някакви тревоги относно безопасността на лекарството, като се имат предвид данните от прилагането на индакатерол в хода на едногодишно проучване в дози до два пъти максималната препоръчвана терапевтична доза на индакатерол.

Симетидин или други инхибитори на транспорта на органичните катиони

В клинично проучване при здрави доброволци, циметидин, инхибитор на транспорта на органичните катиони, които допринасят за бъбречната екскреция на гликопирониум, повишава общата експозиция (AUC) на гликопирониум с 22% и намалява бъбречния клирънс с 23%. Въз основа на величината на тези промени не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия при едновременното приложение на гликопирониум с циметидин или други инхибитори на транспорта на органичните катиони.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма налични данни за употребата на Ultibro Breezhaler при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, по отношение на репродуктивната токсичност при клинично значима експозиция (вж. точка 5.3).

Индакатерол може да затрудни раждането поради релаксиращия ефект върху гладката мускулатура на матката. Поради тази причина Ultibro Breezhaler трябва да се използва по време на бременност само ако очакваната полза за пациента оправдават потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е установено дали индакатерол, гликопирониум и техните метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакокинетични/токсикологични данни показват екскреция на индакатерол, гликопирониум и техните метаболити в млякото на плъхове в период на лактация. Употребата на Ultibro Breezhaler от кърмещи жени трябва да се има предвид само ако очакваната полза за жената е по-голяма от вероятния риск за кърмачето (вж. точка 5.3).

Фертилитет

Репродуктивните проучвания и другите данни при животни не показват никакви проблеми във връзка с фертилитета, както при мъжките, така и при женските.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Този лекарствен продукт не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Появата на замаяност, обаче, може да окаже влияние върху способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8)

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Представянето на профила на безопасност е въз основа на опита с Ultibro Breezhaler и отделните съставки.

Обобщение на профила на безопасност

Опитът относно безопасността на Ultibro Breezhaler е събран при експозиция до 15 месеца на препоръчителните терапевтични дози.

Ultibro Breezhaler проявява нежелани реакции, които са подобни на нежеланите реакции на отделните му съставки. Тъй като съдържа индакатерол и гликопирониум, вида и тежестта на нежеланите реакции, свързани с всяка от тези съставки могат да се очакват и в комбинацията.

Профилът на безопасност се характеризира с типични антихолинергични и бета-адренергични симптоми, свързани с отделните съставки на комбинацията. Другите най-често съобщавани реакции, свързани с употребата на продукта (съобщени при поне 3% от пациентите на Ultibro Breezhaler с честота по-висока, отколкото при плацебо) са кашлица и орофарингеална болка (включително възпаление на гърлото).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени през първите шест месеца на две сборни основни фаза III проучвания с продължителност 6 и 12 месеца (основна 6-месечна база данни за безопасност) са изброени съгласно MedDRA по системно-органични класове. В рамките на всеки системно-органичен клас нежеланите реакции са подредени по честота, като най-честите нежелани реакции са първи. При всяко групиране по честота нежелани реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Освен това съответната категория по честота за всяка нежелана реакция се базира на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени в основната 6-месечна база данни за безопасност

Нежелани реакции	Честота
Инфекции и инфестации	
Инфекция на горни дихателни пътища ²	Много чести
Назофарингит ²	Чести
Инфекция на пикочните пътища ²	Чести
Синузит ²	Чести
Ринит ²	Чести
Нарушения на имунната система	
Свръхчувствителност ²	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	
Захарен диабет и хипергликемия ²	Нечести

Психични нарушения	
Безсъние ²	Нечести
Нарушения на нервната система	
Замаяност ²	Чести
Главоболие ²	Чести
Парестезии ²	Нечести
Нарушения на очите	
Глаукома ¹	Нечести
Сърдечни нарушения	
Ишемична болест на сърцето ²	Нечести
Предсърдно мъждене ²	Нечести
Тахикардия ²	Нечести
Сърцебиене ²	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Кашлица ²	Чести
Орофарингеална болка, включително възпалено гърло	Чести
Парадоксален бронхоспазм ³	Нечести
Епистаксис ²	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	
Диспепсия ²	Чести
Зъбен кариес ²	Чести
Гастроентерит ³	Чести
Сухота в устата ²	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Сърбеж/обрив ²	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Мускулно-скелетна болка ²	Чести
Мускулни спазми ²	Нечести
Миалгия ²	Нечести
Болка в крайниците ³	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Обструкция на пикочния мехур и ретенция на урина ²	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Пирексия ¹	Чести
Гръдна болка ²	Чести
Периферни отоци ²	Нечести
Умора ²	Нечести

¹ Нежелана реакция, наблюдавана при Ultibro Breezhaler, но не и при отделните съставки.

² Нежелана реакция, наблюдавана при Ultibro Breezhaler и поне при една от отделните съставки.

³ Нежелана реакция, наблюдавана при поне една от отделните съставки, но не и при Ultibro Breezhaler; категорията на честотата е в съответствие с точка 4.8 на Кратката характеристика на продукта на отделните съставки.

Описание на избрани нежелани реакции

Често се наблюдава кашлица, но слабо изразена.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма информация за клинично значими случаи на предозиране с Ultibro Breezhaler.

Предозирането с индакатерол би могло да доведе до засилване на ефектите, характерни за бета₂-адренергичните агонисти, т.е. тахикардия, тремор, палпитации, главоболие, гадене, повръщане, сънливост, камерни аритмии, метаболитна ацидоза, хипокалиемия и хипергликемия или би могло да предизвика антихолинергични ефекти като повишаване на вътреочното налягане (предизвикващо болка, зрителни нарушения или зачервяване на окото), запек или затруднено изпражнение на червата. Показано е подкрепящо и симптоматично лечение. Ако случаят е сериозен, пациентът трябва да се хоспитализира. Може да се обмисли употребата на кардиоселективни бета-блокери за лечение на бета₂-адренергичните ефекти, но само под лекарски контрол и при силно повишено внимание, тъй като употребата на бета-адренергични блокери може да провокира бронхоспазм.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, адренергици в комбинация с антихолинергици, АТС код: R03AL04

Механизъм на действие

Ultibro Breezhaler

Когато индакатерол и гликопирониум се прилагат заедно в Ultibro Breezhaler, те проявяват адитивна ефикасност поради техния различен начин на действие върху различни рецептори и пътища за постигане на гладкомускулна релаксация. Поради различната гъстота на бета₂-адренергичните рецептори и М3-рецепторите в централните и периферните дихателни пътища, бета₂-агонистите би трябвало да са по-ефективни в релаксацията на периферните дихателни пътища, докато антихолинергичната съставка би трябвало да е по-ефективна по отношение на централните дихателни пътища. Следователно, за оптимална бронходилатация както на периферните, така и на централните дихателни пътища, комбинацията от бета₂-адренергични агонисти и мускаринови антагонисти би била от полза.

Индакатерол

Индакатерол е дългодействащ бета₂-адренергичен агонист за еднократно дневно приложение. Фармакологичните ефекти на бета₂-адренорецепторните агонисти, включително индакатерол, могат поне частично да бъдат обяснени с активирането на вътреклетъчната аденилатциклаза – ензим, който катализира превръщането на аденозинтрифосфат (АТФ) в цикличен 3',5'-аденозинмонофосфат (цикличен АМФ). Повишените нива на цикличен АМФ водят до релаксация на бронхиалната гладка мускулатура. *In vitro* проучвания показват, че индакатерол е дълго действащ бета₂-адренергичен агонист, проявяващ многократно по-голяма агонистична активност по отношение на бета₂-рецепторите спрямо бета₁ и бета₃-рецепторите.

Когато се инхалира индакатерол действа локално в белите дробове като бронходилататор. Индакатерол е парциален агонист на човешките бета₂-адренергични рецептори с наномоларен потенциал.

Въпреки че бета₂-адренергичните рецептори са преобладаващите адренергични рецептори в бронхиалната гладка мускулатура, а в човешкото сърце преобладават бета₁-адренергичните рецептори, в сърцето има и бета₂-адренергични рецептори, включващи 10-50% от общия брой адренергични рецептори. Наличието им в сърцето увеличава възможността дори при високоселективни бета₂-адренергични агонисти да има ефекти върху сърцето.

Гликопирониум

Гликопирониум е инхалаторен дългодействащ антагонист на мускариновите рецептори (антихолинергично средство), прилаган веднъж дневно за поддържащо бронходилататорно лечение при ХОББ. Парасимпатиковите нерви са основният бронхоконстриктивен неврален път в дихателните пътища и холинергичният тонус е ключовият обратим компонент от обструкцията на дихателните пътища при ХОББ. Гликопирониум действа като потиска бронхоконстриктивното действие на ацетилхолина върху гладкомускулните клетки на дихателните пътища и по този начин дилатира дихателните пътища.

Гликопирониевият бромид е антагонист на мускариновите рецептори с висок афинитет. По време на проучвания с радиолиганди показва над 4 пъти по-висока селективност към М3 рецепторите при хора, отколкото към М2 рецепторите.

Фармакодинамични ефекти

Комбинацията на индакатерол и гликопирониум в Ultibro Breezhaler показва бърза поява на ефект, в рамките на 5 минути след прилагане на дозата. Ефектът се задържа непроменен в рамките на целия 24-часов интервал на прилагане на дозата.

Средният бронходилататорен ефект, получен в резултат на серия измервания на ФЕО₁ в рамките на 24 часа е 320 ml след 26 седмично приложение. Ефектът е малко по-голям при Ultibro Breezhaler, при сравнение с индакатерол, гликопирониум или тиотропиум, приложение самостоятелно (разлика от 110 ml при всяко сравнение).

Няма данни за развитие на тахифилксия по отношение на ефекта на Ultibro Breezhaler в течение на времето, при сравнение с плацебо или отделните му съставки.

Ефекти върху сърдечната честота

Ефектите върху сърдечната честота при здрави доброволци са изследвани след еднократно прилагане на доза, превишаваща 4 пъти препоръчителната терапевтична доза на Ultibro Breezhaler, приложена на четири пъти през един час и сравнена с ефектите на плацебо, индакатерол, гликопирониум и салметерол.

Най-голямото повишение на сърдечната честота спрямо плацебо е било +5,69 удара в минута (90% CI [2,71, 8,66]), най-голямото понижение е било -2,51 удара в минута (90% CI [-5,48, 0,47]). Като цяло, ефектът върху сърдечната честота не показва трайно фармакодинамично влияние на Ultibro Breezhaler.

Изследвана е сърдечната честота при пациенти с ХОББ, при които са прилагани дози превишаващи терапевтичните. Не са наблюдавани значими ефекти на Ultibro Breezhaler върху средната сърдечна честота в продължение на 24 часа и върху сърдечната честота, измерена след 30 минути, 4 часа и 24 часа.

QT интервал

Известно е, че съставките на Ultibro Breezhaler, при клинични дози имат потенциал за удължаване на QT интервала. В проучване за средната продължителност на QT (TQT) при здрави доброволци, приемащи инхалаторно индакатерол във висока доза (до два пъти максималната препоръчителна терапевтична доза) не се наблюдава клинично значим ефект върху QT интервала. Подобно при гликопирониум не се наблюдава удължаване на QT интервала, в хода на TQT проучване, след инхалиране на доза превишаваща пъти препоръчителната терапевтична доза.

Ефектите на Ultibro Breezhaler върху QTc интервала са изследвани при здрави доброволци, след инхалиране на Ultibro Breezhaler в доза, превишаваща до 4 пъти препоръчителната терапевтична доза, на четири пъти през един час. Най-голяма разлика в продължителността на интервала спрямо плацебо е 4,62 ms (90% CI 0,40, 8,85 ms), най-голямото скъсяване в продължителността на интервала е -2,71 ms (90% CI -6,97, 1,54 ms), което показва, че Ultibro Breezhaler няма значимо влияние върху QT интервала, както се очакваше от свойствата на съставките му.

При пациенти с ХОББ прилагането в супратерапевтични дози между 116 µg/86 µg и 464 µg/86 µg на Ultibro Breezhaler показва по-висок процент на пациенти с удължаване на QTcF спрямо изходната стойност между 30 ms и 60 ms (интервал от 16,0% до 21,6% спрямо 1,9% за плацебо), без да има удължаване на QTcF >60 ms спрямо изходната стойност. Най-високата доза на Ultibro Breezhaler от 464 µg/86 µg показва най-голям процент на удължаване на абсолютната стойност на QTcF >450 ms (12,2% спрямо 5,7% за плацебо).

Серумен калий и кръвна захар

При здрави доброволци, след прилагане на Ultibro Breezhaler в доза, превишаваща 4 пъти препоръчителната терапевтична доза, ефектът върху серумния калий е много малък (максимална разлика от -0,14 mmol/l при сравнение с плацебо). Максималният ефект върху кръвната глюкоза е 0,67 mmol/l.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната Фаза III програма за развитие на Ultibro Breezhaler включва пет проучвания, в които са включени над 5 000 пациенти: 1) а 26-седмично, плацебо и активно контролирано (индакатерол веднъж дневно, гликопирониум веднъж дневно, отворен прием на тиотропиум веднъж дневно) проучване; 2) а 26-седмично, активно контролирано (флутиказон/салметерол два пъти дневно) проучване; 3) а 64-седмично, активно контролирано (гликопирониум веднъж дневно, отворен прием на тиотропиум веднъж дневно) проучване; 4) а 52-седмично, плацебо контролирано проучване и 5) 3-седмично плацебо и активно контролирано (тиотропиум веднъж дневно) проучване за толериране на физическо натоварване.

В четири от тези проучвания са включени пациенти с клинична диагноза умерена до тежка ХОББ. В 64-седмичното проучване са включени пациенти, имащи тежка до много тежка ХОББ.

Ефекти върху функцията на белия дроб

Ultibro Breezhaler показва клинично значимо подобрение в белодробната функция (измерена чрез форсирания експираторен обем за една секунда, ФЕО₁) в редица клинични проучвания. Във фаза III проучванията, бронходилататорния ефект се наблюдава в рамките на 5 минути след прилагане на първата доза и се задържа през целия 24-часов интервал на дозиране, след прилагане на първата доза. Не се наблюдава отслабване на бронходилататорния ефект в течение на времето.

Големината на ефекта зависи от степента на обратимост на обструкцията на дихателните пътища на изходно ниво (изследвана чрез прилагане на бързодействащ мускаринов антагонист бронходилататор или бързодействащ бета₂-агонист бронходилататор): Пациентите с по-ниска степен на обратимост на изходно ниво (<5%), като цяло получават по-малък бронходилататорен отговор отколкото пациентите с по-висока степен на обратимост на изходно ниво (≥5%). На 26-та седмица (първична крайна точка) Ultibro Breezhaler повишава най-ниския денонощен ФЕО₁ с 80 ml (Ultibro Breezhaler n=82; плацебо n=42) при пациентите с най-ниска степен на обратимост (<5%) (p=0,053) и с 220 ml (Ultibro Breezhaler n=392, плацебо n=190) при тези пациенти, с по-висока степен на обратимост на изходно ниво (≥5%) спрямо плацебо (p<0,001).

Най-нисък денонощен и върхов ФЕО₁:

Ultibro Breezhaler повишава най-ниския ФЕО₁ с 200 ml при сравнение с плацебо на 26-та седмица, първична крайна точка ($p < 0,001$) и показва статистически значимо повишение при сравнение с всяко едно от терапевтичните рамената на монотерапия (индакатерол и гликопирониум), както и с терапевтичното рамо на тиотропиум, като се вижда от таблицата по-долу.

Най-нисък денонощен ФЕО₁ след прилагане на дозата (средна стойност по метода на най-малките квадрати) на 1-ия ден и на 26-та седмица (първична крайна точка)

Различни терапии	1-ви ден	26-та седмица
Ultibro Breezhaler – плацебо	190 ml ($p < 0,001$)	200 ml ($p < 0,001$)
Ultibro Breezhaler – индакатерол	80 ml ($p < 0,001$)	70 ml ($p < 0,001$)
Ultibro Breezhaler – гликопирониум	80 ml ($p < 0,001$)	90 ml ($p < 0,001$)
Ultibro Breezhaler – тиотропиум	80 ml ($p < 0,001$)	80 ml ($p < 0,001$)

Средният ФЕО₁, преди прилагане на дозата (средната стойност от измерванията направени -45 и -15 минути преди прилагане на сутрешната доза на изпитваното лекарство) е статистически значимо в полза на Ultibro Breezhaler на 26-та седмица при сравнение с флутиказон/салметерол (100 ml, $p < 0,001$), на 52-ра седмица, при сравнение с плацебо (189 ml, $p < 0,001$) и при всички останали визити до 64-та седмица, при сравнение с гликопирониум (70-80 ml, $p < 0,001$) и тиотропиум (60-70 ml, $p < 0,001$). На 26-та седмица Ultibro Breezhaler води до статистически значимо подобрене във върховия ФЕО₁ при сравнение с плацебо, през първите 4 часа след прилагане на дозата (330 ml) ($p < 0,001$).

ФЕО₁AUC:

Ultibro Breezhaler повишава FEV₁ AUC₀₋₁₂, след прилагане на дозата (първична крайна точка) със 140 ml на 26-та седмица ($p < 0,001$) при сравнение с флутиказон/салметерол.

Симптоматично повлияване

Задух:

Ultibro Breezhaler статистически значимо намалява задуха, оценен чрез индекса за транзиторна диспнея (TDI); показва статистически значимо подобрене във фокалния скор на TDI на 26-та седмица при сравнение с плацебо (1,09, $p < 0,001$), тиотропиум (0,51, $p = 0,007$) и флутиказон/салметерол (0,76, $p = 0,003$). Подобриенето спрямо индакатерол и гликопирониум е съответно 0,26 и 0,21.

Статистически значимо по-висок процент от пациентите, приемащи Ultibro Breezhaler отговарят с подобрене от 1 точка или повече във фокалния скор на TDI на 26-та седмица, при сравнение с плацебо (съответно 68,1% и 57,5%, $p = 0,004$). По-голям процент от пациентите на Ultibro Breezhaler демонстрират клинично значимо подобрене на 26-та седмица при сравнение с тиотропиум (68,1% Ultibro Breezhaler спрямо 59,2% тиотропиум, $p = 0,016$) и флутиказон/салметерол (65,1% Ultibro Breezhaler спрямо 55,5% флутиказон/салметерол, $p = 0,088$).

Свързано със здравето качество на живот:

Ultibro Breezhaler има също така статистически значимо влияние върху свързаното със здравето качество на живот, оценено чрез Респираторния въпросник на лондонския университет Св. Георги (St. George's Respiratory Questionnaire) (SGRQ), като показва понижение в общия скор на SGRQ на 26-та седмица спрямо плацебо (-3,01, $p = 0,002$) и тиотропиум (-2,13, $p = 0,009$), а понижението спрямо индакатерол и гликопирониум е съответно -1,09 и 1,18. На 64-та седмица понижението спрямо тиотропиум е статистически значимо (средна разлика по метода на най-малките квадрати -2,69, $p < 0,001$).

Статистически значимо по-голям процент от пациентите, приемащи Ultibro Breezhaler отговарят с клинично значимо подобрене в SGRQ скорa (дефинирано като понижeние с поне 4 единици спрямо изходната стойност) на 26-та седмица спрямо плацебо (съответно 63,7% и 56,6%, $p=0,088$) и тиотропиум (63,7% Ultibro Breezhaler спрямо 56,4% тиотропиум, $p=0,047$), и на 64-та седмица спрямо гликопирониум и тиотропиум (съответно 57,3% Ultibro Breezhaler спрямо 51,8% гликопирониум, $p=0,055$; спрямо 50,8% тиотропиум, $p=0,051$).

Ежедневни дейности

Ultibro Breezhaler демонстрира статистически значимо по-изразено подобрене спрямо тиотропиум в процента на “дни, в които e възможно да се извършват обичайни ежедневни дейности” в продължение на 26-те седмици (8,45%, $p<0,001$). На 64-та седмица показва числено подобрене спрямо гликопирониум (1,95%; $p=0,175$) и статистически значимо подобрене спрямо тиотропиум (4,96%; $p=0,001$).

Екзацербации на ХОББ

На 64-та седмица на проучването, сравняващо Ultibro Breezhaler ($n=729$), гликопирониум ($n=739$) и тиотропиум ($n=737$), Ultibro Breezhaler намалява годишната честота на умерените до тежки екзацербации на ХОББ с 12% при сравнение с гликопирониум ($p=0,038$) и с 10% при сравнение с тиотропиум ($p=0,096$). Броят на умерените или тежките екзацербации на ХОББ в пациенто-години e 0,94 за Ultibro Breezhaler (812 събития), 1,07 за гликопирониум (900 събития) и 1,06 за тиотропиум (898 събития). Ultibro Breezhaler също така статистически значимо намалява годишната честота на всички видове екзацербации на ХОББ (леки, умерени или тежки) с 15% при сравнение с гликопирониум ($p=0,001$) и с 14% при сравнение с тиотропиум ($p=0,002$). Броят на всички екзацербации на ХОББ в пациенто-години e 3,34 за Ultibro Breezhaler (2 893 събития), 3,92 за гликопирониум (3 294 събития) и 3,89 за тиотропиум (3 301 събития).

В 26-седмично проучване, сравняващо Ultibro Breezhaler ($n=258$) и флутиказон/салметерол ($n=264$) броят на умерените или тежките екзацербации на ХОББ в пациенто-години e 0,15 спрямо 0,18 (18 случая спрямо 22 случая), съответно ($p=0,512$), а броят на всички екзацербации на ХОББ в пациенто-години (леки, умерени или тежки) e 0,72 спрямо 0,94 (86 случая спрямо 113 случая), съответно ($p=0,098$).

Употреба на спасителна терапия

На 26-та седмица Ultibro Breezhaler статистически значимо намалява употребата на “спасителна” терапия (салбутамол) с 0,96 впръсквания на ден ($p<0,001$) при сравнение с плацебо, 0,54 впръсквания на ден ($p<0,001$) при сравнение с тиотропиум и с 0,39 впръсквания на ден ($p=0,019$) при сравнение с флутиказон/салметерол. На 64-та седмица това намаление e с 0,76 впръсквания на ден ($p<0,001$) при сравнение с тиотропиум.

Физическа издръжливост

Ultibro Breezhaler, приложен сутринта, намалява динамичната хиперинфлация и подобрява продължителността на физическите упражнения, като ефектът e налице и се задържа от прилагане на първата доза нататък. На първия ден от лечението, инспираторният капацитет при физическа натовареност e сигнификантно подобрен (250 ml, $p<0,001$), при сравнение с плацебо. След три седмици лечение, подобриенето в инспираторния капацитет на Ultibro Breezhaler e по-силно изразено (320 ml, $p<0,001$) и нараства продължителността на упражненията (59,5 секунди, $p=0,006$), при сравнение с плацебо.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Ultibro Breezhaler във всички подгрупи на педиатричната популация при хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ultibro Breezhaler

След инхалиране на Ultibro Breezhaler медианата на времето за достигане на пикова плазмена концентрация на индакатерол и гликопирониум е приблизително 15 минути и 5 минути, съответно.

Въз основа на *in vitro* данни, дозата на индакатерол, доставена в белия дроб, се очаква да бъде подобна при Ultibro Breezhaler и индакатерол, използван като монотерапия. Стационарната експозиция на индакатерол, след инхалиране на Ultibro Breezhaler е или подобна или малко по-ниска от системната експозиция след инхалиране на индакатерол като монотерапия.

След инхалиране на Ultibro Breezhaler абсолютната бионаличност на индакатерол се очаква да бъде в интервала от 61 до 85% на доставената доза, а тази на гликопирониум е около 47% от доставената доза.

Стационарната експозиция на гликопирониум, след инхалиране на Ultibro Breezhaler е подобна на системната експозиция след инхалиране на гликопирониум като монотерапия.

Индакатерол

Концентрацията в стационарно състояние на индакатерол се достига в рамките на 12 до 15 дни, след приложение веднъж дневно. Средният коефициент на кумулация на индакатерол, т.е AUC отвъд 24-часовия интервал на дозиране на Ден 14 или Ден 15 спрямо Ден 1 е в диапазона между 2,9 и 3,8 при инхалиране веднъж дневно в доза между 60 µg и 480 µg (доставената доза).

Гликопирониум

При пациенти с ХОББ фармакокинетично стационарно състояние на гликопирониум се достига в рамките на една седмица след започване на лечението. Средната пикова и най-ниска плазмена концентрация в стационарно състояние на гликопирониум, прилаган веднъж дневно в препоръчителната доза, е съответно 166 пикограма/ml и 8 пикограма/ml. Експозицията на гликопирониум в стационарно състояние (AUC при 24-часов интервал на дозиране) е около 1,4 до 1,7 пъти по-висока, отколкото след прилагане на първата доза.

Разпределение

Индакатерол

След интравенозно прилагане обемът на разпределение на индакатерол по време на крайната фаза на елиминиране е 2 557 литра, показвайки обширно тъканно разпределение. *In vitro* свързването със серумните и плазмените протеини при хора е около 95%.

Гликопирониум

След интравенозно приложение обемът на разпределение на гликопирониум в стационарно състояние е 83 литра, а обемът на разпределение в крайната фаза на елиминиране е 376 литра. Привидният обем на разпределение в крайната фаза на елиминиране след инхалация е около 20 пъти по-голям, което отразява много по-бавното елиминиране след инхалация. *In vitro* свързването на гликопирониум с плазмените протеини при хора е от 38% до 41% при концентрация от 1 до 10 нанограма/ml.

Биотрансформация

Индакатерол

След перорално прилагане на радиоактивно маркиран индакатерол в хода на проучването ADME (absorption, distribution, metabolism, excretion) при хора, непромененият индакатерол е основното циркулиращо в серума съединение, съставлявайки около една трета от общата, свързана с лекарствения продукт AUC над 24 часа. Хидроксилните производни са най-известните метаболити в серума. Фенол О-глюкуронидите на индакатерол и хидроксилираният индакатерол са също така известни метаболити. Диастереомерът на хидроксилното производно

N-глюкуронид на индакатерол и C- и N-деалкилираните продукти са други познати метаболити.

In vitro UGT1A1 изоформата допринася в най-голяма степен за метаболитния клирънс на индакатерол. Независимо от това, в клинично проучване в популации с различен UGT1A1 генотип, системната експозиция на индакатерол не се повлиява значимо от UGT1A1 генотипа.

Окислени метаболити се установяват след инкубация с рекомбинантни CYP1A1, CYP2D6 и CYP3A4 ензими. CYP3A4 е преобладаващият изоензим, отговорен за хидроксилирането на индакатерол. *In vitro* изследванията също така показват, че индакатерол е нискоафинитетен субстрат за ефлуксната помпа P-гр.

Гликопирониум

In vitro проучвания на метаболизма показват сходни метаболитни пътища на гликопирониевия бромид при животни и хора. Наблюдава се хидроксилиране, което води до образуването на редица моно- и дихидроксилирани метаболити, както и директна хидролиза, която води до образуването на производно на карбоксилна киселина (M9). *In vivo* M9 се образува от погълнатата част от дозата инхалиран гликопирониев бромид. Глюкоронидни и/или сулфатни конюгати на гликопирониум се установяват в урината при хора след повторно инхалиране, и представляват около 3% от доставената доза.

Множество CYP изоензими допринасят за окислителната биотрансформация на гликопирониум. Инхибирането или индукцията на метаболизма на гликопирониум е малко вероятно да доведе до съществени промени в системната експозиция на активното вещество.

In vitro проучвания за инхибиране показват, че гликопирониевият бромид няма значим капацитет да инхибира CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4/5, ефлуксните транспортери MDR1, MRP2 или MXR и ъптейк транспортерите OCT1 или OCT2. *In vitro* проучвания за ензимна индукция не показват клинично значима индукция от гликопирониевият бромид на цитохром P450 изоензимите или на UGT1A1 и на транспортерите MDR1 и MRP2.

Елиминиране

Индакатерол

В клиничните проучвания количеството индакатерол, екскретиран непроменен с урината, като цяло е по-малко от 2,5% от приложената доза. Бъбречният клирънс на индакатерол е средно между 0,46 и 1,20 литра/час. При сравнение с плазмения клирънс на индакатерол 23,3 литра/час е видимо, че бъбречният клирънс играе несъществена роля (около 2 до 5% от системния клирънс) в елиминирането на системния индакатерол.

В проучването ADME при хора, индакатерол, приложен перорално, се екскретира във фецеса като първично непроменено вещество (54% от дозата) и сравнително по-малко като хидроксилни метаболити (23% от дозата).

Плазмената концентрация на индакатерол се понижава многофазово със средно време на полуживот в диапазона от 45,5 до 126 часа. Ефективният полуживот, изчислен въз основа на кумулирането на индакатерол при многократно дозиране, е в диапазона от 40 до 52 часа, което е в съответствие с наблюдаваното необходимо време за достигане на стационарно състояние, което е приблизително 12-15 дни.

Гликопирониум

След интравенозно приложение на [³H]-белязан гликопирониев бромид, средната екскреция на радиоактивността в урината на 48-ия час представлява 85% от приложената доза. Допълнителни 5% от приложената доза се установяват в жлъчката.

Бъбречното елиминиране на основното вещество представлява около 60 до 70% от общия клирънс на гликопирониум в системната циркулация, докато не-реналният клирънс съставлява около 30 до 40%. Билярният клирънс допринася за не-реналния клирънс, но се счита, че по-голямата част от не-реналния клирънс се дължи на метаболизъм.

Средният бъбречен клирънс на гликопирониум след инхалация е в интервала от 17,4 до 24,4 литра/час. Активната тубулна секреция допринася за бъбречното елиминиране на гликопирониум. До 23% от приложената доза се установява непроменена в урината.

Плазмената концентрация на гликопирониум намалява многофазово. Средният терминален елиминационен полуживот е много по-дълъг след инхалация (33 до 57 часа), отколкото след интравенозно приложение (6,2 часа) и перорално приложение (2,8 часа). Начинът на елиминиране предполага продължителна белодробна абсорбция и/или преминаване на гликопирониум в системната циркулация 24 часа и повече след инхалацията.

Линейност/нелинейност

Индакатерол

Системната експозиция на индакатерол се повишава пропорционално с повишаване на дозата (доставената) (120 µg до 480 µg).

Гликопирониум

При пациенти с ХОББ както системната експозиция, така и тоталната уринарна екскреция на гликопирониум във фармакокинетично стационарно състояние се повишава пропорционално на дозата (доставената) в дозовия интервал от 44 до 176 µg.

Специални популации

Ultibro Breezhaler

Популационен фармакокинетичен анализ на данни при пациенти с ХОББ, след инхалиране на Ultibro Breezhaler не показва значимо влияние на възрастта, пола и теглото (чистата телесна маса) върху системната експозиция на индакатерол и гликопирониум. Чистата телесна маса (която е функция на теглото и височината) е идентифицирана като копроменлива. Наблюдава се негативна корелация между системната експозиция и чистата телесна маса (или телесното тегло), въпреки че не се препоръчва коригиране на дозата, поради големината на промяната или предиктивната точност на чистата телесна маса.

Статусът по отношение на пушенето и изходният ФЕО₁ не оказват видим ефект върху системната експозиция на индакатерол и гликопирониум, след инхалиране на Ultibro Breezhaler.

Индакатерол

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че възрастта (възрастни до 88 години), полът, теглото (32-168 kg) или расата не оказват клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на индакатерол. Предполага се, че няма никакви разлики между отделните етнически групи в изследваната популация.

Гликопирониум

Популационен фармакокинетичен анализ на данните при пациенти с ХОББ установява, че телесното тегло и възрастта са фактори, които допринасят за различията между отделните пациенти по отношение на системната експозиция. Гликопирониум, приложен в препоръчителната доза, може да се използва безопасно във всички възрастови групи и във всички групи по отношение на телесното тегло.

Полът, статусът по отношение на пушене и изходният ФЕО₁ видимо не повлияват системната експозиция.

Пациенти с чернодробно увреждане

Ultibro Breezhaler:

Базирайки се на клиничните фармакокинетични характеристики на съставните му вещества, Ultibro Breezhaler може да се използва в препоръчителната доза при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Липсват данни относно приложението при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Индакатерол:

Пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не показват съответни промени в C_{max} или AUC на индакатерол, нито се наблюдават различия по отношение на свързването със серумните белтъци при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане и техните здрави контроли. Не са провеждани проучвания при индивиди с тежко чернодробно увреждане.

Гликопирониум:

Не са провеждани клинични проучвания при пациенти с чернодробно увреждане. Гликопирониум се очиства от системната циркулация предимно чрез бъбречна екскреция. Счита се, че нарушенията в чернодробния метаболизъм на гликопирониум не водят до клинично значимо повишаване на системната експозиция.

Пациенти с бъбречно увреждане

Ultibro Breezhaler:

Базирайки се на клиничните фармакокинетични характеристики на съставните му вещества, Ultibro Breezhaler може да се използва в препоръчителната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане или с краен стадий на бъбречно заболяване, нуждаещи се от диализа, Ultibro Breezhaler трябва да се използва само, ако очакваните ползи превъзхождат потенциалните рискове.

Индакатерол:

Поради много ниския принос на уринната екскреция за общото елиминиране от организма проучвания при индивиди с увредена бъбречна функция не са провеждани.

Гликопирониум:

Бъбречното увреждане оказва влияние върху системната експозиция на гликопирониев бромид. Наблюдава се умерено повишаване на тоталната системна експозиция (AUC_{last}) до 1,4 пъти при индивиди с леко до умерено бъбречно увреждане и до 2,2 пъти при индивиди с тежко бъбречно увреждане и терминална бъбречна недостатъчност. При пациенти с ХОББ и леко до умерено бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация, $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), гликопирониев бромид може да се използва в препоръчителната доза.

Етническа принадлежност

Ultibro Breezhaler:

Няма големи различия в тоталната системна експозиция (AUC) на двете съставки между представители на японската и кавказката популация. Има недостатъчно данни за фармакокинетиката в останалите етноси и раси.

Индакатерол:

Не е установена разлика между отделните етнически групи. Има ограничен терапевтичен опит сред афроамериканци.

Гликопирониум:

Няма големи различия в тоталната системна експозиция (AUC) между представители на японската и кавказката популация. Има недостатъчно данни за фармакокинетиката в останалите етноси и раси.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ultibro Breezhaler

Предклиничните проучвания включват *in vitro* и *in vivo* фармакологична оценка на безопасността, проучвания за токсичност при многократни инхалации при плъхове и кучета и проучване за ембрио-фетално развитие при плъхове, след инхалация.

Налице е повишена сърдечна честота при кучета, при всички приложени дози на Ultibro Breezhaler и при всяка една от съставките му, приложени като монотерапия. Ефектът върху сърдечната честота при Ultibro Breezhaler е по-силно изразен и по-продължителен, при сравнение с наблюдаваните ефекти при отделните съставки и съответства на адитивен отговор. Налице е също скъсяване на електрокардиографските интервали и понижение на систолното и диастолното налягане. Индакатерол, приложен самостоятелно при кучета или в състава на Ultibro Breezhaler е свързан с подобна честота и тежест на случаи на миокардни лезии. Системната експозиция (AUC) при ниво на отсъствие на нежелана реакция (NOAEL) по отношение на миокардните лезии е 64 и 59 пъти по-висока, отколкото тази при хора, и за двете съставки.

Не се наблюдава въздействие върху ембриона и фетуса при нито една от приложените дози на Ultibro Breezhaler, по време на проучването за ембрио-фетално развитие при плъхове. Системната експозиция (AUC) при ниво на отсъствие на нежелана реакция (NOAEL) е 79 и 126 пъти по-висока, отколкото при хора, съответно за индакатерол и гликопирониум.

Индакатерол

Наблюдаваните при кучета ефекти върху сърдечно-съдовата система, дължащи се на бета₂-агонистичните свойства на индакатерол включват тахикардия, аритмии и миокардни лезии. Леко раздразване на лигавицата на носната кухина и ларинкса се наблюдава при плъхове. Всички наблюдавани находки възникват при експозиции, достатъчно надвишаващи очакваните при хора.

Въпреки че индакатерол като цяло не повлиява репродуктивната способност, в проучване за фертилитет при плъхове се наблюдава намален брой бременности при F₁ поколението в хода на проучване за пери- и постнатално развитие при експозиция 14-пъти по-висока от тази при хора, лекувани с индакатерол. Индакатерол и неговите метаболити преминават бързо в млякото на лактиращи плъхове. Индакатерол не е ембриотоксичен или тератогенен при плъхове и зайци.

Проучванията за генотоксичност не отчитат никакъв мутагенен или кластогенен потенциал. Карциногенността е проучвана в двегодишно проучване при плъхове и шестмесечно проучване при трансгенни мишки. Повишената честота на доброкачествени овариални лейомиоми и фокална хиперплазия на овариалната гладка мускулатура при плъхове е в съответствие с наблюдаваните подобни находки при други бета₂-адренергични агонисти. Няма данни за карциногенност при мишки. В тези проучвания системната експозиция (AUC) при плъхове и мишки при нивата без наблюдавани нежелани ефекти е поне 7 и съответно 49 пъти по-висока от тази при хора, лекувани с индакатерол веднъж дневно в максимална препоръчителна терапевтична доза.

Гликопирониум

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Ефектите, дължащи се на свойствата на гликопирониевият бромид като агонист на мускариновите рецептори, включват леко до умерено повишаване на сърдечната честота при кучета, помътняване на лещата при плъхове и обратими промени, свързани с намалена секреция на жлезите, при плъхове и кучета. При плъховете се наблюдава леко дразнене или адаптивни промени в дихателните пътища. Всички тези находки възникват при експозиция, която значително превишава очакваната експозиция при хора.

Гликопирониум не е тератогенен при плъхове и зайци след инхалаторно приложение. Фертилитетът, пре- и постнаталното развитие не се повлияват при плъхове. Гликопирониевият бромид и неговите метаболити не преминават в значима степен през плацентата при бременни мишки, зайци и кучета. Гликопирониевият бромид (включително неговите метаболити) се екскретира в млякото при лактиращи плъхове и достига концентрация 10 пъти по-висока отколкото в кръвта на майката.

Проучванията за генотоксичност не показват никакъв мутагенен или кластогенен потенциал на гликопирониевия бромид. Проучванията за карциногенност при трансгенни мишки, при които е прилаган перорално, и плъхове, при които е прилаган инхалаторно, не показват карциногенност при системна експозиция (AUC) превишаваща приблизително 53 пъти при мишките и 75 пъти при плъховете максималната препоръчителна доза при хора, приложена веднъж дневно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

Всеки инхалатор трябва да се изхвърли след 30 дни употреба.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Капсулите трябва винаги да се съхраняват в оригиналния блистер, за да се предпазят от влага, и да се изваждат непосредствено преди употреба.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ultibro Breezhaler е еднодозов инхалатор. Тялото и капачката на инхалатора са направени от акрилонитрил бутадиен стирен, бутоните за натискане са направени от метил метакрилат акрилонитрил бутадиен стирен. Иглите и пружините са от неръждаема стомана.

PA/Alu/PVC – Alu перфориран еднодозов блистер

Единична опаковка, съдържаща 6x1, 12x1 или 30x1 твърди капсули, заедно с един инхалатор.

Групови опаковки, съдържащи 90 (3 опаковки по 30x1) твърди капсули и 3 инхалатора.

Групови опаковки, съдържащи 96 (4 опаковки по 24x1) твърди капсули и 4 инхалатора.

Групови опаковки, съдържащи 150 (25 опаковки по 6x1) твърди капсули и 25 инхалатора.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Трябва да се използва нов инхалатор при всяко ново предписване. Всеки инхалатор трябва да се изхвърли след 30 дни употреба.

Инструкции за работа и употреба

Как да използвате Вашия инхалатор



Издърпайте капачката.



Отворете инхалатора:

Задръжте основата на инхалатора и наклонете накрайника. По този начин инхалаторът се отваря.

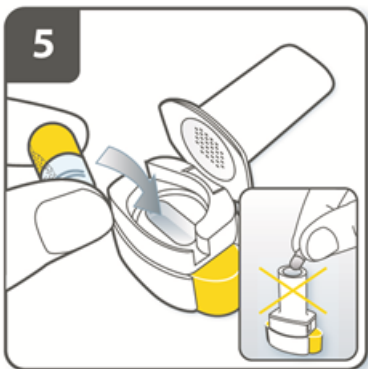
**Подгответе капсулата:**

Отделете един от блистерите от блистерната карта като скъсате по хода на перфорацията. Вземете отделения блистер и отлепете предпазното фолио, за да получите достъп до капсулата.

Не изваждайте капсулата през фолиото.

**Вземете капсулата:**

Капсулите трябва винаги да се съхраняват в блистера и да се изваждат непосредствено преди употреба. Със сухи ръце вземете капсулата от блистера. Не гълтайте капсулата.

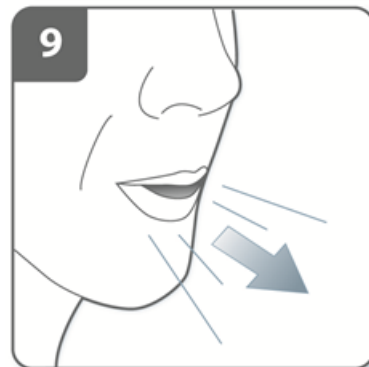
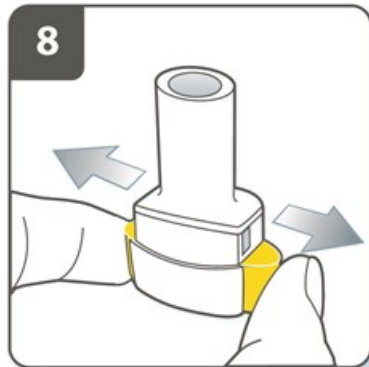
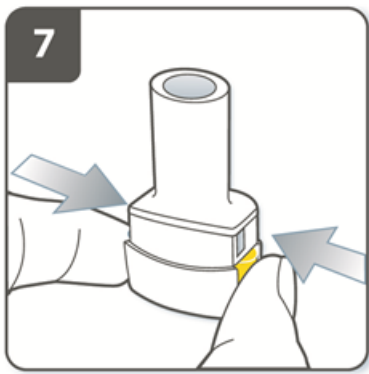
**Поставете капсулата:**

Поставете капсулата в камерата за капсула на инхалатора.

Никога не поставяйте капсулата директно в накрайника.

**Затворете инхалатора:**

Затворете инхалатора, докато чуете “щракване”.



Пробийте капсулата:

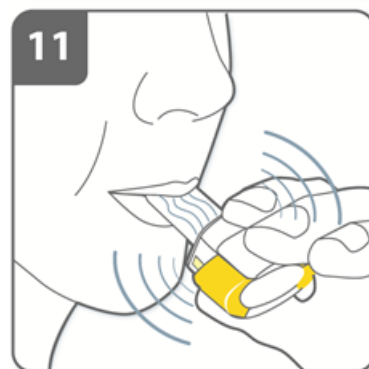
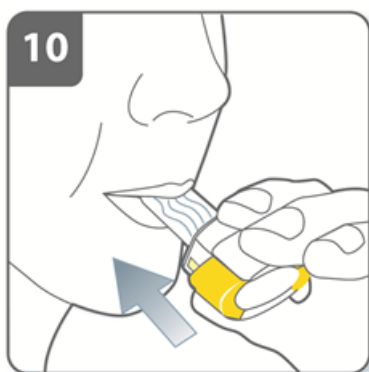
- Задръжте инхалатора в изправено положение с накрайника сочещ нагоре.
- Пробийте капсулата като натиснете едновременно бутоните, разположени от двете страни. **Направете го само веднъж.**
- При пробиване на капсулата трябва да се чуе “щракване”.

Освободете напълно страничните бутони.

Издишайте:

Преди да поставите накрайника в устата си издишайте напълно.

Не духайте срещу накрайника.



Инхалирайте лекарството:

За да вдишате лекарството дълбоко в белите дробове:

- Дръжте инхалатора, както е показано на фигурата. Страничните бутони трябва да сочат ляво и дясно. Не ги натискайте.
- Поставете накрайника в устата си и затворете устните си около него.
- Вдишайте бързо, но без прекъсване, колкото можете по-дълбоко. **Не натискайте страничните бутони.**

Забележка:

Като вдишвате през инхалатора, капсулата се завърта в камерата и трябва да чуете бръмчене. Ще усетите сладък вкус при преминаване на лекарството в белите дробове.

Ако не чувате бръмчене:

Капсулата може да се е блокирала в камерата за капсула. Ако това се случи:

- Отворете инхалатора и внимателно освободете капсулата, като почуквате основата на инхалатора. **Не натискайте страничните бутони.**
- Инхалирайте лекарството отново, като повторите стъпки 9 и 10.

Задръжте дъха си:

След като сте инхалирали лекарството:

- **Задръжте дъха си** за поне 5-10 секунди или колкото можете, докато изваждате инхалатора от устата си.
- След това издишайте.
- Отворете инхалатора, за да видите дали не е останал някакъв прах в капсулата.

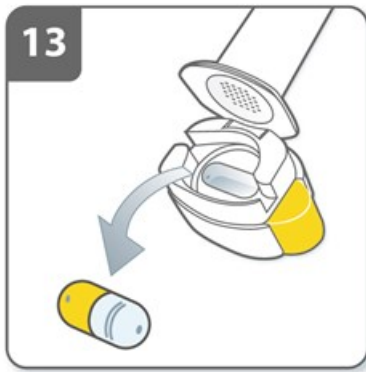
Ако е останал прах в капсулата:

- Затворете инхалатора.
- Повторете стъпки от 9 до 12.

Повечето хора могат да изпразнят капсулата с една или две инхалации.

Допълнителна информация

Понякога е възможно някои хора да се закашлят за кратко след инхалиране на лекарството. Ако това стане, не се тревожете. Щом капсулата е празна, значи сте приели достатъчно от Вашето лекарство.



След като сте приключили с приема на Вашата дневна доза Ultibro Breezhaler:

- Отворете отново накрайника и отстранете празната капсула, като я изсипете от камерата за капсула. Изхвърлете празната капсула в боклука.
- Затворете инхалатора и поставете капачката.

Не съхранявайте непробити капсули в инхалатора.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/862/001-006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

19.09.2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

• Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Международно кохортно проучване на база данни, за оценка на специфичните рискове относно безопасността от ПУР, свързани с употребата на индакатерол/гликопирониум бромид в Европа.	- Подаване на протокола: 3 месеца след решението на ЕС комисията - финален доклад: Q4 2018

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ultibro Breezhaler 85 микрограма/43 микрограма прах за инхалации, твърди капсули
индакатерол/ гликопирониум

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 110 микрограма индакатерол и 50 микрограма гликопирониум.
Количеството индакатерол и гликопирониум, което се инхалира е съответно 85 микрограма
(еквивалентно на 110 микрограма индакатерол малеат) и 43 микрограма (еквивалентно на
54 микрограма гликопирониев бромид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: лактоза и магнезиев стеарат.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалации, твърда капсула

6 x 1 капсули + 1 инхалатор
12 x 1 капсули + 1 инхалатор
30 x 1 капсули + 1 инхалатор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За употреба само с инхалатора, предоставен в опаковката.
Не поглъщайте капсулите.
Повдигнете тук, за да отворите.
Преди употреба прочетете листовката.
Инхалаторно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Всеки инхалатор трябва да се изхвърли след 30 дни употреба.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Капсулите да се съхраняват в оригиналния блистер, за да се предпазят от влага, и да не се вадят от него до момента преди употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/862/001

6 капсули + 1 инхалатор

EU/1/13/862/002

12 капсули + 1 инхалатор

EU/1/13/862/003

30 капсули + 1 инхалатор

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ultibro Breezhaler

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ultibro Breezhaler 85 микрограма/43 микрограма прах за инхалации, твърди капсули
индакатерол/ гликопирониум

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 110 микрограма индакатерол и 50 микрограма гликопирониум.
Количеството индакатерол и гликопирониум, което се инхалира е съответно 85 микрограма
(еквивалентно на 110 микрограма индакатерол малеат) и 43 микрограма (еквивалентно на
54 микрограма гликопирониев бромид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: лактоза и магнезиев стеарат.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалации, твърда капсула

Групова опаковка: 90 (3 опаковки по 30 x 1) твърди капсули + 3 инхалатора.
Групова опаковка: 96 (4 опаковки по 24 x 1) твърди капсули + 4 инхалатора.
Групова опаковка: 150 (25 опаковки по 6 x 1) твърди капсули + 25 инхалатора.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За употреба само с инхалатора, предоставен в опаковката.
Не поглъщайте капсулите.
Преди употреба прочетете листовката.
Инхалаторно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Всеки инхалатор трябва да се изхвърли след 30 дни употреба.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Капсулите да се съхраняват в оригиналния блистер, за да се предпазят от влага, и да не се вадят от него до момента преди употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/862/004	Групова опаковка, включваща 3 опаковки (30 капсули + 1 инхалатор)
EU/1/13/862/005	Групова опаковка, включваща 4 опаковки (24 капсули + 1 инхалатор)
EU/1/13/862/006	Групова опаковка, включваща 25 опаковки (6 капсули + 1 инхалатор)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ultibro Breezhaler

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ultibro Breezhaler 85 микрограма/43 микрограма прах за инхалации, твърди капсули
индакатерол/ гликопирониум

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 110 микрограма индакатерол и 50 микрограма гликопирониум.
Количеството индакатерол и гликопирониум, което се инхалира е съответно 85 микрограма
(еквивалентно на 110 микрограма индакатерол малеат) и 43 микрограма (еквивалентно на
54 микрограма гликопирониев бромид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: лактоза и магнезиев стеарат.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалации, твърда капсула

90 капсули + 3 инхалатора. Част от груповата опаковка. Да не се продава отделно.
96 капсули + 4 инхалатора. Част от груповата опаковка. Да не се продава отделно.
150 капсули + 25 инхалатора. Част от груповата опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За употреба само с инхалатора, предоставен в опаковката.
Не поглъщайте капсулите.
Повдигнете тук, за да отворите.
Преди употреба прочетете листовката.
Инхалаторно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Всеки инхалатор трябва да се изхвърли след 30 дни употреба.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Капсулите да се съхраняват в оригиналния блистер, за да се предпазят от влага, и да не се вадят от него до момента преди употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/862/004	Групова опаковка, включваща 3 опаковки (30 капсули + 1 инхалатор)
EU/1/13/862/005	Групова опаковка, включваща 4 опаковки (24 капсули + 1 инхалатор)
EU/1/13/862/006	Групова опаковка, включваща 25 опаковки (6 капсули + 1 инхалатор)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ultibro Breezhaler

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪТРЕШЕН КАПАК НА КАРТОНЕНАТА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА И
НА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА**

1. ДРУГО

Не изваждайте капсулата през фолиото.

(1) Скъсайте по хода на перфорацията, (2) след това отлепете фолиото и (3) вземете капсулата.

Не гълтайте капсулите.

Преди употреба прочетете листовката.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ultibro Breezhaler 85 mcg/43 mcg прах за инхалации
индакатерол/ гликопирониум

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Инхалаторно приложение

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Ultibro Breezhaler 85 микрограма/43 микрограма прах за инхалации, твърди капсули Индакатерол/гликопирониум

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ultibro Breezhaler и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ultibro Breezhaler
3. Как да използвате Ultibro Breezhaler
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ultibro Breezhaler
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ultibro Breezhaler и за какво се използва

Какво представлява Ultibro Breezhaler

Това лекарство съдържа две активни вещества, наречени индакатерол и гликопирониум. Те принадлежат към група лекарства, наречени бронходилататори.

За какво се използва Ultibro Breezhaler

Това лекарство се използва за улесняване на дишането при възрастни пациенти, които имат затруднения с дишането вследствие на белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ). При ХОББ мускулите около дихателните пътища се стягат. Това затруднява дишането. Това лекарство блокира стягането на мускулатурата в белите дробове и улеснява влизането и излизането на въздуха от белите дробове.

Използването на това лекарство веднъж дневно ще Ви помогне да намалите ефектите на ХОББ върху Вашето ежедневие.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ultibro Breezhaler

Не използвайте Ultibro Breezhaler

- ако сте алергични към индакатерол или гликопирониум или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Ultibro Breezhaler, ако нещо от написаното по-долу се отнася за Вас:

- ако имате астма – това лекарство не трябва да се използва като лечение при астма;
- ако имате проблеми със сърцето;
- ако имате епилепсия;
- ако имате проблеми с щитовидната жлеза (тиреотоксикоза);
- ако имате диабет;
- ако използвате някакви лекарства за белия дроб, които съдържат активни вещества подобни (от същия клас) на тези в Ultibro Breezhaler (вижте точка “Други лекарства и Ultibro Breezhaler”);
- ако имате бъбречни проблеми;
- ако имате сериозни чернодробни проблеми;
- ако имате очен проблем, наречен закритоъгълна глаукома;
- ако имате затруднения при отделянето на урина.

Ако нещо от написаното по-горе се отнася за Вас (или ако не сте сигурни), **говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате това лекарство.**

По време на лечението с Ultibro Breezhaler

- **Спрете употребата на това лекарство и информирайте незабавно Вашия лекар, ако** получите някоя от следващите реакции:
 - болка в окото или дискомфорт, временно замъгляване на зрението, с поява на ореол или цветни петна, съпроводени от зачервяване на окото – това може да са признаци на остър пристъп на закритоъгълна глаукома;
 - затруднено дишане или преглъщане, подуване на езика, устните или лицето, уртикария, кожен обрив – това може да са признаци на алергична реакция;
 - стягане в гърдите, кашлица, хрипове или задух непосредствено след употребата на това лекарство – това може да са признаци на състояние, наречено парадоксален бронхоспазъм.
- **Информирайте Вашия лекар незабавно, ако** симптомите на ХОББ като задух, свирене в гърдите, кашлица, не се повлияват или се влошат.

Ultibro Breezhaler се използва като продължително лечение при ХОББ. Не използвайте това лекарство за лечение на остър пристъп на задух или хрипове.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Ultibro Breezhaler

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

По специално, моля, информирайте Вашия лекар, ако използвате:

- някакви лекарства, които може да са подобни на Ultibro Breezhaler (съдържащи подобни активни вещества);
- лекарства, наречени бета-блокери, които могат да се използват за лечение на високо кръвно налягане или други сърдечни проблеми (като пропранолол) или за очен проблем, наречен глаукома (като тимолол);
- лекарства, които намаляват нивата на калий в кръвта. Включват се:
 - кортикостероиди (напр. преднизолон);
 - диуретици (обезводняващи таблетки), които се използват за лечение на високо кръвно налягане, като хидрохлоротиазид;
 - лекарства за дихателни проблеми (като теофилин);
- лекарства, които се използват за лечение на депресия (като трициклични антидепресанти, инхибитори на моноамино оксидазата).

Бременност и кърмене

Няма данни относно употребата на това лекарство при бременни и не се знае, дали активните вещества на това лекарство преминава в кърмата.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Не трябва да използвате Ultibro Breezhaler, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е това лекарство да окаже влияние върху способността Ви за шофиране и работа с машини. Независимо от това, лекарството може да предизвика замаяност (вж. точка 4 “Възможни нежелани реакции”). Ако се почувствате замаян, докато приемате това лекарство, не шофирайте и не работете с машини.

Ultibro Breezhaler съдържа лактоза

Това лекарство съдържа лактоза (23,5 mg в една капсула). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете това лекарство.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

3. Как да използвате Ultibro Breezhaler

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко Ultibro Breezhaler да приемете

Обичайната доза е да се инхалира съдържанието на една капсула всеки ден.

Трябва да го инхалирате само веднъж дневно, защото ефектът на това лекарство трае в продължение на 24 часа. Не приемайте повече, отколкото Вашият лекар Ви е казал.

Пациенти в старческа възраст (75 години и повече)

Ако сте на възраст 75 години и повече, може да използвате това лекарство в същата доза както при останалите възрастни.

Кога да инхалирате Ultibro Breezhaler

Използвайте това лекарство по едно и също време всеки ден. Това ще Ви помогне да не го забравяте.

Може да инхалирате Ultibro Breezhaler по всяко време преди или след приема на храна или напитки.

Как да инхалирате Ultibro Breezhaler

- В тази опаковка ще намерите инхалатор и капсули (в блистери), съдържащи лекарство под формата на прах за инхалация. Използвайте капсулите само с инхалатора в тази опаковка (инхалатор Ultibro Breezhaler). Капсулите трябва да останат в блистера, докато не дойде време да ги използвате.
- Отлепете задната част на блистера, за да го отворите - не изваждайте капсулата през фолиото.
- Когато започвате нова опаковка, използвайте новия инхалатор Ultibro Breezhaler, намиращ се в опаковката.
- Изхвърлете инхалатора след 30 дни употреба.
- Не поглъщайте капсулите.
- Моля прочетете инструкциите в края на тази листовка за допълнителна информация относно употребата на инхалатора.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Ultibro Breezhaler

Ако сте инхалирали прекалено много от това лекарство или ако някой друг е използвал Вашите капсули, информирайте Вашия лекар незабавно или отидете в най-близкото спешно отделение. Покажете опаковката на Ultibro Breezhaler. Може да се нуждаете от медицинска помощ.

Ако сте пропуснали да използвате Ultibro Breezhaler

Ако сте забравили да инхалирате една доза в обичайното време, инхалирайте я колкото се може по-скоро същия ден. След това инхалирайте следващата доза в обичайното време на следващия ден. Не инхалирайте повече от една доза в един и същи ден.

Колко дълго да продължавате лечението с Ultibro Breezhaler

- Продължете лечението с Ultibro Breezhaler толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.
- ХОББ е хронично заболяване и Ви трябва да използвате Ultibro Breezhaler **всеки ден**, а не само когато имате затруднения с дишането или други симптоми на ХОББ.

Ако имате някакви въпроси относно продължителността на лечението с това лекарство, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни:

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- притискаща болка в гърдите с повишено изпотяване – това може да е сериозен проблем със сърцето (исхемична болест на сърцето);
- затруднено дишане или преглъщане, подуване на езика, устните или лицето, уртикария, кожен обрив – това може да са признаци на алергична реакция;
- затруднено дишане със свирене на гърдите и кашлица;
- усещане на умора или силна жажда, наличие на повишен апетит без да има повишение на телното и отделяне на по-голямо количество урина от обикновено – това може да са признаци на повишена кръвна захар (хипергликемия);
- болка в окото или дискомфорт, временно замъгляване на зрението, с поява на ореол или цветни образи в съчетание със зачервяване на очите – това може да са признаци на глаукома;
- неправилен сърдечен ритъм.

Ако получите някоя от тези сериозни нежелани реакции, **информирайте Вашия лекар незабавно.**

Други нежелани реакции могат да бъдат:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- запушен нос, кихане, кашляне, главоболие с или без висока температура – това може да са признаци на инфекция на горните дихателни пътища.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- комбинация от зачервено гърло и течащ нос – това може да са признаци на назофарингит;
- болезнено и често уриниране – това може да са признаци на инфекция на пикочните пътища, наречена цистит;
- усещане за натиск или болка в бузите или челото – това може да са признаци на възпаление на синусите, наречено синусит;
- течащ или запушен нос;
- замаяност;
- главоболие;
- кашлица;
- зачервено гърло;
- стомашно неразположение нарушено храносмилане;
- кариеси по зъбите;
- болка, която засяга мускулите, лигаментите, сухожилията, ставите и костите;
- висока температура;
- гръдна болка;
- диария или стомашна болка.

Нечести

- нарушения на съня;
- изтръпване или скованост;
- сърцебиене;
- сърцебиене– признаци на неправилен сърдечен ритъм;
- кървене от носа;
- сухота в устата;
- сърбеж или обрив;
- мускулни спазми;
- мускулна болка, болезненост или чувствителност;
- болка в ръцете или краката;
- затруднено или болезнено отделяне на урина – това може да са признаци на запушване на пикочния мехур или ретенция на урина.
- оток на ръцете, глезените и стъпалата;
- умора.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно [чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ultibro Breezhaler

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след “Годен до:”/“EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

Капсулите да се съхраняват в оригиналния блистер, за да се предпазят от влага, и да не се вадят от него до момента преди употреба.

Всеки инхалатор трябва да се изхвърли след 30 дни употреба.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или показва признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ultibro Breezhaler

- Активните вещества са индакатерол (като малеат) и гликопирониум бромид. Доставената доза (дозата, която се отделя от крайника на инхалатора) съответства на 85 микрограма индакатерол (което е еквивалентно на 110 микрограма индакатерол малеат) и 43 микрограма гликопирониум (еквивалентни на 54 микрограма гликопирониев бромид).
- Другите съставки на праха за инхалация са лактоза монохидрат и магнезиев стеарат.

Как изглежда Ultibro Breezhaler и какво съдържа опаковката

В тази опаковка ще намерите инхалатор заедно с капсули в блистери.

Капсулите имат прозрачно жълто капаче и безцветно прозрачно тяло. Съдържат бял до почти бял прах, с продуктов код "IGP110.50", отпечатан в синьо под две черти върху тялото и логото на компанията (L), отпечатано в черно върху капачето.

Предлагат се следните опаковки:

Единична опаковка, съдържаща 6x1, 12x1 или 30x1 твърди капсули, заедно с един инхалатор.

Групови опаковки, съдържащи 90 (3 опаковки по 30x1) твърди капсули и 3 инхалатора.

Групови опаковки, съдържащи 96 (4 опаковки по 24x1) твърди капсули и 4 инхалатора.

Групови опаковки, съдържащи 150 (25 опаковки по 6x1) твърди капсули и 25 инхалатора.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Обединено кралство

Производител

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.

Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma

Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Инструкции за употреба на инхалатор Ultibro Breezhaler

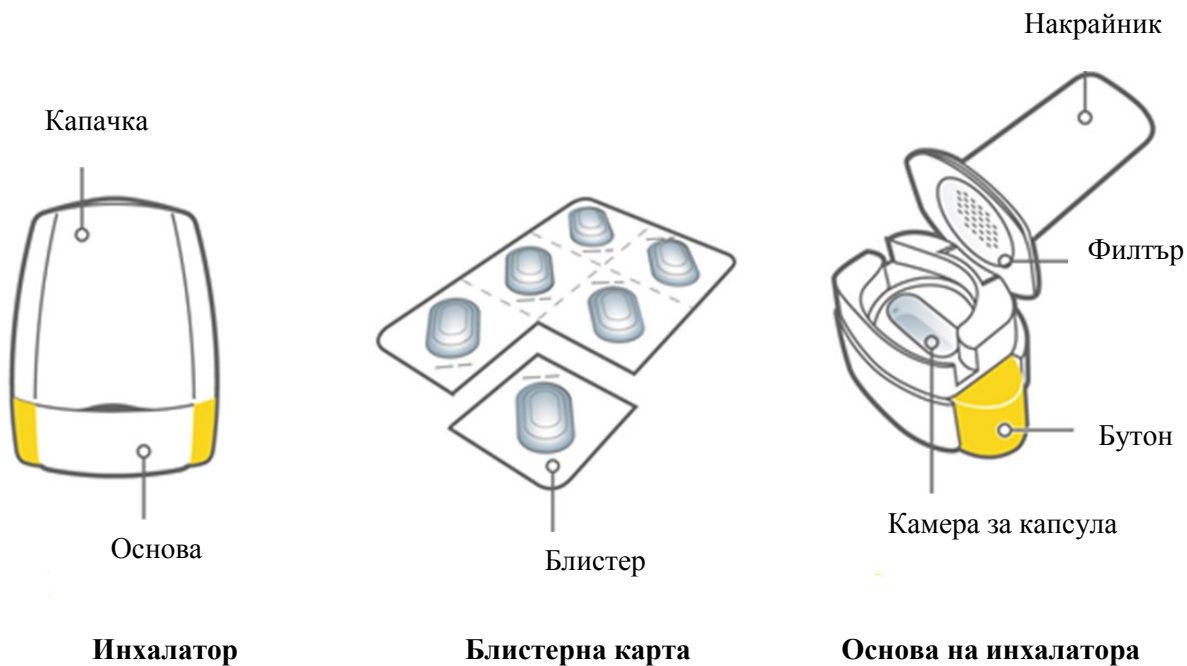
Моля прочетете следните инструкции внимателно, за да научите как да използвате това лекарство.

- Използвайте само инхалатора Ultibro Breezhaler в тази кутия. Не използвайте капсулите Ultibro Breezhaler с друг инхалатор, нито инхалатора Ultibro Breezhaler за прием на други капсули.
- Не изваждайте капсулата през фолиото, за да я вземете от блистера.
- Когато започнете нова опаковка, използвайте само инхалатора Ultibro Breezhaler в новата опаковка.
- Всеки инхалатор трябва да се изхвърли след 30 дни употреба. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарствата и инхалаторите, които вече не са необходими.
- Не поглъщайте капсулите. Прахът в капсулите е за инхалиране.

Вашата опаковка Ultibro Breezhaler

Всяка опаковка Ultibro Breezhaler съдържа:

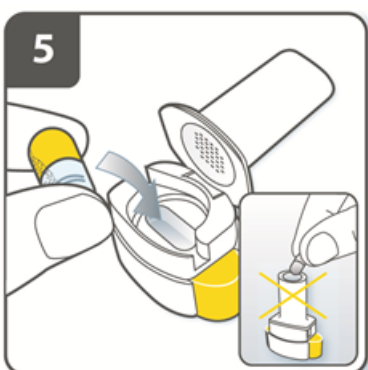
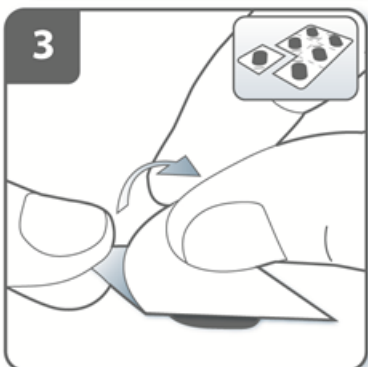
- един инхалатор Ultibro Breezhaler
- един или повече блистери, съдържащи капсули Ultibro Breezhaler, които да се използват с инхалатора.



Как да използвате инхалатора



Издърпайте капачката.



Отворете инхалатора:

Задръжте основата на инхалатора и наклонете накрайника. По този начин инхалаторът се отваря.

Подгответе капсулата:

Отделете един от блистерите от блистерната карта като скъсате по хода на перфорацията. Вземете отделения блистер и отлепете предпазното фолио, за да получите достъп до капсулата.

Не изваждайте капсулата през фолиото.

Вземете капсулата:

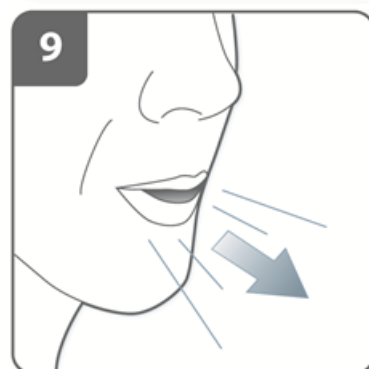
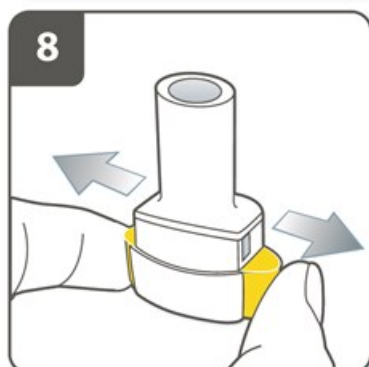
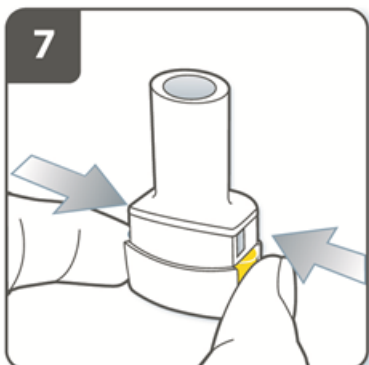
Капсулите трябва винаги да се съхраняват в блистера и да се изваждат непосредствено преди употреба.

Със сухи ръце вземете капсулата от блистера. Не гълтайте капсулата.

Поставете капсулата:

Поставете капсулата в камерата за капсула на инхалатора.

Никога не поставяйте капсулата директно в накрайника.



Затворете инхалатора:

Затворете инхалатора, докато чуете “щракване”.

Пробийте капсулата:

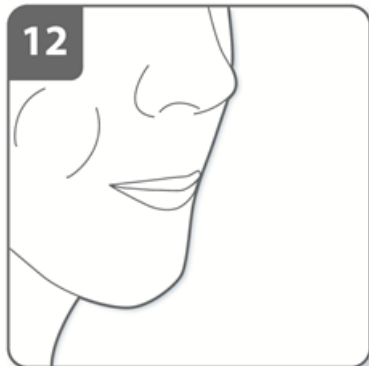
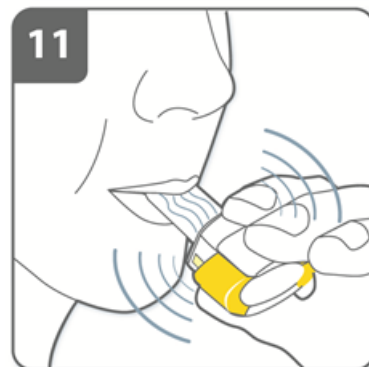
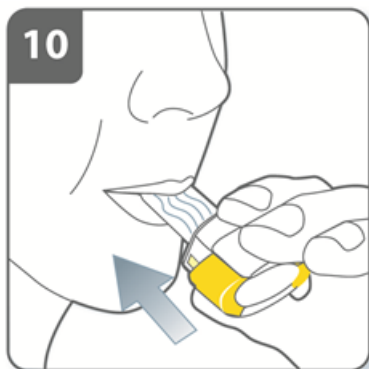
- Задръжте инхалатора в изправено положение с накрайника сочещ нагоре.
- Пробийте капсулата като натиснете едновременно бутоните, разположени от двете страни. **Направете го само веднъж.**
- При пробиване на капсулата трябва да се чуе “щракване”.

Освободете напълно страничните бутони.

Издишайте:

Преди да поставите накрайника в устата си издишайте напълно.

Не духайте срещу накрайника.



Инхалирайте лекарството:

За да вдишате лекарството дълбоко в белите дробове:

- Дръжте инхалатора, както е показано на фигурата. Страничните бутони трябва да сочат ляво и дясно. Не ги натискайте.
- Поставете накрайника в устата си и затворете устните си около него.
- Вдишайте бързо, но без прекъсване, колкото можете по-дълбоко. **Не натискайте страничните бутони.**

Забележка:

Като вдишвате през инхалатора, капсулата се завърта в камерата и трябва да чуете бръмчене. Ще усетите сладък вкус при преминаване на лекарството в белите дробове.

Ако не чувате бръмчене:

Капсулата може да се е блокирала в камерата за капсула. Ако това се случи:

- Отворете инхалатора и внимателно освободете капсулата, като почуквате основата на инхалатора. **Не натискайте страничните бутони.**
- Инхалирайте лекарството отново, като повторите стъпки 9 и 10.

Задръжте дъха си:

След като сте инхалирали лекарството:

- **Задръжте дъха си** за поне 5-10 секунди или колкото можете, докато изваждате инхалатора от устата си.
- След това издишайте.
- Отворете инхалатора, за да видите дали не е останал някакъв прах в капсулата.

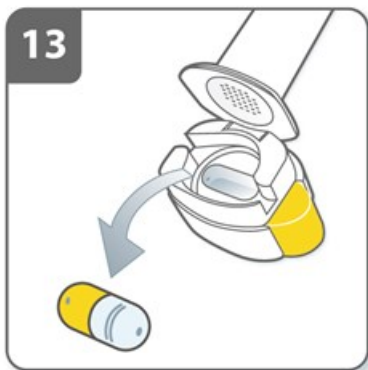
Ако е останал прах в капсулата:

- Затворете инхалатора.
- Повторете стъпки от 9 до 12.

Повечето хора са способни да изпразнят капсулата с една или две инхалации.

Допълнителна информация

Понякога е възможно някои хора да се закашлят за кратко след инхалиране на лекарството. Ако това стане, не се тревожете. Щом капсулата е празна, значи сте приели достатъчно от Вашето лекарство.



След като сте приключили с приема на Вашата дневна доза Ultibro Breezhaler:

- Отворете отново накрайника и отстранете празната капсула, като я изсипете от камерата за капсула. Изхвърлете празната капсула в боклука.
- Затворете инхалатора и поставете капачката.

Не съхранявайте непробити капсули в инхалатора.

Допълнителна информация

Понякога много малки частици от капсулата могат да преминат през филтъра и да попаднат в устата Ви. Ако това се случи, може да усетите тези частици с езика си. Не е вредно, ако погълнете или инхалирате тези частици. Вероятността капсулата да се счупи на парченца се повишава, ако случайно се продупчи повече от един път (стъпка 7).

Как да почистите Вашия инхалатор

Никога не изплаквайте инхалатора с вода. Ако искате да го почистите, избършете накрайника отвън и отвътре с чиста, суха, немъхеста кърпа, за да отстраните останалия прах. Дръжте инхалатора сух.