

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

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

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

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

Всяка доставена доза (дозата, която се отделя от крайника на инхалатора) съдържа 110 микрограма индакатерол малеат, което съответства на 85 микрограма индакатерол и 54 микрограма гликопирониев бромид, което съответства на 43 микрограма 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 (прах за инхалация)

Капсули с прозрачно жълто капаче и безцветно прозрачно тяло, съдържащи бял до почти бял прах, с код на продукта "IGP110.50", отпечатан в синьо под две сини черти върху тялото и логото на компанията () , отпечатано в черно върху капачето.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Ulunar 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 Ulunar Breezhaler.

Препоръчва се Ulunar 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

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

### Бъбречно увреждане

Ulunar 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

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

### Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Ulunar Breezhaler в педиатричната популация (под 18 години) за показанието ХОББ. Безопасността и ефикасността на Ulunar 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 Ulunar Breezhaler (вж. точка 6.6). Трябва да се използва инхалаторът, който се отпуска с всяка нова рецепта.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, как правилно да прилагат лекарствения продукт. Пациентите, при които не се наблюдава подобрене на дишането, трябва да бъдат попитани, дали не гълтат лекарствения продукт 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**

Ulunar 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 Ulunar Breezhaler (вж. точка 4.5).

### Астма

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

Дългодействащите бета<sub>2</sub>-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

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

### Свърхчувствителност

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

### Парадоксален бронхоспазъм

Приложението на Ulunar Breezhaler може да доведе до 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 Ulunar 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 Ulunar 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 Ulunar 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, Ulunar 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

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

Бета<sub>2</sub>-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 бета<sub>2</sub>-адренергични агонисти (long-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists, LABA) или LABA-съдържащи комбинирани продукти, като Ulunar Breezhaler, 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. Ulunar Breezhaler трябва да се използва с повишено внимание в тези пациентски групи.

#### Хипокалиемия

Бета<sub>2</sub>-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 Ulunar Breezhaler в препоръчителните терапевтични дози (вж. точка 5.1).

#### Хипергликемия

Инхалирането на високи дози бета<sub>2</sub>-адренергични агонисти може да предизвика повишаване на нивата на плазмената глюкоза. При започване на лечение с Ulunar Breezhaler плазмените глюкозни нива трябва да бъдат внимателно проследявани при пациенти с диабет.

По време на дългосрочни клинични проучвания повече пациенти на Ulunar Breezhaler са имали клинично значими промени в нивата на кръвната захар (4,9%), при приложение на препоръчителните дози спрямо плацебо (2,7%). Ulunar Breezhaler не е проучван при пациенти с недобре контролиран захарен диабет, поради което при такива пациенти се препоръчват повишено внимание и подходящо мониториране.

#### Общи нарушения

Ulunar Breezhaler трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с конвулсивни нарушения или тиреотоксикоза или при пациенти, които са необичайно чувствителни към бета<sub>2</sub>-адренергични агонисти.

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен 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 активни вещества, не води до взаимно повлияване на фармакокинетиката им.

Не са провеждани конкретни проучвания за взаимодействия с Ulunar Breezhaler. Информацията за потенциалните взаимодействия е базирана на потенциалните взаимодействия на двете активни вещества.

## Не се препоръчва едновременно приложение

### Бета-адренергични блокери

Бета-адренергичните блокери могат да отслабят или антагонизират ефектите на бета<sub>2</sub>-адренергичните агонисти. Поради тази причина Ulunar 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 Ulunar 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

### Терапии водещи до хипокалиемия

Съвместното лечение с медикаменти, водещи до хипокалиемия като метилксантинови производни, кортикостероиди или калий-губещи диуретици може да потенцира възможните хипокалиемични ефекти на бета<sub>2</sub>-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 транспортните молекули*  
Инхибирането на ключовите участници в клирънса на индакатерол СYP3A4 и Р-гликопротеин (Р-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 Ulunar 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 Ulunar 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 Ulunar 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 индивиди.

### **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 Ulunar Breezhaler и отделните активни вещества.

#### Обобщение на профила на безопасност

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

Ulunar 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 лекарствения продукт (при поне 3% от пациентите на Ulunar Breezhaler с честота по-висока, отколкото при плацебо) са кашлица, назофарингит и главоболие.

#### Таблично обобщение на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, получени по време на клиничните изпитвания и от постмаркетингови източници са изброени съгласно MedDRA по системо-органи класове (Таблица 1). В рамките на всеки системо-органи 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**

<b>Нежелани реакции</b>	<b>Честота</b>
<b>Инфекции и инфестации</b>	
Инфекция на горни дихателни пътища	Много чести
Назофарингит	Чести
Инфекция на пикочните пътища	Чести
Синузит	Чести
Ринит	Чести
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Свръхчувствителност	Чести
Ангиоедем <sup>2</sup>	Нечести
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Хипергликемия и захарен диабет	Чести
<b>Психични нарушения</b>	
Безсъние	Нечести
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Замаяност	Чести
Главоболие	Чести
Парестезии	Редки
<b>Нарушения на очите</b>	
Глаукома <sup>1</sup>	Нечести
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Исхемична болест на сърцето	Нечести
Предсърдно мъждене	Нечести
Тахикардия	Нечести
Сърцебиене	Нечести
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Кашлица	Чести
Орофарингеална болка, включително възпалено гърло	Чести
Парадоксален бронхоспазъм	Нечести
Дисфония <sup>2</sup>	Нечести
Епистаксис	Нечести
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Диспепсия	Чести
Зъбен кариес	Чести
Гастроентерит	Нечести
Сухота в устата	Нечести
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Сърбеж/обрив	Нечести
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Мускулно-скелетна болка	Нечести
Мускулни спазми	Нечести
Миалгия	Нечести
Болка в крайниците	Нечести
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Обструкция на пикочния мехур и ретенция на урина	Чести



### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Пирексия <sup>1</sup>	Чести
Гръдна болка	Чести
Периферен оток	Нечести
Умора	Нечести

<sup>1</sup> Нежелана реакция, наблюдавана при Ulunar Breezhaler, но не и при отделните съставки.

<sup>2</sup> Съобщения, получени по време на постмаркетинговия опит; честотите са изчислени въз основа на данните от клиничните изпитвания.

### 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 Ulunar Breezhaler.

Предозирането с индакатерол би могло да доведе до засилване на ефектите, характерни за бета<sub>2</sub>-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 изпразване 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 бета<sub>2</sub>-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

#### Ulunar Breezhaler

Когато индакатерол и гликопирониум се прилагат заедно в Ulunar 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 бета<sub>2</sub>-адренергичните рецептори и М3-рецепторите в централните и периферните дихателни пътища, бета<sub>2</sub>-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 бета<sub>2</sub>-адренергични агонисти и мускаринови антагонисти би била от полза.

### *Индакатерол*

Индакатерол е дългодействащ бета<sub>2</sub>-адренергичен агонист за еднократно дневно приложение. Фармакологичните ефекти на бета<sub>2</sub>-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 бета<sub>2</sub>-адренергичен агонист, проявяващ многократно по-голяма агонистична активност по отношение на бета<sub>2</sub>-рецепторите спрямо бета<sub>1</sub> и бета<sub>3</sub>-рецепторите.

Когато се инхалира индакатерол действа локално в белите дробове като бронходилататор. Индакатерол е парциален агонист на човешките бета<sub>2</sub>-адренергични рецептори с наномоларен потенциал.

Въпреки че бета<sub>2</sub>-адренергичните рецептори са преобладаващите адренергични рецептори в бронхиалната гладка мускулатура, а в човешкото сърце преобладават бета<sub>1</sub>-адренергичните рецептори, в сърцето има и бета<sub>2</sub>-адренергични рецептори, включващи 10-50% от общия брой адренергични рецептори. Наличието им в сърцето увеличава възможността дори при високоселективни бета<sub>2</sub>-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 М<sub>3</sub> рецепторите при хора, отколкото към М<sub>2</sub> рецепторите.

### Фармакодинамични ефекти

Комбинацията на индакатерол и гликопирониум в Ulunar 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 след прилагане на дозата.

Средният бронходилататорен ефект, получен в резултат на серия измервания на ФЕО<sub>1</sub> в рамките на 24 часа е 320 ml след 26 седмично приложение. Ефектът е малко по-голям при Ulunar 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 Ulunar 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 Ulunar 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 Ulunar Breezhaler.

Изследвана е сърдечната честота при пациенти с ХОББ, при които са прилагани дози превишаващи терапевтичните. Не са наблюдавани значими ефекти на Ulunar 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

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 8 пъти препоръчителната терапевтична доза.

Ефектите на Ulunar Breezhaler върху QTc интервала са изследвани при здрави доброволци, след инхалиране на Ulunar 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 Ulunar 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 микрограма/86 микрограма и 464 микрограма/86 микрограма на Ulunar 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 Ulunar Breezhaler от 464 микрограма/86 микрограма 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 Ulunar 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 Ulunar Breezhaler включва шест проучвания, в които са включени над 8 000 пациенти: 1) а 26-седмично, плацебо и активно контролирано (индакатерол веднъж дневно, гликопирониум веднъж дневно, открит 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, открит тиотропиум веднъж дневно) проучване; 4) а 52-седмично, плацебо контролирано проучване; 5) 3-седмично плацебо и активно контролирано (тиотропиум веднъж дневно) проучване за толериране на физическо натоварване; 6) 52-седмично активно контролирано (флутиказон/салметерол два пъти дневно) проучване.

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, с анамнеза за  $\geq 1$  умерено тежка или тежка екзацербация на ХОББ през изминалата година. В 52-седмичното активно контролирано проучване са включени пациенти с умерено тежка до много тежка ХОББ, с анамнеза за  $\geq 1$  умерено тежка или тежка екзацербация на ХОББ през изминалата година.

### Ефекти върху функцията на белия дроб

Ulnar Breezhaler показва клинично значимо подобрение в белодробната функция (измерена чрез форсирания експираторен обем за една секунда, ФЕО<sub>1</sub>) 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 бета<sub>2</sub>-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) Ulnar Breezhaler повишава най-ниския денонощен ФЕО<sub>1</sub> с 80 ml (Ulnar Breezhaler n=82; плацебо n=42) при пациентите с най-ниска степен на обратимост (<5%) (p=0,053) и с 220 ml (Ulnar Breezhaler n=392, плацебо n=190) при тези пациенти, с по-висока степен на обратимост на изходно ниво (≥5%) спрямо плацебо (p<0,001).

### *ФЕО<sub>1</sub> в края на дозовия интервал и върхов ФЕО<sub>1</sub>:*

Ulnar Breezhaler повишава в края на дозовия интервал ФЕО<sub>1</sub> в края на дозовия интервал 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 рамена на монотерапия (индакатерол и гликопирониум), както и с терапевтичното рамо на тиотропиум, като се вижда от таблицата по-долу.

### **Най-нисък денонощен ФЕО<sub>1</sub> след прилагане на дозата (средна стойност по метода на най-малките квадрати) на 1-ия ден и на 26-та седмица (първична крайна точка)**

<b>Разлики в терапите</b>	<b>1-ви ден</b>	<b>26-та седмица</b>
Ulnar Breezhaler – плацебо	190 ml (p<0,001)	200 ml (p<0,001)
Ulnar Breezhaler – индакатерол	80 ml (p<0,001)	70 ml (p<0,001)
Ulnar Breezhaler – гликопирониум	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
Ulnar Breezhaler – тиотропиум	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

Средният ФЕО<sub>1</sub>, 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 Ulnar Breezhaler на 26-та седмица при сравнение с флутиказон/салметерол (средна терапевтична разлика по метода на най-малките квадрати 100 ml, p<0,001), на 52-ра седмица, при сравнение с плацебо (средна терапевтична разлика по метода на най-малките квадрати 189 ml, p<0,001) и при всички останали визити до 64-та седмица, при сравнение с гликопирониум (средна терапевтична разлика по метода на най-малките квадрати 70-80 ml, p <0,001) и тиотропиум (средна терапевтична разлика по метода на най-малките квадрати 60-80 ml, p <0,001). В 52-седмичното активно контролирано проучване средният ФЕО<sub>1</sub> преди прилагане на дозата е статистически значимо в полза на Ulnar Breezhaler при всички визити до 52-ра седмица спрямо флутиказон/салметерол (средна терапевтична разлика по метода на най-малките квадрати 62-86 ml, p<0,001). На 26-та седмица Ulnar Breezhaler води до статистически значимо подобрение във върховия ФЕО<sub>1</sub> при сравнение с плацебо, през първите 4 часа след прилагане на дозата (средна терапевтична разлика по метода на най-малките квадрати 330 ml) (p<0,001).

### *ФЕО<sub>1</sub> стандартизирана площ под кривата, AUC:*

Ulnar Breezhaler повишава ФЕО<sub>1</sub> стандартизирана площ под кривата AUC<sub>0-12</sub>, 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:*

Ulnar 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 (средна терапевтична разлика по метода на най-малките квадрати 1,09,  $p < 0,001$ ), тиотропиум (средна терапевтична разлика по метода на най-малките квадрати 0,51,  $p = 0,007$ ) и флутиказон/салметерол (средна терапевтична разлика по метода на най-малките квадрати 0,76,  $p = 0,003$ ). Подобренението спрямо индакатерол и гликопирониум е съответно 0,26 и 0,21.

Статистически значимо по-висок процент от пациентите, приемащи Ulnar 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 Ulnar Breezhaler демонстрират клинично значимо подобрене на 26-та седмица при сравнение с тиотропиум (68,1% Ulnar Breezhaler спрямо 59,2% тиотропиум,  $p = 0,016$ ) и флутиказон/салметерол (65,1% Ulnar Breezhaler спрямо 55,5% флутиказон/салметерол,  $p = 0,088$ ).

#### *Свързано със здравето качество на живот:*

Ulnar 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 (средна терапевтична разлика по метода на най-малките квадрати -3,01,  $p = 0,002$ ) и тиотропиум (средна терапевтична разлика по метода на най-малките квадрати -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 терапевтична разлика по метода на най-малките квадрати -2,69,  $p < 0,001$ ). На 52-ра седмица понижението спрямо флутиказон/салметерол е статистически значимо (средна терапевтична разлика по метода на най-малките квадрати -1,3,  $p = 0,003$ ).

Статистически значимо по-голям процент от пациентите, приемащи Ulnar Breezhaler отговарят с клинично значимо подобрене в SGRQ скор (дефинирано като понижение 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% Ulnar Breezhaler спрямо 56,4% тиотропиум,  $p = 0,047$ ), на 64-та седмица спрямо гликопирониум и тиотропиум (съответно 57,3% Ulnar Breezhaler спрямо 51,8% гликопирониум,  $p = 0,055$ ; спрямо 50,8% тиотропиум,  $p = 0,051$ ) и на 52-ра седмица спрямо флутиказон/салметерол (49,2% Ulnar Breezhaler спрямо 43,7% флутиказон/салметерол, вероятно съотношение [Odds ratio]: 1,30,  $p < 0,001$ ).

#### *Ежедневни дейности*

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

### *Екзацербации на ХОББ*

На 64-та седмица на проучването, сравняващо Ulunar Breezhaler (n=729), гликопирониум (n=739) и тиотропиум (n=737), Ulunar 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 пациентогодини е 0,94 за Ulunar Breezhaler (812 събития), 1,07 за гликопирониум (900 събития) и 1,06 за тиотропиум (898 събития). Ulunar 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 пациентогодини е 3,34 за Ulunar Breezhaler (2 893 събития), 3,92 за гликопирониум (3 294 събития) и 3,89 за тиотропиум (3 301 събития).

В 52-седмичното проучване, сравняващо Ulunar Breezhaler (n=1 675) и флутиказон/салметерол (n=1 679), Ulunar Breezhaler постига първичната крайна точка на проучването за неинфериорност по отношение на честотата на всички екзацербации на ХОББ (леки, умерено тежки или тежки) спрямо флутиказон/салметерол. Броят на всички екзацербации на ХОББ/пациентогодини е 3,59 за Ulunar Breezhaler (4 531 събития) и 4,03 за флутиказон/салметерол (4 969 събития). Освен това Ulunar Breezhaler показва допълнително превъзходство, като намалява годишната честота на всички екзацербации с 11% спрямо флутиказон/салметерол (p=0,003).

Сравнено с флутиказон/салметерол Ulunar Breezhaler намалява годишната честота на умерено тежките или тежки екзацербации със 17% (p<0,001), а на тежките екзацербации (изискващи хоспитализация) с 13% (без статистическа значимост, p=0,231). Броят на умерено тежките или тежки екзацербации на ХОББ/пациентогодини е 0,98 за Ulunar Breezhaler (1 265 събития) и 1,19 за флутиказон/салметерол (1 452 събития). Ulunar Breezhaler удължава времето до първата умерено тежка или тежка екзацербация, понижавайки риска за екзацербация с 22% (p<0,001) и удължава времето до първата тежка екзацербация, понижавайки риска за екзацербация с 19% (p=0,046).

Честотата на пневмония е 3,2% в рамото на Ulunar Breezhaler спрямо 4,8% в рамото на флутиказон/салметерол (p=0,017). Времето до първата пневмония е удължено при Ulunar Breezhaler спрямо флутиказон/салметерол (p=0,013).

В друго проучване, сравняващо Ulunar Breezhaler (n=258) и флутиказон/салметерол (n=264), с продължителност 26 седмици, броят на умерените или тежките екзацербации на ХОББ в пациентогодини е 0,15 спрямо 0,18 (18 случая спрямо 22 случая), съответно (p=0,512), а броят на всички екзацербации на ХОББ в пациентогодини (леки, умерени или тежки) е 0,72 спрямо 0,94 (86 случая спрямо 113 случая), съответно (p=0,098).

### *Употреба на спасителна терапия*

На 26-та седмица Ulunar 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 е с 0,76 впръсквания на ден (p<0,001) при сравнение с тиотропиум. На 52-ра седмица Ulunar Breezhaler намалява употребата на спасителна терапия с 0,25 впръсквания на ден в сравнение с флутиказон/салметерол (p<0,001).

### *Физическа издръжливост*

Ulunar Breezhaler, приложен сутринта, намалява динамичната хиперинфляция и подобрява продължителността на физическите упражнения, като ефектът е налице и се задържа от прилагане на първата доза нататък. На първия ден от лечението, инспираторният капацитет при физическа натовареност е сигнификантно подобрен (средна терапевтична разлика по метода на най-малките квадрати 250 ml,  $p < 0,001$ ), при сравнение с плацебо. След три седмици лечение, подобренето в инспираторния капацитет на Ulunar Breezhaler е по-силно изразено (средна терапевтична разлика по метода на най-малките квадрати 320 ml,  $p < 0,001$ ) и нараства продължителността на упражненията (средна терапевтична разлика по метода на най-малките квадрати 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 Ulunar Breezhaler във всички подгрупи на педиатричната популация при хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

#### Ulunar Breezhaler

След инхалиране на Ulunar 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 Ulunar Breezhaler и индакатерол, използван като монотерапия. Стационарната експозиция на индакатерол, след инхалиране на Ulunar Breezhaler е или подобна или малко по-ниска от системната експозиция след инхалиране на индакатерол като монотерапия.

След инхалиране на Ulunar 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 Ulunar 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 микрограма и 480 микрограма (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 С- 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 [<sup>3</sup>H]-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%. Билиарният 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 микрограма до 480 микрограма).

### 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 микрограма.

## Специални популации

### Ulunar Breezhaler

Популационен фармакокинетичен анализ на данни при пациенти с ХОББ, след инхалиране на Ulunar 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 ФЕО<sub>1</sub> не оказват видим ефект върху системната експозиция на индакатерол и гликопирониум, след инхалиране на Ulunar 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 ФЕО<sub>1</sub> видимо не повлияват системната експозиция.

### Пациенти с чернодробно увреждане

#### Ulunar Breezhaler:

Базирайки се на клиничните фармакокинетични характеристики на съставните му вещества, Ulunar 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 АУС на индакатерол, нито се наблюдават различия по отношение на свързането 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

#### Ulunar Breezhaler:

Базирайки се на клиничните фармакокинетични характеристики на съставните му вещества, Ulunar 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, Ulunar 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

Ulunar 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**

Ulunar 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 Ulunar Breezhaler и при всяка една от съставките му, приложени като монотерапия. Ефектът върху сърдечната честота при Ulunar 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 Ulunar 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 Ulunar 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 бета<sub>2</sub>-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 F<sub>1</sub> поколенията 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 бета<sub>2</sub>-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

Инхалаторът във всяка опаковка трябва да се изхвърли, след като се използват всички капсули в опаковката.

### **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**

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. Всеки блистер съдържа или 6 или 10 твърди капсули.

Единична опаковка, съдържаща 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 или 90x1 твърди капсули, заедно с 1 инхалатор.

Групови опаковки, съдържащи 96 (4 опаковки по 24x1) твърди капсули и 4 инхалатора.  
Групови опаковки, съдържащи 150 (15 опаковки по 10x1) твърди капсули и 15 инхалатора.  
Групови опаковки, съдържащи 150 (25 опаковки по 6x1) твърди капсули и 25 инхалатора.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

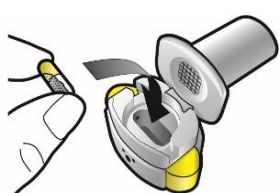
### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Трябва да се използва нов инхалатор при всяко ново предписване. Инхалаторът във всяка опаковка трябва да се изхвърли, след като се използват всички капсули в опаковката.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

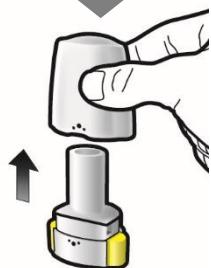
## Инструкции за работа и употреба

Моля, прочетете внимателно целите **Инструкции за употреба** преди да използвате Ulunar Breezhaler.

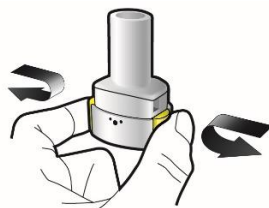


**Поставете**

**1**

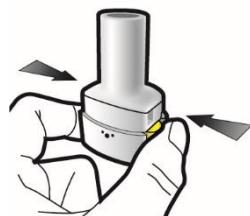


Стъпка 1а:  
**Издърпайте капачката**

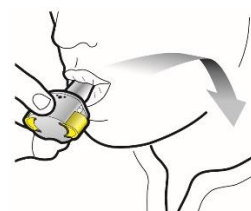


**Пробийте и освободете**

**2**



Стъпка 2а:  
**Пробийте веднъж капсулата**  
Задръжте инхалатора в изправено положение. Пробийте капсулата като натиснете едновременно бутоните, разположени от двете страни.



**Инхалирайте дълбоко**

**3**



Стъпка 3а:  
**Издишайте напълно**  
Не духайте срещу накрайника.

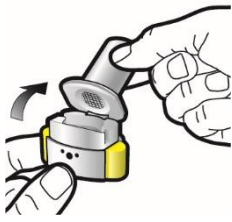


**Проверете дали капсулата е празна**

**Проверка**



**Проверете дали капсулата е празна**  
Отворете инхалатора, за да видите, дали е останал прах в капсулата.



Стъпка 1б:  
**Отворете инхалатора**

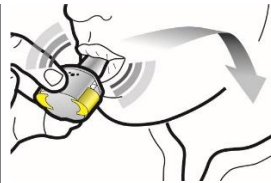


Стъпка 1в:  
**Вземете капсула**  
Отделете едно от гнездата на блистера. Отлепете предпазното фолио на блистера и извадете капсулата. Не избутвайте капсулата през фолиото. Не гълтайте капсулата.

При пробиване на капсулата трябва да се чуе звук. Пробийте капсулата само веднъж.



Стъпка 2б:  
**Освободете страничните бутони**



Стъпка 3б:  
**Инхалирайте дълбоко лекарството**  
Дръжте инхалатора, както е показано на картинката. Поставете накрайника в устата си и затворете устните си около него. Не натискайте страничните бутони.

Вдишайте бързо и колкото можете по-дълбоко. По време на инхалацията ще чуете бръмчащ звук. Възможно е да усетите вкуса на лекарството докато инхалирате.



Стъпка 3в:  
**Задръжте дъха си**  
Задръжте дъха си за поне 5 секунди.

Ако е останал прах в капсулата:

- Затворете инхалатора.
- Повторете стъпки 3а до 3в.



**Останал прах    Празна**



**Отстранете празната капсула**

Изхвърлете празната капсула в контейнера за домашни отпадъци. Затворете инхалатора и поставете капачката.



Стъпка 1г:  
**Поставете капсулата**  
Никога не поставяйте  
капсулата директно в  
накрайника.



Стъпка 1д:  
**Затворете инхалатора**

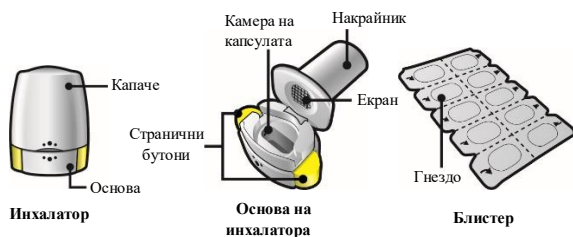
#### **Важна информация**

- Капсулите Ulunar Breezhaler трябва винаги да се съхраняват в блистера и да се изваждат непосредствено преди употреба.
- Не избулвайте капсулата през фолиото, за да я извадите от блистера.
- Не гълтайте капсулата.
- Не използвайте капсулите Ulunar Breezhaler с друг инхалатор.
- Не използвайте инхалатора Ulunar Breezhaler за прилагане на друг вид капсула или лекарство.
- Никога не поставяйте капсулата в устата си или в накрайника на инхалатора.
- Не натискайте страничните бутони повече от веднъж.
- Не духайте срещу накрайника.
- Не натискайте страничните бутони докато инхалирате през накрайника.
- Не пипайте капсулите с мокри ръце.
- Никога не изплаквайте инхалатора с вода.



Опаковката на Вашия инхалатор Ulunar Breezhaler съдържа:

- Един инхалатор Ulunar Breezhaler
- Един или повече блистери, всеки съдържащ 6 или 10 капсули Ulunar Breezhaler, които да се използват с инхалатора



**Често задавани въпроси**

**Защо инхалаторът не издава шум по време на инхалацията?**

Капсулата може да заседне в камерата. Ако това се случи, внимателно я освободете като почуквате по основата на инхалатора. Инхалирайте лекарството отново като повторите стъпки 3а до 3в.

**Какво трябва да направя, ако прахът остане вътре в капсулата?**

Не сте приели достатъчно от Вашето лекарство. Затворете инхалатора и повторете стъпки 3а до 3в.

**Кашлях след инхалацията – има ли значение?**

Това може да се случи. Щом капсулата е празна, сте приели достатъчно от Вашето лекарство.

**Усетих малки частици от капсулата върху езика си – има ли значение?**

Това може да се случи. Не е вредно. Вероятността капсулата да се счупи на малки парченца се повишава, ако е пробита повече от веднъж.

**Почистване на инхалатора**

Избършете накрайника отвън и отвътре с чиста, суха кърпа, която не отделя влакна, за да отстраните останалия прах. Пазете инхалатора сух. Никога не изплаквайте инхалатора с вода.

**Изхвърляне на инхалатора след употреба**

Всеки инхалатор трябва да се изхвърли след като всички капсули са използвани. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарствата и инхалаторите, които вече не са необходими.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/917/001-008

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

Дата на първо разрешаване: 23 април 2014 г.  
Дата на последно подновяване: 15 януари 2019 г.

**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 Nürnberg  
Германия

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **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 (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт посочени са в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

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

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) 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 във всички следващи одобрени 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).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ulnar 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  
10 x 1 капсули + 1 инхалатор  
12 x 1 капсули + 1 инхалатор  
30 x 1 капсули + 1 инхалатор  
90 x 1 капсули + 1 инхалатор

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За употреба само с инхалатора, предоставен в опаковката.  
Не поглъщайте капсулите.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Инхалаторно приложение  
Лечение за 90 дни [90 x 1 капсули + само 1 инхалатор].

**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:

Инхалаторът във всяка опаковка трябва да се изхвърли, след като се използват всички капсули в опаковката.

**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  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/917/001	6 капсули + 1 инхалатор
EU/1/14/917/007	10 капсули + 1 инхалатор
EU/1/14/917/002	12 капсули + 1 инхалатор
EU/1/14/917/003	30 капсули + 1 инхалатор
EU/1/13/917/004	90 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**

Ulunar Breezhaler



**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ulnar 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: 96 (4 опаковки по 24 x 1) капсули + 4 инхалатора.  
Групова опаковка: 150 (15 опаковки по 10 x 1) капсули + 15 инхалатора.  
Групова опаковка: 150 (25 опаковки по 6 x 1) капсули + 25 инхалатора.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ 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:

Инхалаторът във всяка опаковка трябва да се изхвърли, след като се използват всички капсули в опаковката.

**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  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/917/005	Групова опаковка, включваща 4 опаковки (24 капсули + 1 инхалатор)
EU/1/14/917/008	Групова опаковка, включваща 15 опаковки (10 капсули + 1 инхалатор)
EU/1/14/917/006	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**

Ulunar Breezhaler

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ulnar 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

24 x 1 капсули + 1 инхалатор. Част от груповата опаковка. Да не се продава отделно.  
10 x 1 капсули + 1 инхалатор. Част от груповата опаковка. Да не се продава отделно.  
6 x 1 капсули + 1 инхалатор. Част от груповата опаковка. Да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ 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:

Инхалаторът във всяка опаковка трябва да се изхвърли, след като се използват всички капсули в опаковката.

**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  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/917/005	Групова опаковка, включваща 4 опаковки (24 капсули + 1 инхалатор)
EU/1/14/917/008	Групова опаковка, включваща 15 опаковки (10 капсули + 1 инхалатор)
EU/1/14/917/006	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**

Ulunar Breezhaler

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

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

**1. ДРУГО**

- 1           Поставете
  - 2           Пробийте и освободете
  - 3           Инхалирайте дълбоко
- Проверка   Проверете дали капсулата е празна

Преди употреба прочетете листовката.



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ulnar 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

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

**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 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 Ulunar Breezhaler и за какво се използва
  2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ulunar Breezhaler
  3. Как да използвате Ulunar Breezhaler
  4. Възможни нежелани реакции
  5. Как да съхранявате Ulunar Breezhaler
  6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
- Инструкции за употреба на инхалатор Ulunar Breezhaler

#### 1. Какво представлява Ulunar Breezhaler и за какво се използва

##### Какво представлява Ulunar Breezhaler

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

##### За какво се използва Ulunar 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 Ulunar Breezhaler

### Не използвайте Ulunar Breezhaler

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

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Ulunar 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 гърчове или пристъпи;
- 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 Ulunar Breezhaler (вижте точка “Други лекарства и Ulunar 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 Ulunar Breezhaler

- **Спрете употребата на това лекарство и потърсете незабавно медицинска помощ**, 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 кожен обрив, сърбеж и уртикария (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.

Ulunar 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, тъй като не е проучено при тази възрастова група.

### **Други лекарства и Ulunar Breezhaler**

Трябва да кажете на 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 Ulunar 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);

### **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. Индакатерол, едно от активните вещества в Ulunar Breezhaler, може да попречи на раждането поради ефекта, който има върху матката.

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 Ulunar 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). Ако се почувствате замаян, докато приемате това лекарство, не шофирайте и не работете с машини.

### **Ulunar 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, свържете се с него, преди приемете този лекарствен продукт.

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

## **3. Как да използвате Ulunar 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 Ulunar 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 Ulunar Breezhaler**

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

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

### **Как да инхалирате Ulunar Breezhaler**

- Ulunar Breezhaler е за инхалаторно приложение.
- 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 Ulunar 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 Ulunar Breezhaler, намиращ се в опаковката.
- Изхвърлете инхалатора във всяка опаковка, след като се използват всички капсули в опаковката.
- 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 Ulunar 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 Ulunar Breezhaler. Може да се нуждаете от медицинска помощ. Възможно е да усетите, че сърцето Ви бие по-бързо от обичайното или да имате главоболие, да се чувствате сънливи, да имате гадене или да Ви се повръща, както и да имате зрителни нарушения, запек или затруднения при уриниране.

### **Ако сте пропуснали да използвате Ulunar 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 Ulunar Breezhaler**

- Продължете лечението с Ulunar Breezhaler толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.
- ХОББ е хронично заболяване и Ви трябва да използвате Ulunar 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:**

#### **Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

- затруднено дишане или преглъщане, подуване на езика, устните или лицето, уртикария, кожен обрив – това може да са признаци на алергична реакция;
- усещане за 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).

### **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);
- подуване предимно на езика, устните, лицето или гърлото (възможни признаци на ангиоедем);
- затруднено дишане със свирене на гърдите и кашлица;
- 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, **потърсете незабавно медицинска помощ.**

### **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**

- 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;
- затруднено или болезнено уриниране – това може да са признаци на запушване на пикочния мехур или ретенция на урина;
- висока температура;
- гръдна болка.

#### **Нечести**

- нарушения на съня;
- сърцебиене;
- сърцебиене – признаци на неправилен сърдечен ритъм;
- промяна на гласа (преграждане); кървене от носа;
- диария или болка в стомаха;
- сухота в устата;
- сърбеж или обрив;
- болка, която засяга мускулите, лигаментите, сухожилията, ставите и костите;
- мускулни спазми;
- мускулна болка, болезненост или чувствителност;
- болка в ръцете или краката;
- оток на ръцете, глезените и стъпалата;
- умора.

## Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- изтръпване или скованост.

### 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 Ulunar 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.

Инхалаторът във всяка опаковка трябва да се изхвърли, след като се използват всички капсули в опаковката.

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 Ulunar Breezhaler

- Активни вещества: индакатерол (като малеат) и гликопирониум бромид. Всяка капсула съдържа 143 микрограма индакатерол малеат, което съответства на 110 микрограма индакатерол, и 63 микрограма гликопирониум бромид, което съответства на 50 микрограма гликопирониум. 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).
- Други съставки на праха за инхалация: лактоза монохидрат и магнезиев стеарат (вижте точка 2 подзаглавие „Ulunar Breezhaler съдържа лактоза“).

### Как изглежда Ulunar Breezhaler и какво съдържа опаковката

Ulunar Breezhaler 85 микрограма/43 микрограма прах за инхалация, твърди капсули са прозрачни, жълти и съдържат бял до почти бял прах. Имат продуктово код “IGP110.50”, отпечатан в синьо под две сини ивици върху тялото, и логото на компанията (♯), отпечатано в черно върху капачето.

В тази опаковка ще намерите инхалатор заедно с капсули в блистери. Всеки блистер съдържа или 6 или 10 твърди капсули.



Предлагат се следните опаковки:

Единична опаковка, съдържаща 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 или 90x1 твърди капсули, заедно с 1 инхалатор.

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

Групови опаковки, съдържащи 150 (15 опаковки по 10x1) твърди капсули и 15 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

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Ирландия

#### **Производител**

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Германия

Novartis Farmacéutica SA

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Испания

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

#### **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**

APONTIS PHARMA Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: +49 2173 8955 4949

#### **Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal

Tel: +372 66 30 810

#### **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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

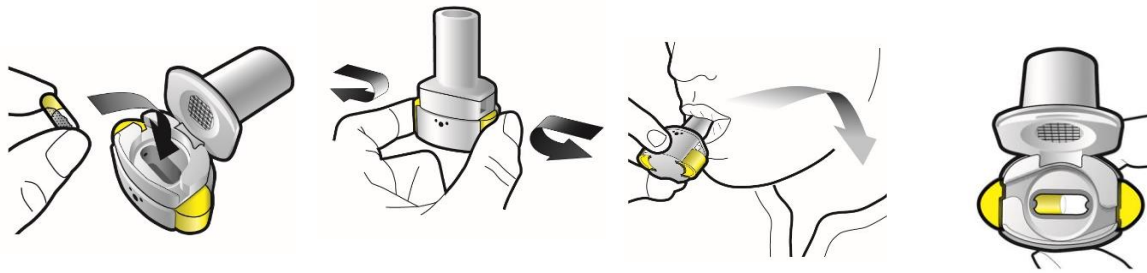
Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**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>

Моля, прочетете внимателно целите **Инструкции за употреба** преди да използвате Ulunar Breezhaler.



**Поставете**

**Пробийте и освободете**

**Инхалирайте дълбоко**

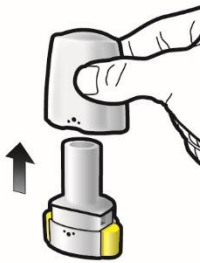
**Проверете дали капсулата е празна**

**1**

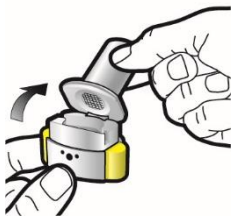
**2**

**3**

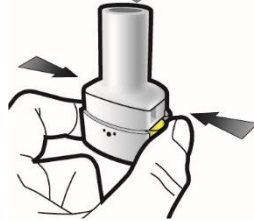
**Проверка**



Стъпка 1а:  
**Издърпайте капачката**



Стъпка 1б:  
**Отворете инхалатора**



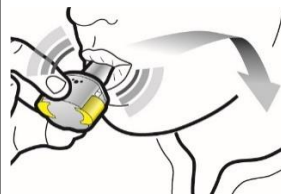
Стъпка 2а:  
**Пробийте веднъж капсулата**  
Задръжте инхалатора в изправено положение. Пробийте капсулата като натиснете едновременно бутоните, разположени от двете страни. При пробиване на капсулата трябва да се чуе звук. Пробийте капсулата само веднъж.



Стъпка 2б:  
**Освободете страничните бутони**



Стъпка 3а:  
**Издишайте напълно**  
Не духайте срещу накрайника.



Стъпка 3б:  
**Инхалирайте дълбоко лекарството**  
Дръжте инхалатора, както е показано на картинката. Поставете накрайника в устата си и затворете устните си около него. Не натискайте страничните бутони.



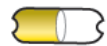
**Проверете дали капсулата е празна**  
Отворете инхалатора, за да видите, дали е останал прах в капсулата.

Ако е останал прах в капсулата:

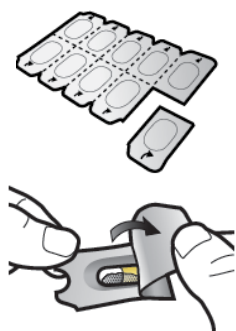
- Затворете инхалатора.
- Повторете стъпки 3а до 3в.



**Останал прах**



**Празна**



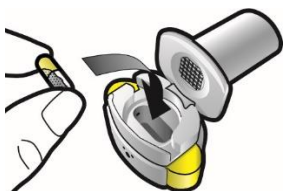
Стъпка 1в:

**Вземете капсула**

Отделете едно от гнездата на блистера. Отлепете предпазното фолио на блистера и извадете капсулата.

Не избутвайте капсулата през фолиото.

Не гълтайте капсулата.



Стъпка 1г:

**Поставете капсулата**

Никога не поставяйте капсулата директно в накрайника.



Стъпка 1д:

**Затворете инхалатора**

Вдишайте бързо и колкото можете по-дълбоко. По време на инхалацията ще чуете бръмчащ звук. Възможно е да усетите вкуса на лекарството докато инхалирате.



Стъпка 3в:

**Задръжте дъха си**

Задръжте дъха си за поне 5 секунди.



**Отстранете празната капсула**

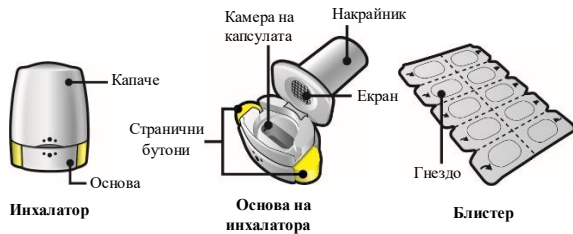
Изхвърлете празната капсула в контейнера за домашни отпадъци. Затворете инхалатора и поставете капачката.

**Важна информация**

- Капсулите Ulunar Breezhaler трябва винаги да се съхраняват в блистера и да се изваждат непосредствено преди употреба.
- Не избутвайте капсулата през фолиото, за да я извадите от блистера.
- Не гълтайте капсулата.
- Не използвайте капсулите Ulunar Breezhaler с друг инхалатор.
- Не използвайте инхалатора Ulunar Breezhaler за прилагане на друг вид капсула или лекарство.
- Никога не поставяйте капсулата в устата си или в накрайника на инхалатора.
- Не натискайте страничните бутони повече от веднъж.
- Не духайте срещу накрайника.
- Не натискайте страничните бутони докато инхалирате през накрайника.
- Не пипайте капсулите с мокри ръце.
- Никога не изплаквайте инхалатора с вода.

Опаковката на Вашия инхалатор Ulunar Breezhaler съдържа:

- Един инхалатор Ulunar Breezhaler
- Един или повече блистери, всеки съдържащ 6 или 10 капсули Ulunar Breezhaler, които да се използват с инхалатора



### Често задавани въпроси

#### Защо инхалаторът не издава шум по време на инхалацията?

Капсулата може да заседне в камерата. Ако това се случи, внимателно я освободете като почуквате по основата на инхалатора. Инхалирайте лекарството отново като повторите стъпки 3а до 3в.

#### Какво трябва да направя, ако прахът остане вътре в капсулата?

Не сте приели достатъчно от Вашето лекарство. Затворете инхалатора и повторете стъпки 3а до 3в.

#### Кашлях след инхалацията – има ли значение?

Това може да се случи. Щом капсулата е празна, сте приели достатъчно от Вашето лекарство.

#### Усетих малки частици от капсулата върху езика си – има ли значение?

Това може да се случи. Не е вредно. Вероятността капсулата да се счупи на малки парченца се повишава, ако е пробита повече от веднъж.

### Почистване на инхалатора

Избършете накрайника отвън и отвътре с чиста, суха кърпа, която не отделя влакна, за да отстраните останалия прах. Пазете инхалатора сух. Никога не изплаквайте инхалатора с вода.

### Изхвърляне на инхалатора след употреба

Всеки инхалатор трябва да се изхвърли след като всички капсули са използвани. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарствата и инхалаторите, които вече не са необходими.