

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ulunar Breezhaler 85 mikrogram/43 mikrogram inhalationspulver, hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 143 mikrogram indacaterolmaleat svarende til 110 mikrogram indacaterol og 63 mikrogram glycopyrroniumbromid svarende til 50 mikrogram glycopyrronium.

Hver leveret dosis (den dosis, der afgives fra mundstykket af inhalatoren) indeholder 110 mikrogram indacaterolmaleat svarende til 85 mikrogram indacaterol og 54 mikrogram glycopyrroniumbromid svarende til 43 mikrogram glycopyrronium.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hver kapsel indeholder 23,5 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationspulver, hård kapsel (inhalationspulver).

Kapsler med gennemsigtig gul hætte og naturfarvet gennemsigtig underdel indeholdende et hvidt til næsten hvidt pulver og påtrykt produktkoden "IGP110.50" i blå under to blå bjælker på underdelen og firmalogoet (♯) i sort på hætten.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Ulunar Breezhaler er indiceret som bronkodilaterende vedligeholdelsesbehandling til symptomlindring hos voksne patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Den anbefalede dosis er inhalation af indholdet i en kapsel én gang dagligt ved hjælp af Ulunar Breezhaler-inhalatoren.

Det anbefales at tage Ulunar Breezhaler på samme tidspunkt hver dag. Hvis en dosis glemmes, skal den tages så hurtigt som muligt samme dag. Patienterne skal informeres om, at de ikke må tage mere end én dosis om dagen.

#### Særlige populationer

##### Ældre

Ulunar Breezhaler kan bruges ved den anbefalede dosis til ældre patienter (75 år eller ældre).

### Nedsat nyrefunktion

Ulunar Breezhaler kan bruges ved den anbefalede dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller slutstadiet af nyresygdom, som kræver dialyse, må det udelukkende bruges, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko (se pkt. 4.4 og 5.2).

### Nedsat leverfunktion

Ulunar Breezhaler kan bruges i den anbefalede dosis til patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen tilgængelige data for brug af Ulunar Breezhaler til patienter med stærkt nedsat leverfunktion, der skal derfor iagttages forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 5.2).

### Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Ulunar Breezhaler hos den pædiatriske population (under 18 år) ved indikationen KOL. Ulunar Breezhalers sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Kun til inhalation. Kapslerne må ikke synkes.

Kapslerne må kun tages ved hjælp af Ulunar Breezhaler-inhalatoren (se pkt. 6.6). Den inhalator, der leveres i hver ny pakning, bør anvendes.

Patienter skal informeres om korrekt administration af lægemidlet. Patienter, der ikke oplever en forbedring i vejrtrækningen, skal spørges om de sluger lægemidlet i stedet for at inhalere det.

For instruktioner om brug af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ulunar Breezhaler bør ikke anvendes sammen med lægemidler indeholdende andre langtidsvirkende beta-adrenerge agonister eller langtidsvirkende muskarine antagonist, der er de farmakoterapeutiske grupper, som komponenterne i Ulunar Breezhaler tilhører (se pkt. 4.5).

### Astma

Ulunar Breezhaler må ikke anvendes til behandling af astma, da der ikke foreligger data for denne indikation.

Langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-adrenerge agonister kan øge risikoen for alvorlige astma-relaterede bivirkninger, inklusive astma-relaterede dødsfald, hvis det bruges til behandling af astma.

### Ikke til akut brug

Ulunar Breezhaler er ikke indiceret til behandling af akutte tilfælde af bronkospasmer.

### Overfølsomhed

Der er rapporteret øjeblikkelige overfølsomhedsreaktioner efter administration af indacaterol eller glycopyrronium, som er de aktive stoffer i Ulunar Breezhaler. Hvis der opstår symptomer, som antyder allergiske reaktioner, specielt angioødem (vejrtræknings- eller synkebesvær, hævet tunge, læber og ansigt), urticaria eller hududslæt, skal behandlingen seponeres med det samme og alternativ terapi startes.

### Paradokse bronkospasmer

Anvendelse af Ulunar Breezhaler kan medføre paradoks bronkospasme, hvilket kan være livstruende. Hvis det opstår, skal behandlingen straks seponeres og erstattes med alternativ behandling.

### Antikolinerge virkninger relateret til glycopyrronium

#### Snærvinklet glaukom

Der foreligger ingen data for patienter med snærvinklet glaukom, Ulunar Breezhaler bør derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Patienter skal informeres om tegn og symptomer på akut snærvinklet glaukom og skal informeres om øjeblikkelig seponering af Ulunar Breezhaler, hvis patienten udvikler nogle af disse tegn eller symptomer.

#### Urinretention

Der foreligger ingen data for patienter med urinretention, Ulunar Breezhaler bør derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

### Patienter med svært nedsat nyrefunktion

En moderat, gennemsnitlig forøgelse i den samlede systemiske eksponering ( $AUC_{last}$ ) af glycopyrronium på op til 1,4 gange er set hos forsøgspersoner med let og moderat nedsat nyrefunktion, og op til 2,2 gange hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion og i slutstadiet af nyresygdom. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed på under 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), herunder patienter med slutstadiet af nyresygdom, hvor dialyse er påkrævet, må Ulunar Breezhaler kun bruges, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko (se punkt 5.2). Disse patienter skal monitoreres nøje for potentielle bivirkninger.

### Kardiovaskulære virkninger

Ulunar Breezhaler skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kardiovaskulære sygdomme (koronar hjertesygdom, akut myokardieinfarkt, hjertearytmier, hypertension)

Beta<sub>2</sub>-adrenerge agonister kan medføre klinisk signifikante kardiovaskulære virkninger hos nogle patienter, hvilket ses som øget pulsfrekvens, blodtryk og/eller andre symptomer. Hvis sådanne virkninger forekommer med dette lægemiddel, kan det muligvis være nødvendigt at seponere behandlingen. Desuden er der rapporteret ekg-ændringer ved brug af beta-adrenerge agonister, såsom udfladning af T-tak, forlængelse af QT-intervallet og ST-segmentdepression, selvom den kliniske signifikans af disse observationer ikke kendes. Langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-adrenerge agonister (LABA) eller kombinationsprodukter indeholdende LABA, så som Ulunar Breezhaler, bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt eller mistænkt forlængelse af QT-intervallet, eller som behandles med lægemidler, der kan påvirke QT-intervallet.

Patienter med ustabil iskæmisk hjertesygdom, venstreventrikulær dysfunktion, tidligere myokardieinfarkt, arytmier (eksklusive kronisk stabil atrieflimren), tidligere langt QT-syndrom eller hvis QTc (Fridericia metode) var forlænget (>450 ms) blev ekskluderet fra de kliniske studier, og der er derfor ingen erfaring med disse patientgrupper. Ulunar Breezhaler bør anvendes med forsigtighed til disse patientgrupper.

### Hypokaliæmi

Beta<sub>2</sub>-adrenerge agonister kan medføre signifikant hypokaliæmi hos visse patienter, hvilket potentielt kan medføre kardiovaskulære bivirkninger. Reduktionen af serumkalium er typisk midlertidig og kræver ikke supplerings. Hos patienter med svær KOL kan hypokaliæmi potentielt forværes af hypoksi og samtidig behandling, hvilket kan øge tilbøjeligheden til hjertearytmier (se pkt. 4.5).

Der er ikke set klinisk relevante virkninger af hypokaliæmi i kliniske studier med Ulunar Breezhaler ved den anbefalede terapeutiske dosis (se pkt. 5.1).

### Hyperglykæmi

Inhalation af høje doser beta<sub>2</sub>-adrenerge agonister kan medføre forhøjet plasmaglukose. Ved påbegyndelse af behandling med Ulunar Breezhaler skal plasmaglukose monitoreres tættere hos diabetespatienter.

Kliniske langtidsstudier har vist, at flere patienter på Ulunar Breezhaler har oplevet klinisk betydningsfulde ændringer i blodglukose (4,9 %) ved den anbefalede dosis end ved placebo (2,7 %). Ulunar Breezhaler er ikke undersøgt hos patienter med ukontrolleret diabetes mellitus, og derfor anbefales forsigtighed og passende monitorering af denne patientgruppe.

### Almene symptomer

Ulunar Breezhaler skal anvendes med forsigtighed hos patienter med konvulsive sygdomme eller tyrotoksikose og hos patienter, som er usædvanlig responsive over for beta<sub>2</sub>-adrenerge agonister.

### Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glukose/galactosemalabsorption.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig administration af oralt inhaleret indacaterol og glycopyrronium ved steady-state for begge aktive stoffer påvirkede ikke farmakokinetikken for nogle af de aktive stoffer.

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med Ulunar Breezhaler. Oplysning om potentialet for interaktioner er baseret på potentialet for hver af de to aktive stoffer.

### Samtidig brug ikke anbefalet

#### Beta-adrenerge blokkere

Beta-adrenerge blokkere kan svække eller modvirke virkningen af beta<sub>2</sub>-adrenerge agonister. Ulunar Breezhaler bør derfor ikke gives sammen med beta-adrenerge blokkere (herunder øjendråber), medmindre der er tvingende årsager hertil. Hvor det er påkrævet, skal kardioselektive beta-adrenerge blokkere foretrækkes, selvom de skal anvendes med forsigtighed.

#### Antikolinergika

Brug af Ulunar Breezhaler sammen med andre lægemidler indeholdende antikolinergika er ikke undersøgt og kan derfor ikke anbefales (se pkt. 4.4).

#### Sympatomimetika

Samtidig anvendelse af andre sympatomimetika stoffer (alene eller som del af kombinationsbehandling) kan potentielt forstærke bivirkninger ved indacaterol (se pkt. 4.4).

### Forsigtighed nødvendig ved samtidig brug

#### Hypokaliæmisk behandling

Samtidig hypokaliæmisk behandling med methylxanthin-derivater, steroider eller ikke-kaliumbesparende diuretika kan potentielt forstærke muligheden for hypokaliæmisk virkning af beta<sub>2</sub>-adrenerge agonister, og skal derfor anvendes med forsigtighed (se pkt. 4.4).

## Overvejelser ved samtidig brug

### Metaboliske og transporterbaserede interaktioner

CYP3A4 og P-glycoprotein (P-gp) er centrale komponenter i udskillelsen af indacaterol. Hæmning af disse systemer øger den systemiske påvirkning af indacaterol med op til det dobbelte.

Størrelsesordenen på eksponeringsforhøjelserne, som skyldes interaktioner, giver ikke grund til bekymringer vedrørende sikkerheden, taget i betragtning, at der er erfaringer med sikkerhed fra kliniske forsøg på op til ét år med indacaterol i doser på op til det dobbelte af den maksimalt anbefalede indacaterol dosis.

### Cimetidin eller andre hæmmere af organisk kationtransport

I en klinisk undersøgelse med raske frivillige forårsagede cimetidin, en hæmmer af organisk kationtransport, som menes at bidrage til renal udskillelse af glycopyrronium, en stigning i den samlede eksponering (AUC) for glycopyrronium på 22 % og en reduktion i renal clearance på 23 %. På baggrund af disse ændrings omfang forventes der ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion, når glycopyrronium administreres sammen med cimetidin eller andre hæmmere af organisk kationtransport.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Ulunar Breezhaler til gravide kvinder. Ved klinisk relevante eksponeringer indikerer dyrestudier hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Indacaterol kan hæmme veer ved fødslen pga. en afslappende virkning på den glatte muskulatur i uterus. Derfor må Ulunar Breezhaler kun anvendes under graviditet, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

### Amning

Det vides ikke om indacaterol, glycopyrronium og deres metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakokinetiske/toksikologiske data har vist udskillelse af indacaterol, glycopyrronium og deres metabolitter i mælk fra diende rotter. Anvendelsen af Ulunar Breezhaler hos ammende kvinder bør kun overvejes, hvis den forventede fordel for kvinden er større end den potentielle risiko for spædbarnet (se pkt. 5.3).

### Fertilitet

Reproduktionsstudier og andre data fra dyr indikerer ikke problemer i forbindelse med fertilitet hos hverken mænd eller kvinder.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Dette lægemiddel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Forekomst af svimmelhed kan dog påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

## **4.8 Bivirkninger**

Oplysningerne om sikkerhedsprofilen er baseret på erfaringerne med Ulunar Breezhaler og de individuelle aktive stoffer.

## Opsummering af sikkerhedsprofilen

Erfaringer vedrørende sikkerhed af Ulunar Breezhaler er baseret på data fra op til 15 måneders eksponering ved den anbefalede terapeutiske dosis.

De samme bivirkninger blev observeret for Ulunar Breezhaler, som for de individuelle komponenter. Da det indeholder indacaterol og glycopyrronium, kan typen og sværhedsgraden af bivirkninger, der er forbundet med hver af disse komponenter, forventes i kombinationen.

Sikkerhedsprofilen er karakteriseret ved typiske antikolinerge og beta-adrenerge symptomer relateret til de individuelle komponenter i kombinationen. Øvrige mest almindelige bivirkninger relateret til lægemidlet (mindst 3 % af patienterne på Ulunar Breezhaler og også højere end for placebo) var hoste, nasofaryngitis og hovedpine.

## Skematisk oversigt over bivirkninger

Bivirkninger set i kliniske studier og efter markedsføringen er angivet i henhold til MedDRA-systemorganklasserne (Tabel 1). Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne ordnet efter hyppighed med den hyppigste bivirkning først. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed. Derudover er den tilsvarende hyppighedskategori for hver bivirkning baseret på følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1 Bivirkninger**

<b>Bivirkninger</b>	<b>Hyppighed</b>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Infektion i øvre luftveje	Meget almindelig
Nasofaryngitis	Almindelig
Urinvejsinfektioner	Almindelig
Sinuitis	Almindelig
Rhinitis	Almindelig
<b>Immunsystemet</b>	
Overfølsomhed	Almindelig
Angioødem <sup>2</sup>	Ikke almindelig
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Hyperglykæmi og diabetes mellitus	Almindelig
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Søvnløshed	Ikke almindelig
<b>Nervesystemet</b>	
Svimmelhed	Almindelig
Hovedpine	Almindelig
Paræstesi	Sjælden
<b>Øjne</b>	
Glaukom <sup>1</sup>	Ikke almindelig
<b>Hjerte</b>	
Iskæmisk hjertesygdom	Ikke almindelig
Atrieflimren	Ikke almindelig
Takykardi	Ikke almindelig
Palpitationer	Ikke almindelig

<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Hoste	Almindelig
Orofaryngeale smerter, inklusive halsirritation	Almindelig
Paradoks bronkospasme	Ikke almindelig
Dyspfo <sup>2</sup>	Ikke almindelig
Epistaxis	Ikke almindelig
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Dyspepsi	Almindelig
Tandcaries	Almindelig
Gastroenteritis	Ikke almindelig
Mundtørhed	Ikke almindelig
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Kløe/udslæt	Ikke almindelig
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Muskuloskeletale smerter	Ikke almindelig
Muskelspasme	Ikke almindelig
Myalgi	Ikke almindelig
Smerter i ekstremiteter	Ikke almindelig
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Blæreobstruktion og urinretention	Almindelig
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Pyreksi <sup>1</sup>	Almindelig
Brystsmerter	Almindelig
Perifert ødem	Ikke almindelig
Træthed	Ikke almindelig

<sup>1</sup> Bivirkning observeret for Ulunar Breezhaler, men ikke for de individuelle komponenter.

<sup>2</sup> Bivirkninger fra efter markedsføring; hyppigheden er dog beregnet ud fra data baseret på kliniske studier.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hoste var almindelig men sædvanligvis af mild sværhedsgrad.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Der er ingen information vedrørende klinisk relevant overdosering med Ulunar Breezhaler.

En overdosis kan medføre en forstærket virkning, som er typisk for beta<sub>2</sub>-adrenerge stimulerende midler, dvs. takykardi, tremor, palpitationer, hovedpine, kvalme, opkast, dødsighed, ventrikulære arytmier, metabolisk acidose, hypokaliæmi og hyperglykæmi eller den kan inducere antokolinergisk virkning såsom øget intraokulært tryk (forårsager smerte, synsforstyrrelse eller rødt øje), obstipation eller udtømningsbesvær. Understøttende og symptomatisk behandling er indiceret. I alvorlige tilfælde skal patienten behandles på hospitalet. Brug af kardioselektive betablokkere kan overvejes til at behandle beta<sub>2</sub>-adrenerge virkninger, men kun under overvågning af en læge og med ekstrem forsigtighed, da brugen af beta-adrenerge blokkere kan udløse bronkospasme.



## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til obstruktive luftvejssygdomme, adrenergika i kombination med antikolinergika, ATC-kode: R03AL04

#### Virkningsmekanisme

##### Ulunar Breezhaler

Når indacaterol og glycopyrronium gives samtidig i Ulunar Breezhaler, udøver de en additiv virkning grundet deres forskellige virkningsmekanismer, der er målrettet forskellige receptorer og signalveje til at opnå afslappelse af den glatte muskulatur. Grundet forskellen i tæthed af beta<sub>2</sub>-adrenoceptorer og M<sub>3</sub>-receptorer i centrale *versus* perifere luftveje, bør beta<sub>2</sub>-agonister have større virkning på afslappelse af de perifere luftveje, mens en antikolinerg komponent kan være mere effektiv i de centrale luftveje. For at opnå bronkodilatation i både de perifere og centrale luftveje hos mennesker, kan det derfor være en fordel at kombinere en beta<sub>2</sub>-adrenerg agonist og en muskarinantagonist.

##### *Indacaterol*

Indacaterol er en langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-adrenerg agonist beregnet til administration én gang dagligt. De farmakologiske virkninger af beta<sub>2</sub>-adrenoceptoragonister, inklusive indacaterol, kan som minimum delvist tilskrives stimulering af intracellulær adenylcyclase, det enzym, som katalyserer omdannelsen af adenosintrifosfat (ATP) til cyklisk-3', 5'-adenosinmonofosfat (cyklisk AMP). Forøgede cykliske AMP-niveauer medfører afslapning af den bronkiale glatte muskulatur. *In vitro*-forsøg har påvist, at indacaterol har flere gange større agonistaktivitet på beta<sub>2</sub>-receptorer sammenlignet med beta<sub>1</sub>- og beta<sub>3</sub>-receptorer.

Når indacaterol inhaleres, virker det lokalt i lungen som en bronkodilator. Indacaterol er en partiel agonist på den humane beta<sub>2</sub>-adrenerg receptor med nanomolær styrke.

Selvom beta<sub>2</sub>-adrenerge receptorer er de fremherskende adrenerge receptorer i den bronkiale glatte muskulatur, og beta<sub>1</sub>-adrenerge receptorer er de fremherskende receptorer i det humane hjerte, eksisterer der ligeledes beta<sub>2</sub>-adrenerge receptorer i det humane hjerte, som udgør 10-50 % af den samlede mængde adrenerge receptorer. Deres tilstedeværelse i hjertet øger sandsynligheden for, at selv meget selektive beta<sub>2</sub>-adrenerge agonister kan påvirke hjertet.

##### *Glycopyrronium*

Glycopyrronium er en langtidsvirkende muskarinreceptorantagonist (antikolinergt lægemiddel) til inhalation én gang dagligt til bronkodilaterende vedligeholdelsesbehandling af KOL. Parasympatiske nerver er de primære bronkokonstriktive neurale signalveje i luftvejene, og kolinerg tonus er den vigtigste reversible komponent for luftvejsobstruktion ved KOL. Glycopyrronium virker ved at blokere den bronkokonstriktive virkning af acetylkolin på luftvejenes glatte muskelceller, hvilket udvider luftvejene.

Glycopyrroniumbromid er en muskarinreceptorantagonist med høj affinitet. Der er påvist en selektivitet på mere end fire gange over for de humane M<sub>3</sub>-receptorer end over for de humane M<sub>2</sub>-receptorer ved hjælp af forsøg med radioligand binding.

## Farmakodynamisk virkning

Kombinationen af indacaterol og glycopyrronium i Ulunar Breezhaler viste en hurtigt indsættende virkning inden for 5 minutter efter dosering. Virkningen er konstant over hele 24-timers doseringsintervallet.

Den gennemsnitlige bronkodilaterende virkning stammende fra serie FEV<sub>1</sub>-målinger over 24 timer var 320 ml efter 26 ugers behandling. Virkningen var signifikant højere for Ulunar Breezhaler sammenlignet med indacaterol, glycopyrronium eller tiotropium alene (forskul på 110 ml for hver sammenligning).

Der var ikke tegn på takyfylaksi over for virkningen af Ulunar Breezhaler over tid ved sammenligning med placebo eller dets monoterapikomponenter.

### Virksomheder på hjertefrekvensen

Virksomheden på hjertefrekvensen hos raske frivillige forsøgspersoner blev undersøgt efter en enkelt dosis, der var 4 gange større end den anbefalede terapeutiske dosis af Ulunar Breezhaler. Den blev indgivet i 4 dosistrin med en times mellemrum mellem hver dosis og sammenlignet med virksomheden af placebo, indacaterol, glycopyrronium og salmeterol.

Den største tidsmæssige øgning i hjertefrekvens sammenlignet med placebo var +5,69 slag/minut (90 % [CI 2,71, 8,66]), og det største fald var -2,51 slag/minut (90 % [CI -5,48, 0,47]). Generelt sås ingen konsistent farmakodynamisk virkning af Ulunar Breezhaler på hjertefrekvensen over tid.

Der blev udført undersøgelse af hjertefrekvensen hos KOL-patienter ved supratherapeutiske dosisniveauer. Der var ingen relevante virksomheder af Ulunar Breezhaler på den gennemsnitlige hjertefrekvens i løbet af 24 timer og på hjertefrekvensen målt efter 30 minutter, 4 timer og 24 timer.

### QT interval

Der blev ikke vist klinisk relevant virkning på QT-intervallet i et omhyggeligt QT (TQT)-studie hos raske frivillige forsøgspersoner med inhalation af en høj dosis indacaterol (op til to gange den maksimalt anbefalede terapeutiske dosis). Ligeledes blev der ikke set QT-forlængelse i et TQT-studie for glycopyrronium efter inhalation af en dosis, der var 8 gange højere end den anbefalede terapeutiske dosis.

Virksomheden af Ulunar Breezhaler på QTc-intervallet blev undersøgt hos raske frivillige forsøgspersoner efter inhalation af Ulunar Breezhaler i op til 4 gange den anbefalede terapeutiske dosis i fire dosistrin med en times mellemrum mellem hver dosis. Den største tidsmæssige forskel sammenlignet med placebo var 4,62 ms (90 % CI 0,40, 8,85 ms), og den største tidsmæssige nedsættelse var -2,71 ms (90 % CI -6,97, 1,54 ms), hvilket indikerer at Ulunar Breezhaler ikke har nogen relevant indvirkning på QT-intervallet. Dette var forventeligt på baggrund af dets komponenters egenskaber.

Hos KOL-patienter medførte supratherapeutiske doser af Ulunar Breezhaler på mellem 116 mikrogram/86 mikrogram og 464 mikrogram/86 mikrogram en højere andel af patienter med QTcF-stigning *versus baseline* på mellem 30 ms og 60 ms (rangerende fra 16,0 % til 21,6 % *versus* 1,9 % for placebo), men der var ingen QTcF-stigninger >60 ms i forhold til baseline. Det højeste doseringsniveau på 464 mikrogram/86 mikrogram Ulunar Breezhaler viste også en højere andel af absolutte QTcF-værdier >450 ms (12,2 % *versus* 5,7 % for placebo).

### Serumkalium og blodglukose

Hos raske, frivillige forsøgspersoner var virksomheden på serumkalium meget lille efter indgift af en dosis, der var 4 gange højere end den anbefalede terapeutiske dosis af Ulunar Breezhaler (maksimal forskel sammenlignet med placebo var -0,14 mmol/l). Den maksimale virkning på blodglukose var 0,67 mmol/l.

## Klinisk virkning og sikkerhed

Det kliniske Fase III-udviklingsprogram for Ulunar Breezhaler omfattede seks studier, der inkluderede mere end 8.000 patienter: 1) et 26-ugers placebo- og aktiv-kontrolleret studie (indacaterol én gang dagligt, glycopyrronium én gang dagligt, open-label tiotropium én gang dagligt); 2) et 26-ugers aktivkontrolleret studie (fluticason/salmeterol to gange dagligt); 3) et 64-ugers aktivkontrolleret studie (glycopyrronium én gang dagligt, open-label tiotropium én gang dagligt); 4) et 52-ugers placebokontrolleret studie; 5) et 3-ugers placebo- og aktiv-kontrolleret (tiotropium én gang dagligt) arbejdstolerance-studie og 6) et 52-ugers aktiv-kontrolleret studie (fluticason/salmeterol to gange dagligt).

I fire af disse studier blev der inkluderet patienter med den kliniske diagnose moderat til svær KOL. I 64-ugers-studiet blev der inkluderet patienter med svær til meget svær KOL med en anamnese  $\geq 1$  moderat eller svær KOL-eksacerbationer i det foregående år. I det 52-ugers aktiv-kontrolleret studie blev der inkluderet patienter med moderat til meget svær KOL med en anamnese  $\geq 1$  moderat eller svær KOL-eksacerbationer i det foregående år.

### Virkning på lungefunktion

Ulunar Breezhaler viste klinisk relevant forbedring af lungefunktionen (målt ved forceret ekpiration i et sekund, FEV<sub>1</sub>) i en række kliniske studier. I Fase III-studier sås bronkodilaterende virkning inden for 5 minutter efter første dosis, og denne blev opretholdt i løbet af doserings-intervallet på 24 timer fra første dosis. Den bronkodilaterende virkning aftog ikke over tid.

Effektgraden var afhængig af graden af reversibilitet af besværet vejtrækning ved *baseline* (undersøgt ved administration af en korttidsvirkende muskarin-antagonist bronkodilatator og en hurtigvirkende beta<sub>2</sub>-agonist bronkodilatator): Patienter med den laveste grad af reversibilitet ved *baseline* (<5 %) udviste generelt et lavere bronkodilatator-respons end patienter med en højere grad af reversibilitet ved *baseline* ( $\geq 5$  %). Efter 26 uger (primært endepunkt) øgede Ulunar Breezhaler dal-FEV<sub>1</sub> med 80 ml hos patienter (Ulunar Breezhaler n=82; placebo n=42) med den laveste grad af reversibilitet (<5 %) (p=0,053) og med 220 ml hos patienterne (Ulunar Breezhaler n=392, placebo n=190), med en højere grad af reversibilitet ved baseline ( $\geq 5$  %) sammenlignet med placebo (p<0,001).

### *Dal og peak FEV<sub>1</sub>:*

Som vist i tabellen nedenfor forøgede Ulunar Breezhaler post-dosis dal-FEV<sub>1</sub> med 200 ml sammenlignet med placebo ved det primære endepunkt (p<0,001) efter 26 uger, og viste statistisk signifikant forøgelse sammenlignet med såvel hver monoterapikomponent-behandlingsarm (indacaterol og glycopyrronium) som tiotropiumbehandlingsarmen.

### **Postdosis dal-FEV<sub>1</sub> (least squares gennemsnit) ved dag 1 og uge 26 (primært endepunkt)**

<b>Forskel i behandling</b>	<b>Dag 1</b>	<b>Uge 26</b>
Ulunar Breezhaler – placebo	190 ml (p<0,001)	200 ml (p<0,001)
Ulunar Breezhaler – indacaterol	80 ml (p<0,001)	70 ml (p<0,001)
Ulunar Breezhaler – glycopyrronium	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
Ulunar Breezhaler – tiotropium	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

Den gennemsnitlige før-dosis FEV<sub>1</sub> (gennemsnittet af værdierne målt ved -45 og -15 minutter før morgendosis af studiemedicin) var statistisk signifikant til fordel for Ulunar Breezhaler sammenlignet med fluticason/salmeterol (least squares [LS] gennemsnitlig behandlingsforskel 100 ml, p<0,001) ved uge 26, sammenlignet med placebo (LS gennemsnitlig behandlingsforskel 189 ml, p<0,001) efter uge 52 og ved alle besøg op til uge 64 sammenlignet med glycopyrronium (LS gennemsnitlig behandlingsforskel 70-80 ml, p<0,001) og tiotropium (LS gennemsnitlig behandlingsforskel 60-80 ml, p<0,001). I det 52-ugers aktiv-kontrolleret studie var den gennemsnitlige før-dosis FEV<sub>1</sub> statistisk signifikant til fordel for Ulunar Breezhaler ved alle besøg op til uge 52 sammenlignet med fluticason/salmeterol (LS gennemsnitlig behandlingsforskel 62-86 ml, p<0,001). Ved uge 26 medførte Ulunar Breezhaler statistisk signifikant forbedring af peak FEV<sub>1</sub> sammenlignet med placebo i de første 4 timer post dosis (LS gennemsnitlig behandlingsforskel 330 ml) (p<0,001).

### *FEV<sub>1</sub> AUC:*

Ulunar Breezhaler forøgede post-dosis FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub> (primært endepunkt) med 140 ml efter 26 uger (p<0,001) sammenlignet med fluticason/salmeterol.

### *Symptomatiske fordele*

#### *Åndenød:*

Ulunar Breezhaler medførte statistisk signifikant reduktion af åndenød evalueret ved hjælp af Transitional Dyspnoea Index (TDI); og viste en statistisk signifikant forøgelse i TDI fokal score ved uge 26 sammenlignet med placebo (LS gennemsnitlig behandlingsforskel 1,09, p<0,001), tiotropium (0,51, p=0,007) og fluticason/salmeterol (LS gennemsnitlig behandlingsforskel 0,76, p=0,003). Forbedringer sammenlignet med indacaterol og glycopyrronium var henholdsvis 0,26 og 0,21.

En statistisk signifikant højere procentdel patienter, som fik Ulunar Breezhaler, responderede med en 1 point eller større forbedring i TDI fokal score ved uge 26 sammenlignet med placebo (henholdsvis 68,1 % og 57,5 %, p=0,004). En signifikant højere andel af patienterne på Ulunar Breezhaler viste klinisk betydningsfuldt respons ved uge 26 sammenlignet med patienter på tiotropium (68,1 % Ulunar Breezhaler *versus* 59,2 % tiotropium, p=0,016) og patienter på fluticason/salmeterol (65,1 % Ulunar Breezhaler *versus* 55,5 % fluticason/salmeterol, p=0,088).

#### *Helbredsrelateret livskvalitet:*

Ulunar Breezhaler har også vist en statistisk signifikant virkning på helbredsrelateret livskvalitet målt ved hjælp af St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) udtrykt ved en reduktion i SGRQ totalscore efter 26 uger sammenlignet med placebo (LS gennemsnitlig behandlingsforskel -3,01, p=0,002) og tiotropium (LS gennemsnitlig behandlingsforskel -2,13, p=0,009) og reduktioner sammenlignet med indacaterol og glycopyrronium var henholdsvis -1,09 og -1,18. Efter 64 uger var reduktionen statistisk signifikant sammenlignet med tiotropium (LS gennemsnitlig behandlingsforskel -2,69, p<0,001). Efter 52 uger var reduktionen statistisk signifikant sammenlignet med fluticason/salmeterol (LS gennemsnitlig behandlingsforskel -1,3, p=0,003).

En højere procentdel af patienter, som fik Ulunar Breezhaler, responderede med en klinisk betydningsfuld forbedring i SGRQ-score (defineret som et fald på mindst 4 enheder fra udgangsværdien) ved uge 26 sammenlignet med placebo (henholdsvis 63,7 % og 56,6 %, p=0,088) og tiotropium (63,7 % Ulunar Breezhaler *versus* 56,4 % tiotropium, p=0,047), ved uge 64 sammenlignet med glycopyrronium og tiotropium (henholdsvis 57,3 % Ulunar Breezhaler *versus* 51,8 % glycopyrronium, p=0,055; *versus* 50,8 % tiotropium, p=0,051), og ved uge 52 sammenlignet med fluticason/salmeterol (49,2 % Ulunar Breezhaler *versus* 43,7 % fluticason/salmeterol, odds ratio: 1,30, p<0,001).

#### *Daglige aktiviteter*

Ulunar Breezhaler viste en signifikant overlegen forbedring *versus* tiotropium i andel af "dage med evne til at udføre daglige aktiviteter" i løbet af 26 uger (LS gennemsnitlig behandlingsforskel 8,45 %, p<0,001). Ved uge 64 viste Ulunar Breezhaler numerisk forbedring i forhold til glycopyrronium (LS gennemsnitlig behandlingsforskel 1,95 %; p=0,175) og statistisk forbedring i forhold til tiotropium (LS gennemsnitlig behandlingsforskel 4,96 %; p=0,001).

#### *KOL-eksacerbationer*

I et 64 ugers studie, der sammenligner Ulunar Breezhaler (n=729), glycopyrronium (n=739) og tiotropium (n=737), reducerede Ulunar Breezhaler den årlige hyppighed for moderate til svære KOL-eksacerbationer med 12 % sammenlignet med glycopyrronium (p=0,038) og med 10 % sammenlignet med tiotropium (p=0,096). Antallet af moderate til svære KOL-eksacerbationer/patientår var 0,94 for Ulunar Breezhaler (812 tilfælde), 1,07 for glycopyrronium (900 tilfælde) og 1,06 for tiotropium (898 tilfælde). Ulunar Breezhaler reducerede også den årlige rate af alle KOL-eksacerbationer (milde, moderate eller svære) statistisk signifikant med 15 % sammenlignet med glycopyrronium (p=0,001) og 14 % sammenlignet med tiotropium (p=0,002). Antallet af alle KOL-eksacerbationer/patient-år var 3,34 for Ulunar Breezhaler (2.893 tilfælde), 3,92 for glycopyrronium (3.294 tilfælde) og 3,89 for tiotropium (3.301 tilfælde).

I det 52 ugers studie, der sammenligner Ulunar Breezhaler (n=1.675) og fluticason/salmeterol (n=1.679), opnåede Ulunar Breezhaler studiets primære mål om non-inferioritet i reduktion af hyppigheden af alle KOL-eksacerbationer (let, moderat eller svær) sammenlignet med fluticason/salmeterol. Antallet af alle KOL-eksacerbationer/patientår var 3,59 for Ulunar Breezhaler (4.531 tilfælde) og 4,03 for fluticason/salmeterol (4.969 tilfælde). Yderligere viste Ulunar Breezhaler superioritet i reduktion af den årlige hyppighed af alle eksacerbationer med 11 % *versus* fluticason/salmeterol (p=0,003).

Sammenlignet med fluticason/salmeterol reducerede Ulunar Breezhaler den årlige hyppighed af både moderate eller svære eksacerbationer med 17 % (p<0,001), og af de svære eksacerbationer (som kræver hospitalisering) var reduktionen 13 % (ikke statistisk signifikant, p=0,231). Antallet af moderate eller svære KOL-eksacerbationer/patientår var 0,98 for Ulunar Breezhaler (1.265 tilfælde) og 1,19 for fluticason/salmeterol (1.452 tilfælde). Ulunar Breezhaler forlængede tiden til første moderate eller svære eksacerbation med en 22 % risikoreduktion for en eksacerbation (p<0,001) og forlængede tiden til første svære eksacerbation med en 19 % risikoreduktion for en eksacerbation (p=0,046).

Hyppigheden af pneumoni var 3,2 % i Ulunar Breezhaler-armen sammenlignet med 4,8 % i fluticason/salmeterol-armen (p=0,017). Tid til første pneumoni blev forlænget med Ulunar Breezhaler sammenlignet med fluticason/salmeterol (p=0,013).

I et andet studie, der sammenligner Ulunar Breezhaler (n=258) og fluticason/salmeterol (n=264) i 26 uger, var antallet af moderate til svære KOL-eksacerbationer/patient-år henholdsvis 0,15 *versus* 0,18 (18 tilfælde *versus* 22 tilfælde) (p=0,512), og antallet af alle KOL-eksacerbationer/patient-år (milde, moderate og svære) var henholdsvis 0,72 *versus* 0,94 (86 tilfælde *versus* 113 tilfælde) (p=0,098).

#### *Brug af anfaldsmedicin*

Ulunar Breezhaler nedsatte over 26 uger brugen af anfaldsmedicin (salbutamol) statistisk signifikant med 0,96 sug per dag (p<0,001) sammenlignet med placebo, 0,54 sug per dag (p<0,001) sammenlignet med tiotropium og 0,39 sug per dag (p=0,019) sammenlignet med fluticason/salmeterol. Over 64 uger var denne reduktion 0,76 sug per dag (p<0,001) sammenlignet med tiotropium. Over 52 uger reducerede Ulunar Breezhaler brugen af anfaldsmedicin med 0,25 sug per dag sammenlignet med fluticason/salmeterol (p<0,001).

#### *Arbejdstolerance*

Indgift af Ulunar Breezhaler om morgenen reducerede dynamisk hyperinflation og forøgede tiden hvor fysisk aktivitet kunne opretholdes fra første dosis. På første behandlingsdag var den inspiratoriske indåndingskapacitet under fysisk aktivitet signifikant forbedret (LS gennemsnitlig behandlingsforskel 250 ml, p<0,001) sammenlignet med placebo. Efter tre ugers behandling var forbedringen i inspiratorisk kapacitet med Ulunar Breezhaler større (LS gennemsnitlig behandlingsforskel 320 ml, p<0,001) og varigheden af udholdenhed under fysisk aktivitet øget (LS gennemsnitlig behandlingsforskel 59,5 sekunder, p=0,006) sammenlignet med placebo.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Ulunar Breezhaler i alle undergrupper af den pædiatriske population med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

#### Ulunar Breezhaler

Efter inhalation af Ulunar Breezhaler var mediantiden for opnåelse af maksimal plasmakoncentration af glycopyrronium og indacaterol henholdsvis ca. 15 minutter og 5 minutter.

På grundlag af *in vitro* performancedata forventes dosis af indacaterol leveret til lungerne at være den samme for Ulunar Breezhaler og indacaterol monoterapiproduktet. Eksponering ved steady state af indacaterol efter inhalation af Ulunar Breezhaler var enten den samme eller en anelse lavere end systemisk eksponering efter inhalation af indacaterol monoterapiprodukt.

Efter inhalation af Ulunar Breezhaler er den absolutte biotilgængelighed af indacaterol blevet estimeret til at være fra 61 til 85 % af leveret dosis, og for glycopyrronium var den omkring 47 % af leveret dosis.

Steady state eksponering af glycopyrronium efter inhalation af Ulunar Breezhaler var den samme som systemisk eksponering efter inhalation af glycopyrronium monoterapiproduktet.

#### Indacaterol

Steady state koncentrationer for indacaterol blev opnået inden for 12 til 15 dage efter administration én gang dagligt. Indacaterols gennemsnitlige akkumulationsforhold (dvs. AUC målt over et 24 timers doseringsinterval på dag 14 eller dag 15 sammenlignet med dag 1) var i intervallet 2,9 til 3,8 for doser mellem 60 mikrogram and 480 mikrogram inhaleret en gang dagligt (leveret dosis).

#### Glycopyrronium

Hos patienter med KOL blev den farmakokinetiske steady state for glycopyrronium nået inden for en uge efter behandlingsstart. Gennemsnitlige maksimal og minimum plasmakoncentrationer af glycopyrronium for det anbefalede dosisregime én gang dagligt var henholdsvis 166 picogram/ml og 8 picogram/ml. Steady state-eksponering for glycopyrronium (AUC i løbet af dosisregimet på 24 timer) var ca. 1,4 til 1,7 gange større end efter første dosis.

### Fordeling

#### Indacaterol

Efter intravenøs infusion var indacaterols fordelingsvolumen under den terminale eliminationsfase 2.557 liter, hvilket indikerer en omfattende distribution. Den humane *in vitro* serum- og plasmaproteinbinding var ca. 95 %.

#### Glycopyrronium

Efter intravenøs dosering var fordelingsvolumen af glycopyrronium ved steady state 83 liter, og fordelingsvolumen i den terminale fase var 376 liter. Det tilsyneladende fordelingsvolumen i den terminale fase efter inhalation var næsten 20 gange større, hvilket afspejler den meget langsommere eliminering efter inhalation. *In vitro*-binding til humant plasmaprotein af glycopyrronium var 38 % til 41 % ved koncentrationer på 1 til 10 nanogram/ml.

### Biotransformation

#### Indacaterol

Efter oral administration af radioaktivt mærket indacaterol i et humant ADME-forsøg (absorption, distribution, metabolisme, ekskretion), var indacaterol som uændret form den primære komponent i serum og udgjorde ca. en tredjedel af det samlede lægemiddelrelaterede AUC over 24 timer. Et hydroxyleret derivat var den mest fremtrædende metabolit i serum. Phenol-O-glucuronid af indacaterol og hydroxyleret indacaterol var ligeledes fremtrædende metabolitter. En diastereomer af det hydroxylerede derivat, en N-glucuronid af indacaterol og C- og N-dealkylerede stoffer var andre identificerede metabolitter.

*In-vitro* er UGT1A1-isoformen en stor bidrager til den metaboliske clearance af indacaterol. Som vist i kliniske studier hos populationer med forskellige UGT1A1-genotyper, er systemisk eksponering af indacaterol dog ikke påvirket signifikant af UGT1A1-genotypen.

Oxidative metabolitter blev fundet i inkubationer med rekombinant CYP1A1, CYP2D6 og CYP3A4. Det konkluderes, at CYP3A4 er det fremherskende isoenzym, som er ansvarlig for hydroxylering af indacaterol. *In vitro*-undersøgelser indikerer endvidere, at indacaterol er et substrat med lav affinitet for efflukspumpen P-gp.

### Glycopyrronium

*In vitro*-metabolismeforsøg har vist overensstemmende metaboliske signalveje for glycopyrroniumbromid mellem dyr og mennesker. Der sås hydroxylering, som medførte en række mono- og bis-hydroxylerede metabolitter, og direkte hydrolyse, som medførte dannelsen af et carboxylsyrederivat (M9). M9 dannes *in vivo* fra den slutte dosisfraktion af inhaleret glycopyrroniumbromid. Glucuronid og/eller sulfatkonjugater af glycopyrronium blev fundet i urin hos mennesker efter gentagen inhalation og udgør ca. 3 % af den leverede dosis.

Adskillige CYP-isoenzymer medvirker til den oxidative biotransformation af glycopyrronium. Det er usandsynligt, at en hæmning eller induktion af glycopyrroniums metabolisme resulterer i en relevant ændring i systemisk eksponering for det aktive stof.

*In vitro*-hæmningsforsøg påviste, at glycopyrroniumbromid ikke har relevant kapacitet til at hæmme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4/5, effluxtransportørerne MDR1, MRP2 eller MXR og optagelsestransportørerne OCT1 eller OCT2. *In vitro*-forsøg med enzyminduktion har ikke indikeret, at glycopyrroniumbromid medfører en klinisk relevant induktion af de testede cytochrom P450-isoenzymer eller af UGT1A1 og transportørerne MDR1 og MRP2.

### Elimination

#### Indacaterol

I kliniske forsøg var den udskilte mængde uændret indacaterol i urinen generelt lavere end 2,5 % af leveret dosis. Renal clearance af indacaterol var gennemsnitlig mellem 0,46 og 1,2 liter/time. Når dette sammenlignes med en serumclearance af indacaterol på 23,3 liter/time, er det klart, at renal clearance spiller en mindre rolle (ca. 2 til 5 % af den systemiske clearance) i forbindelse med eliminering af systemisk tilgængeligt indacaterol.

I et humant ADME-forsøg blev indacaterol, givet oralt, udskilt i human fæces primært som uændret moderstof (54 % af dosis) og i et mindre omfang som hydroxylerede indacaterol-metabolitter (23 % af dosis).

Serumkoncentrationer af indacaterol faldt på en multifasisk måde med en gennemsnitlig terminal halveringstid på 45,5 til 126 timer. Den effektive halveringstid udregnet fra akkumuleringen af indacaterol efter gentagen dosering, var i intervallet fra 40 til 52 timer, hvilket er i overensstemmelse med den observerede tid til steady-state på ca. 12-15 dage.

#### Glycopyrronium

Efter intravenøs administration af [<sup>3</sup>H]-mærket glycopyrroniumbromid udgjorde middelværdien for urinudskillelse af radioaktivitet over 48 timer 85 % af dosis. Yderligere 5 % af dosis blev fundet i galden.

Renal udskillelse af moderstoffet står for ca. 60 til 70 % af den totale clearance af systemisk tilgængeligt glycopyrronium, mens ikke-renale clearanceprocesser står for ca. 30 til 40 %. Biliær clearance bidrager til ikke-renal clearance, men størstedelen af ikke-renal clearance menes at skyldes metabolisme.

Middeltallet for renal clearance af glycopyrronium efter inhalation lå i intervallet fra 17,4 til 24,4 liter/time. Aktiv tubular sekretion bidrager til renal udskillelse af glycopyrronium. Op til 23 % af leveret dosis blev fundet i urin i form af moderstoffet.

Plasmakoncentrationer af glycopyrronium faldt på multifasisk vis. Middeltallet for terminal eliminationshalveringstid var meget længere efter inhalation (33 til 57 timer) end efter intravenøs (6,2 timer) og oral (2,8 timer) administration. Elimineringmønsteret tyder på vedvarende absorption i lungerne og/eller overførelse af glycopyrronium i den systemiske cirkulation ved og efter 24 timer efter inhalation.

#### Linearitet/non-linearitet

##### Indacaterol

Systemisk eksponering af indacaterol øgedes med stigende (leveret) dosis (120 mikrogram til 480 mikrogram) og var dosisproportional.

##### Glycopyrronium

Hos KOL-patienter øges både systemisk eksponering for og samlet urinudskillelse af glycopyrronium omtrentligt dosisproportionalt i (leveret) dosisområde 44 til 176 mikrogram ved farmakokinetisk steady state.

#### Særlige populationer

##### Ulunar Breezhaler

En farmakokinetisk populationsanalyse af data fra KOL-patienter efter inhalation af Ulunar Breezhaler viste ingen signifikant virkning af alder, køn og (fedt-fri) legemsvægt på systemisk eksponering af indacaterol og glycopyrronium. Fedt-fri legemsvægt (som er en funktion af vægt og højde) blev identificeret som en kovariant. Der sås negativ korrelation mellem systemisk eksponering og fedt-fri legemsvægt (eller legemsvægt), der anbefales dog ikke dosisjustering på baggrund af omfanget af disse ændringer eller den forudsigelige præcision af fedt-fri legemsvægt.

Rygevaner og baseline FEV<sub>1</sub> havde ingen åbenlys virkning på systemisk eksponering af indacaterol og glycopyrronium efter inhalation af Ulunar Breezhaler.

##### Indacaterol

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at alder (voksne op til 88 år), køn, vægt (32-168 kg) eller race ikke har klinisk relevant indflydelse på farmakokinetikken af indacaterol. Den antydede ingen forskelle mellem etniske undergrupper i denne population.

##### Glycopyrronium

En farmakokinetisk populationsanalyse af data fra KOL-patienter klarlagde kropsvægt og alder som de faktorer, der bidrager til variation i systemisk eksponering. Glycopyrronium kan anvendes sikkert i alle alders- og vægtgrupper i den anbefalede dosis.

Køn, rygevaner og baseline FEV<sub>1</sub> havde ingen åbenlys virkning på systemisk eksponering.

#### Patienter med nedsat leverfunktion

##### Ulunar Breezhaler:

Ud fra de kliniske farmakokinetiske karakteristika af dets monoterapikomponenter kan Ulunar Breezhaler anvendes i de anbefalede doser til patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen data tilgængelige for personer med svært nedsat leverfunktion.

##### Indacaterol:

Patienter med mildt og moderat nedsat leverfunktion viste ingen relevante ændringer i C<sub>max</sub> eller AUC for indacaterol, og proteinbindingen mellem forsøgspersoner med mildt og moderat nedsat leverfunktion og disses raske kontrolgruppe adskilte sig ligeledes ikke. Der blev ikke udført forsøg med personer med svært nedsat leverfunktion.



Glycopyrronium:

Der er ikke udført kliniske studier hos patienter med nedsat leverfunktion. Glycopyrronium clearer hovedsageligt fra systemisk cirkulation ved renal udskillelse. Nedsættelse af glycopyrroniums metabolisme i leveren menes ikke at medføre en klinisk relevant forøgelse af systemisk eksponering.

#### Patienter med nedsat nyrefunktion

Ulunar Breezhaler:

Ud fra de kliniske farmakokinetiske karakteristika af dets moniterapikomponenter kan Ulunar Breezhaler anvendes i de anbefalede doser til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller slutstadiet af nyresygdom, som kræver dialyse, må Ulunar Breezhaler kun anvendes, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko.

Indacaterol:

Da urinvejene spiller en meget lille rolle af den samlede udskillelse, er der ikke udført undersøgelser med forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion.

Glycopyrronium:

Nedsat nyrefunktion har en indvirkning på systemisk eksponering for glycopyrroniumbromid. En moderat gennemsnitlig forøgelse af total systemisk eksponering ( $AUC_{last}$ ) på op til 1,4 gange blev set hos forsøgspersoner med mildt og moderat nedsat nyrefunktion og op til 2,2 gange hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion og slutstadiet af nyresygdom. Hos KOL-patienter med mildt og moderat nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed, eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kan glycopyrroniumbromid anvendes ved den anbefalede dosis.

#### Etnicitet

Ulunar Breezhaler:

Der var ingen betydende forskel i total systemisk eksponering (AUC) for nogen af komponenterne mellem japanere og kaukasiere. Der er ikke tilstrækkelige data tilgængelige for andre etniciteter eller racer.

Indacaterol:

Der er ikke identificeret forskelle mellem etniske subgrupper. Der er kun ringe erfaring med den sorte population.

Glycopyrronium:

Der var ingen større forskelle i total systemisk eksponering (AUC) mellem japanere og kaukasiere. Der er ikke tilstrækkelige farmakokinetiske data for andre etniske grupper eller racer.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

#### Ulunar Breezhaler

Prækliniske studier omfatter *in vitro* og *in vivo* farmakologiske sikkerhedsvurderinger, toksicitetsstudier med inhalation af gentagne doser hos rotter og hunde og et embryoføtal udviklingsinhalationsstudie hos rotter.

Der var tydeligt øget hjertefrekvens hos hunde ved alle doser Ulunar Breezhaler og hver monoterapikomponent. Ulunar Breezhaler havde en både kraftigere og længere varende virkning på hjertefrekvensen sammenlignet med ændringerne observeret for hver af komponenterne alene, hvilket er i overensstemmelse med en additiv virkning. Der var også tydelig afkortning af ekg-intervaller og nedsat systolisk og diastolisk blodtryk. Indacaterol administreret til hunde alene eller i Ulunar Breezhaler var forbundet med sammenlignelig forekomst og sværhedsgrad af myokardielæsioner. Systemisk eksponering (AUC) ved no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for myokardielæsioner var for hver komponent henholdsvis 64 og 59 gange højere end hos mennesker.

Der blev ikke set virkning på embryo eller foster ved noget dosisniveau i et embryoføtal udviklingsstudie hos rotter. Systemisk eksponering (AUC) ved no-effect-adverse-effect level (NOAEL) var for indacaterol og glycopyrronium henholdsvis 79 og 126 gange højere end hos mennesker.

### Indacaterol

Virkninger på det kardiovaskulære system, som skyldes indacaterols beta<sub>2</sub>-agonistiske egenskaber, omfattede takykardi, arytmier og myokardielæsioner hos hunde. Mild irritation af næsehulen og svælget blev observeret hos gnavere. Alle disse resultater blev observeret ved eksponeringer, der i væsentlig grad overstiger de, der forventes hos mennesker.

Selvom indacaterol ikke påvirkede den generelle reproduktionsevne i fertilitetsforsøg på rotter, blev der observeret et nedsat antal af gravide F<sub>1</sub> afkom i peri- og postnatal udviklingsforsøg med rotter ved eksponeringer 14 gange højere end hos mennesker behandlet med indacaterol. Indacaterol og dets metabolitter går hurtigt over i mælken hos ammende rotter. Indacaterol var ikke embryotoksisk eller teratogent hos rotter eller kaniner.

Genotoksicitetsforsøg viste ikke mutagent eller klastogent potentiale. Karcinogenitet blev vurderet i et toårigt forsøg med rotter og i et seks måneders forsøg med transgene mus. Forøget forekomst af benign ovarie leiomyom og fokal hyperplasi af den glatte ovariemuskulatur hos rotter var i overensstemmelse med lignende resultater for andre beta<sub>2</sub>-adrenerge agonister. Der var ingen tegn på karcinogenitet hos mus. Systemisk eksponering (AUC) hos rotter og mus i disse forsøg ved dosisniveauer, hvor ingen skadelig virkning kunne observeres, var henholdsvis mindst 7 og 49 gange større end hos mennesker, som behandles med indacaterol en gang dagligt med den maksimalt anbefalede terapeutiske dosis.

### Glycopyrronium

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Virkninger, som kan tilskrives glycopyrroniumbromids egenskaber som muskarinreceptorantagonist, omfattede mildt til moderat forøgelse i hjertefrekvensen hos hunde, uklarhed i linse hos rotter og reversible ændringer forbundet med reduceret glandulær sekretion hos rotter og hunde. Der er set mild irritation eller adaptive ændringer i luftvejene hos rotter. Alle disse resultater blev observeret ved eksponeringer, der i væsentlig grad overstiger de, der forventes hos mennesker.

Glycopyrronium var ikke teratogent hos rotter eller kaniner efter inhalationsadministration. Fertilitet, præ- og postnatal udvikling var upåvirket hos rotter. Glycopyrroniumbromid og dets metabolitter krydsede ikke i signifikant grad placentabarrieren hos drægtige mus, kaniner og hunde. Glycopyrroniumbromid (herunder dets metabolitter) blev udskilt i mælken hos diegivende rotter og nåede op til 10 gange større koncentrationer i mælken end i blodet hos moderen.

Genotoksicitetsforsøg viste ikke mutagent eller klastogent potentiale for glycopyrroniumbromid. Karcinogenicitetsforsøg hos transgene mus ved oral administration og hos rotter ved inhalationsadministration viste ikke tegn på karcinogenicitet ved systemisk eksponering (AUC) på ca. 53 gange større hos mus og 75 gange større hos rotter end den anbefalede maksimale én gang daglig dosis for mennesker

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Kapselindhold

Lactosemonohydrat  
Magnesiumstearat

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år

Inhalatoren i hver pakning skal smides ud efter alle kapsler i pakningen er brugt.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Kapslerne skal altid opbevares i den originale blister for at beskytte mod fugt og må først tages ud umiddelbart inden anvendelse.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Selve inhalatoren og hæften er fremstillet af acrylonitrilbutadienstyren. Trykknapperne er fremstillet af methylnmethacrylat-acrylonitrilbutadienstyren. Nåle og fjedre er fremstillet af rustfrit stål.

PA/Alu/PVC – Alu perforeret enkeltdosisblister. Hver blister indeholder enten 6 eller 10 kapsler.

Enkelt pakning, som indeholder 6x1, 12x1, 30x1 eller 90x1 kapsler og 1 inhalator.

Multipakning bestående af 96 (4 pakninger af 24x1) kapsler og 4 inhalatorer.

Multipakning bestående af 150 (15 pakninger af 10x1) kapsler og 15 inhalatorer.

Multipakning bestående af 150 (25 pakninger af 6x1) kapsler og 25 inhalatorer.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

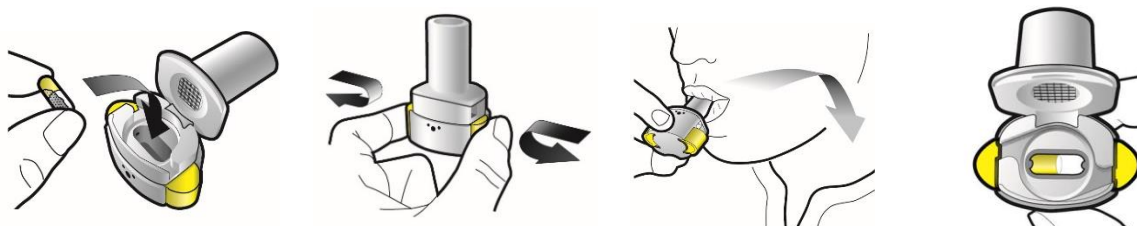
### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Inhalatoren, der medfølger ved hver ny ordination, skal anvendes. Inhalatoren i hver pakning skal smides ud, når alle kapsler i pakningen er brugt.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## Anvisninger i håndtering og brug

Læs venligst den fulde **anvisning for brug** inden du bruger Ulunar Breezhaler.



Læg en kapsel i

1

Perforer og slip

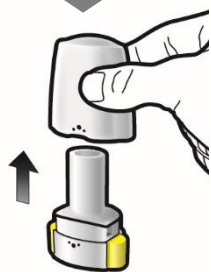
2

Inhaler dybt

3

Tjek, at kapslen er tom

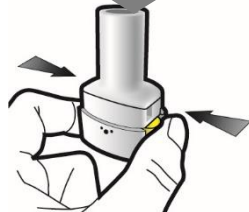
Tjek



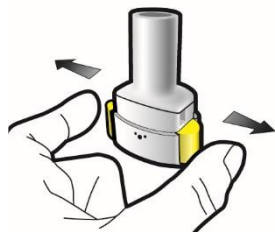
Trin 1a:  
**Fjern hættten**



Trin 1b:  
**Åbn inhalatoren**



Trin 2a:  
**Perforer kapslen én gang**  
Hold inhalatoren lodret.  
Perforer kapslen ved samtidig at trykke begge sideknapper helt ind.  
Du vil høre et klik, når kapslen perforeres.  
Perforer kun kapslen én gang.



Trin 2b:  
**Slip sideknapperne helt**



Trin 3a:  
**Tag en dyb udånding**  
Du må ikke puste i mundstykket.



Trin 3b:  
**Inhaler medicinen dybt**  
Hold inhalatoren som vist på billedet.  
Tag mundstykket i munden, og luk læberne tæt omkring det.  
Tryk ikke på sideknapperne.



**Tjek, at kapslen er tom**  
Åbn inhalatoren for at kontrollere, om der er overskydende pulver i kapslen.

Hvis der er overskydende pulver i kapslen:

- Luk inhalatoren.
- Gentag trin 3a til 3c.



**Overskydende pulver**



**Tom**



Trin 1c:

**Fjern kapslen**

Adskil en blister fra blisterkortet.

Åbn blisteren og fjern kapslen.

Tryk ikke kapslen gennem folien.

Kapslen må ikke synkes.



Trin 1d:

**Læg kapslen i kapselkammeret**

Læg aldrig en kapsel direkte i mundstykket.



Trin 1e:

**Luk inhalatoren**

Tag en hurtig og så dyb indånding som muligt. Under inhalationen vil du høre en snurrende lyd. Du kan muligvis smage medicinen mens du inhalerer.



Trin 3c:

**Hold vejret**

Hold vejret i op til 5 sekunder.



**Fjern den tomme kapsel**

Smid kapslen ud sammen med almindeligt husholdningsaffald.

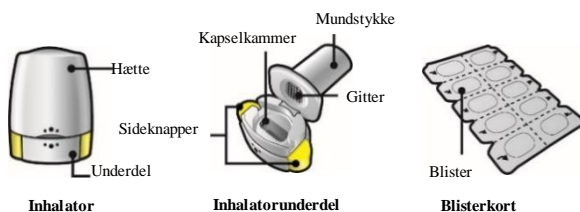
Luk inhalatoren, og sæt hættén på igen.

**Vigtig information**

- Ulunar Breezhaler kapsler skal altid opbevares i den originale blister og må først tages ud umiddelbart inden anvendelse.
- Tryk ikke kapslen gennem folien for at fjerne den fra blisterkortet.
- Kapslerne må ikke synkes.
- Brug ikke Ulunar Breezhaler kapsler med nogen anden inhalator.
- Brug ikke Ulunar Breezhaler inhalatoren til at tage anden kapselmedicin.
- Læg aldrig kapslen direkte i munden eller i inhalatorens mundstykke.
- Tryk ikke på sideknapperne mere end én gang.
- Pust ikke ind i mundstykket.
- Tryk ikke på sideknapperne mens du inhalerer gennem mundstykket.
- Håndter ikke kapslerne med fugtige hænder.
- Vask aldrig din inhalator med vand.

Din Ulunar Breezhaler inhalatorpakning indeholder:

- En Ulunar Breezhaler inhalator
- Et eller flere blisterkort, som hver indeholder enten 6 eller 10 Ulunar Breezhaler kapsler til brug i inhalatoren



### Oftestillede spørgsmål

#### Hvorfor lavede inhalatoren ikke en lyd, da jeg inhalerede?

Kapsel kan muligvis sidde fast i kammeret. Hvis dette er tilfældet, skal du forsigtigt løsne kapslen ved at banke let på inhalatorens underdel. Inhaler medicinen igen ved at gentage trin 3a til 3c.

#### Hvad skal jeg gøre, hvis der er overskydende pulver i kapslen?

Du har ikke fået en tilstrækkelig mængde af din medicin. Luk inhalatoren og gentag trin 3a til 3c.

#### Jeg hostede efter jeg inhalerede – betyder det noget?

Dette kan forekomme. Så længe at kapslen er tom, har du fået en tilstrækkelig mængde af din medicin.

#### Jeg kunne mærke små stykker af kapslen på min tunge – betyder det noget?

Dette kan forekomme, og det er ikke farligt. Risikoen for at kapslen går i små stykker forøges, hvis kapslen perforeres mere end én gang.

### Rengøring af inhalatoren

Tør inderside og yderside af mundstykket med en ren, tør og fnugfri klud for at fjerne eventuelle pulverrester. Hold inhalatoren tør. Vask aldrig din inhalator med vand.

### Bortskaffelse af inhalator efter brug

Hver inhalator skal bortskaffes efter alle kapslerne er brugt. Spørg på apoteket hvordan du skal bortskaffe medicin og inhalatorer, som du ikke længere har behov for.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/917/001-008

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. september 2014  
Dato for seneste fornyelse: 15. januar 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**



## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ulunar Breezhaler 85 mikrog/43 mikrog inhalationspulver, hårde kapsler  
indacaterol/glycopyrronium

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver kapsel indeholder 110 mikrogram indacaterol og 50 mikrogram glycopyrronium. Mængden af indacaterol og glycopyrronium, som inhaleres, er henholdsvis 85 mikrogram (svarende til 110 mikrogram indacaterolmaleat) og 43 mikrogram (svarende til 54 mikrogram glycopyrroniumbromid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: lactose og magnesiumstearat.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE).**

Inhalationspulver, hård kapsel

6 x 1 kapsler + 1 inhalator  
10 x 1 kapsler + 1 inhalator  
12 x 1 kapsler + 1 inhalator  
30 x 1 kapsler + 1 inhalator  
90 x 1 kapsler + 1 inhalator

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Må kun bruges sammen med den vedlagte inhalator.

Kapslerne må ikke synkes.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til inhalation

Behandling i 90 dage [90 x 1 kapsler + kun 1 inhalator].

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Inhalatoren i hver pakning skal smides ud efter alle kapsler i pakningen er brugt.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar kapslerne i den originale blister for at beskytte mod fugt og må først tages ud lige før brug.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/917/001	6 kapsler + 1 inhalator
EU/1/14/917/007	10 kapsler + 1 inhalator
EU/1/14/917/002	12 kapsler + 1 inhalator
EU/1/14/917/003	30 kapsler + 1 inhalator
EU/1/14/917/004	90 kapsler + 1 inhalator

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ulunar Breezhaler

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLÅ BOKS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ulunar Breezhaler 85 mikrog/43 mikrog inhalationspulver, hårde kapsler  
indacaterol/glycopyrronium

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver kapsel indeholder 110 mikrogram indacaterol og 50 mikrogram glycopyrronium. Mængden af indacaterol og glycopyrronium som inhaleres er henholdsvis 85 mikrogram (svarende til 110 mikrogram indacaterolmaleat) og 43 mikrogram (svarende til 54 mikrogram glycopyrroniumbromid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: lactose og magnesiumstearat.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Inhalationspulver, hård kapsel

Multipakning: 96 (4 pakninger af 24 x 1) kapsler + 4 inhalatorer.  
Multipakning: 150 (15 pakninger af 10 x 1) kapsler + 15 inhalatorer.  
Multipakning: 150 (25 pakninger af 6 x 1) kapsler + 25 inhalatorer.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Må kun bruges sammen med den vedlagte inhalator.  
Kapslerne må ikke synkes.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Til inhalation

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Inhalatoren i hver pakning skal smides ud efter alle kapsler i pakningen er brugt.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar kapslerne i den originale blister for at beskytte mod fugt og må først tages ud lige før brug.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/917/005	Multipakning bestående af 4 pakninger (24 kapsler + 1 inhalator)
EU/1/14/917/008	Multipakning bestående af 15 pakninger (10 kapsler + 1 inhalator)
EU/1/14/917/006	Multipakning bestående af 25 pakninger (6 kapsler + 1 inhalator)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ulunar Breezhaler

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.



**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ulunar Breezhaler 85 mikrog/43 mikrog inhalationspulver, hårde kapsler  
indacaterol/glycopyrronium

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver kapsel indeholder 110 mikrogram indacaterol og 50 mikrogram glycopyrronium. Mængden af indacaterol og glycopyrronium som inhaleres er henholdsvis 85 mikrogram (svarende til 110 mikrogram indacaterolmaleat) og 43 mikrogram (svarende til 54 mikrogram glycopyrroniumbromid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: lactose og magnesiumstearat.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Inhalationspulver, hård kapsel

24 x 1 kapsler + 1 inhalator. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.  
10 x 1 kapsler + 1 inhalator. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.  
6 x 1 kapsler + 1 inhalator. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Må kun bruges sammen med den vedlagte inhalator.  
Kapslerne må ikke synkes.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Til inhalation

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Inhalatoren i hver pakning skal smides ud efter alle kapsler i pakningen er brugt.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar kapslerne i den originale blister for at beskytte mod fugt og må først tages ud lige før brug.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/917/005	Multipakning bestående af 4 pakninger (24 kapsler + 1 inhalator)
EU/1/14/917/008	Multipakning bestående af 15 pakninger (10 kapsler + 1 inhalator)
EU/1/14/917/006	Multipakning bestående af 25 pakninger (6 kapsler + 1 inhalator)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ulunar Breezhaler

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**INDERSIDE AF LÅGET PÅ YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING OG PÅ  
DELPAKNING AF MULTIPAKNING**

**1. ANDET**

- 1           Indsæt
- 2           Perforer og slip
- 3           Inhaler dybt
- Tjek       Tjek, at kapslen er tom

Læs indlægssedlen inden brug.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ulunar Breezhaler 85 mikrog/43 mikrog inhalationspulver  
indacaterol/glycopyrronium

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Kun til inhalation

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Ulunar Breezhaler 85 mikrogram/43 mikrogram inhalationspulver, hårde kapsler indacaterol/glycopyrronium

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apoteketspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
  2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ulunar Breezhaler
  3. Sådan skal du tage Ulunar Breezhaler
  4. Bivirkninger
  5. Opbevaring
  6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
- Brugsanvisning til Ulunar Breezhaler-inhalator

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Virkning

Dette lægemiddel indeholder to aktive stoffer, der kaldes indacaterol og glycopyrronium. De tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes bronkodilatorer.

##### Anvendelse

Dette lægemiddel anvendes til at lette vejtrækning hos voksne patienter, som lider af åndedrætsbesvær pga. en lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

Ved KOL trækker musklerne sig sammen omkring luftvejene. Dette gør det svært at trække vejret. Dette lægemiddel hindrer, at musklerne i lungerne trækker sig sammen, og gør det derved nemmere at trække vejret ind og ud af lungerne.

Hvis du tager dette lægemiddel én gang daglig, vil det hjælpe med at mindske påvirkningen af KOL i din dagligdag.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ulunar Breezhaler

##### Tag ikke Ulunar Breezhaler

- hvis du er allergisk over for indacaterol eller glycopyrronium eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

## Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Ulunar Breezhaler hvis noget af følgende passer på dig:

- hvis du har astma – denne medicin må ikke bruges til behandling af astma.
- hvis du har hjerteproblemer.
- hvis du har kramper eller anfald.
- hvis du har problemer med skjoldbruskkirtlen (tyrotoksikose).
- hvis du har sukkersyge.
- hvis du tager medicin mod din lungesygdom, som indeholder lignende aktive stoffer (samme klasse) som dem i Ulunar Breezhaler (se under ”Brug af anden medicin sammen med Ulunar Breezhaler”).
- hvis du har nyreproblemer.
- hvis du har alvorlige leverproblemer.
- hvis du har en øjenlidelse, som kaldes snærvinklet glaukom.
- hvis du har vandladningsbesvær.

Hvis noget af ovenstående passer på dig (eller du er usikker) **så tal med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejerske, før du tager denne medicin.**

## Under behandling med Ulunar Breezhaler

- **Stop med at tage medicinen og søg lægehjælp øjeblikkeligt**, hvis du oplever en af følgende tilstande:
  - øjensmerter eller -ubehag, midlertidig sløring af synet, visuelle ringe eller farvet syn i forbindelse med røde øjne. Dette kan være tegn på et akut anfald af snærvinklet glaukom.
  - besvær med at trække vejret eller synke, hævelse af tunge, læber eller ansigt, hududslæt, kløe og nældefeber (tegn på en allergisk reaktion).
  - trykken for brystet, hoste, hvæsen eller åndenød umiddelbart efter, du har taget dette lægemiddel – dette kan være tegn på en tilstand kaldet paradoks bronkospasme.
- **Fortæl det øjeblikkeligt til lægen**, hvis dine KOL-symptomer som fx stakåndethed, hvæsen eller hoste ikke forbedres eller bliver værre.

Ulunar Breezhaler anvendes som en vedvarende behandling af din KOL. Brug ikke dette lægemiddel til behandling af pludselige anfald af åndenød eller hvæsen.

## Børn og unge

Denne medicin må ikke gives til børn eller unge under 18 år. Dette skyldes, at medicinen ikke har været undersøgt i denne aldersgruppe.

## Brug af anden medicin sammen med Ulunar Breezhaler

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller hvis du planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Fortæl det især til lægen, hvis du tager:

- medicin som kan være tilsvarende Ulunar Breezhaler (indeholder lignende aktive stoffer).
- medicin, som kaldes betablokkere, som kan bruges mod for højt blodtryk eller andre hjerteproblemer (fx propranolol), eller mod øjensygdommen kaldet grøn stær (glaukom) (fx timolol).
- medicin, som nedsætter mængden af kalium i blodet. Dette gælder:
  - steroider (fx prednisolon),
  - diuretika (vanddrivende tabletter), som bruges mod for højt blodtryk, såsom hydrochlorthiazid,
  - medicin mod åndedrætsbesvær, som fx theofyllin.



### **Graviditet og amning**

Der er ingen data om brug af dette lægemiddel til gravide kvinder, og det vides ikke, hvorvidt det aktive stof i denne medicin udskilles i human mælk. Indacaterol, et af de aktive stoffer i Ulunar Breezhaler, kan muligvis forhindre veer på grund af effekten på livmoderen.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Du må ikke tage Ulunar Breezhaler, medmindre du har aftalt det med din læge.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Dette lægemiddel menes ikke at påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Dette lægemiddel kan dog forårsage svimmelhed (se punkt 4). Hvis du føler dig svimmel under behandlingen med dette lægemiddel, må du ikke køre bil eller betjene maskiner.

### **Ulunar Breezhaler indeholder lactose**

Dette lægemiddel indeholder lactose (23,5 mg pr. kapsel). Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

## **3. Sådan skal du tage Ulunar Breezhaler**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Så meget Ulunar Breezhaler skal du tage**

Den sædvanlige dosis er inhalation af én kapsel dagligt.

Du skal kun inhalere én gang dagligt, da virkningen af dette lægemiddel varer i 24 timer.

Tag ikke mere end den dosis lægen anbefaler dig at bruge.

### **Ældre (75 år og derover)**

Du kan tage denne medicin ved samme dosis som for andre voksne, hvis du er 75 år eller ældre.

### **Tidspunkt for inhalering af Ulunar Breezhaler**

Tag dette lægemiddel på samme tidspunkt hver dag. Det hjælper dig også med at huske at tage medicinen.

Du kan inhalere Ulunar Breezhaler på hvilket som helst tidspunkt før og efter indtagelse af mad og drikke.

### **Sådan skal du inhalere Ulunar Breezhaler**

- Ulunar Breezhaler tages ved indånding.
- Denne pakning indeholder en inhalator og kapsler (i blister), som indeholder medicinen i form af et inhalationspulver. Brug kun kapslerne sammen med den vedlagte inhalator (Ulunar Breezhaler-inhalator). Kapslerne skal forblive i blisteren, indtil de skal bruges.
- Træk bagbeklædningen af blisteren for at åbne den - tryk ikke kapslen gennem folien.
- Når du starter på en ny pakning, skal du bruge den nye Ulunar Breezhaler-inhalator, som er vedlagt pakningen.
- Smid inhalatoren i hver pakning ud efter alle kapsler i pakningen er brugt.
- Kapslerne må ikke synkes.
- Læs brugsanvisningen sidst i denne indlægsseddel for at få yderligere oplysninger om, hvordan du bruger inhalatoren.

### **Hvis du har taget for meget Ulunar Breezhaler**

Hvis du har inhaleret for meget af dette lægemiddel, eller hvis andre personer ved et uheld bruger dine kapsler, skal du øjeblikkeligt fortælle det til din læge eller henvende dig til den nærmeste skadestue. Vis dem pakken med Ulunar Breezhaler. Behandling kan være nødvendig. Du kan muligvis opleve, at dit hjerte slår hurtigere end normalt, eller du kan have hovedpine, føle dig døsig, have kvalme eller blive nødt til at kaste op. Du kan også opleve synsforstyrrelser, føle dig forstoppet eller have problemer med at lade vandet.

### **Hvis du har glemt at tage Ulunar Breezhaler**

Hvis du har glemt at inhalere en dosis til sædvanlig tid, så inhalér én så hurtigt som muligt samme dag. Inhalér derefter næste dosis til sædvanlig tid næste dag. Inhalér ikke mere end én dosis på samme dag.

### **Hvor længe skal du fortsætte med Ulunar Breezhaler-behandling**

- Fortsæt med at bruge Ulunar Breezhaler så længe din læge siger du skal gøre det.
- KOL er en kronisk sygdom, og du skal tage Ulunar Breezhaler **hver dag** og ikke blot, når du har åndedrætsbesvær eller andre symptomer på KOL.

Hvis du har spørgsmål om, hvor lang tid du skal fortsætte din behandling med dette lægemiddel, skal du tale med din læge eller apoteket.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Nogle bivirkninger kan være alvorlige:**

#### **Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)**

- besvær med at trække vejret eller synke, opsvulmet tunge, læber eller ansigt, nældefeber, hududslæt – dette kan være tegn på en allergisk reaktion.
- føle sig træt eller være meget tørstig, øget appetit uden at tage på i vægt og hyppigere vandladning end vanligt – dette kan være tegn på forhøjet blodsukkerniveau (hyperglykæmi).

#### **Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)**

- dundrende brystsmerte med øget svedproduktion – dette kan være et alvorligt hjerteproblem (iskæmisk hjertesygdom).
- Hævelse, hovedsageligt af tungen, læber, ansigt eller hals (muligvis tegn på angioødem).
- vejrtrækningsbesvær med hvæsen eller hoste.
- øjensmerte eller utilpashed, midlertidig sløring af synet, visuelle ringe i synet eller farvede billeder samtidig med røde øjne – dette kan være tegn på grøn stær.
- uregelmæssig hjerterytme.

Hvis du oplever en af disse bivirkninger, **skal du øjeblikkeligt søge lægehjælp.**

## Andre bivirkninger:

### Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- tilstoppet næse, nysen, hoste, hovedpine med eller uden feber – disse kan være tegn på øvre luftvejsinfektion.

### Almindelige

- kombination af ondt i halsen og løbende næse – dette kan være tegn på forkølelse (nasofaryngitis).
- smertefuld og hyppig vandladning – dette kan være tegn på en urinvejsinfektion, som kaldes cystitis.
- følelsen af trykken eller smerte i kinder og pande – dette kan være tegn på bihulebetændelse kaldet sinusitis.
- løbende eller tilstoppet næse.
- svimmelhed.
- hovedpine.
- hoste.
- ondt i halsen.
- maveonde, fordøjelsesproblemer.
- huller i tænderne.
- vanskelig og smertefuld vandladning – dette kan skyldes en forhindring i urinrøret eller akut vandladningsstop.
- feber.
- brystsmerte.

### Ikke almindelige

- søvnproblemer.
- hurtig hjerterytme.
- hjertebanken – tegn på unormale hjerteslag.
- stemmeforandringer (hæshed).
- næseblod.
- diarré eller mavepine.
- tør mund.
- kløe eller udslæt.
- smerte, der mærkes i muskler, ledbånd, sener, led og knogler.
- muskelkrampe.
- muskelsmerte, ømhed eller trykken.
- smerte i arme eller ben.
- hævede hænder, ankler og fødder.
- træthed.

### Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- prikken eller følelsesløshed.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisteren efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar kapslerne i den originale blister for at beskytte mod fugt og må først tages ud lige før brug.

Smid inhalatoren i hver pakning ud når alle kapsler i pakningen er brugt.

Tag ikke lægemidlet, hvis pakningen er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Ulunar Breezhaler indeholder

- Aktive stoffer: indacaterol (som maleat) og glycopyrroniumbromid. Hver kapsel indeholder 143 mikrogram indacaterolmaleat svarende til 110 mikrogram indacaterol og 63 mikrogram glycopyrroniumbromid svarende til 50 mikrogram glycopyrronium. Leveret dosis (den dosis, som afgives fra mundstykket af inhalatoren) svarer til 85 mikrogram indacaterol (svarende til 110 mikrogram indacaterolmaleat) og 43 mikrogram glycopyrronium (svarende til 54 mikrogram glycopyrroniumbromid).
- Øvrige indholdsstoffer i inhalationspulveret: lactosemonohydrat og magnesiumstearat (se afsnit 2 under ”Ulunar Breezhaler indeholder lactose”).

### Udseende af Ulunar Breezhaler og pakningsstørrelser

Ulunar Breezhaler 85 mikrogram/43 mikrogram inhalationspulver, hårde kapsler, er gennemsigtige og gule og indeholder et hvidt til næsten hvidt pulver. De har produktkoden ”IGP110.50” trykt med blått under to blå streger på underdelen og virksomhedens logo (ℓ) trykt i sort på hæften.

Denne pakning indeholder en inhalator, samt kapsler i blister. Hver blister indeholder enten 6 eller 10 kapsler.

Følgende pakningsstørrelser er tilgængelige:

Enkeltpakninger med 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 eller 90x1 kapsler og 1 inhalator.

Multipakning bestående af 96 (4 pakninger af 24x1) hårde kapsler og 4 inhalatorer.

Multipakning bestående af 150 (15 pakninger af 10x1) hårde kapsler og 15 inhalatorer.

Multipakning bestående af 150 (25 pakninger af 6x1) hårde kapsler og 25 inhalatorer.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

**Fremstiller**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**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

**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)**

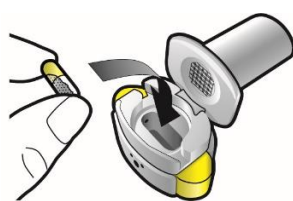
Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

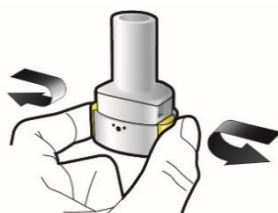
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Læs venligst den fulde **anvisning for brug** inden du bruger Ulunar Breezhaler.



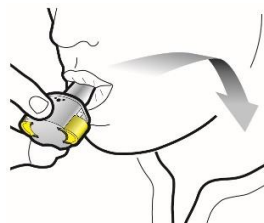
Læg en kapsel i

1



Perforer og slip

2



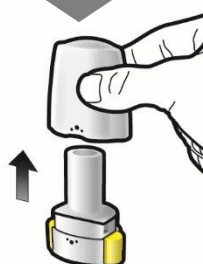
Inhaler dybt

3



Tjek, at kapslen er tom

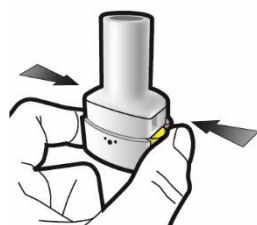
Tjek



Trin 1a:  
**Fjern hættten**



Trin 1b:  
**Åbn inhalatoren**



Trin 2a:  
**Perforer kapslen én gang**  
Hold inhalatoren lodret. Perforer kapslen ved samtidig at trykke begge sideknapper helt ind. Du vil høre et klik, når kapslen perforeres. Perforer kun kapslen én gang.



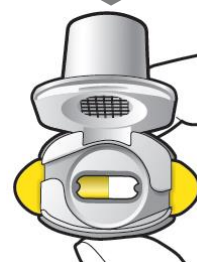
Trin 2b:  
**Slip sideknapperne helt**



Trin 3a:  
**Tag en dyb udånding**  
Du må ikke puste i mundstykket.



Trin 3b:  
**Inhaler medicinen dybt**  
Hold inhalatoren som vist på billedet. Tag mundstykket i munden, og luk læberne tæt omkring det. Tryk ikke på sideknapperne.



**Tjek, at kapslen er tom**  
Åbn inhalatoren for at kontrollere, om der er overskydende pulver i kapslen.

Hvis der er overskydende pulver i kapslen:

- Luk inhalatoren.
- Gentag trin 3a til 3c.



**Overskydende Tom  
pulver**



Trin 1c:

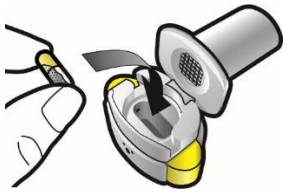
**Fjern kapslen**

Adskil en blister fra blisterkortet.

Åbn blisteren og fjern kapslen.

Tryk ikke kapslen gennem folien.

Kapslen må ikke synkes.



Trin 1d:

**Læg kapslen i kapselkammeret**

Læg aldrig en kapsel direkte i mundstykket.



Trin 1e:

**Luk inhalatoren**

Tag en hurtig og så dyb indånding som muligt. Under inhalationen vil du høre en snurrende lyd. Du kan muligvis smage medicinen mens du inhalerer.



Trin 3c:

**Hold vejret**

Hold vejret i op til 5 sekunder.



**Fjern den tomme kapsel**

Smid kapslen ud med almindeligt husholdningsaffald.

Luk inhalatoren, og sæt hættan på igen.

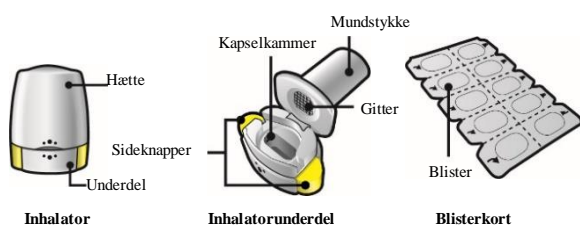
**Vigtig information**

- Ulunar Breezhaler kapsler skal altid opbevares i den originale blister og må først tages ud umiddelbart inden anvendelse.
- Tryk ikke kapslen gennem folien for at fjerne den fra blisterkortet.
- Kapslerne må ikke synkes.
- Brug ikke Ulunar Breezhaler kapsler med nogen anden inhalator.
- Brug ikke Ulunar Breezhaler inhalatoren til at tage anden kapselmedicin.
- Læg aldrig kapslen direkte i munden eller i inhalatorens mundstykke.
- Tryk ikke på sideknapperne mere end én gang.
- Pust ikke ind i mundstykket.
- Tryk ikke på sideknapperne mens du inhalerer gennem mundstykket.
- Håndter ikke kapslerne med fugtige hænder.
- Vask aldrig din inhalator med vand.



Din Ulunar Breezhaler inhalatorpakning indeholder:

- En Ulunar Breezhaler inhalator
- Et eller flere blisterkort, som hver indeholder enten 6 eller 10 Ulunar Breezhaler kapsler til brug i inhalatoren



### Ofte stillede spørgsmål

#### Hvorfor lavede inhalatoren ikke en lyd, da jeg inhalerede?

Kapsel kan muligvis sidde fast i kammeret. Hvis dette er tilfældet, skal du forsigtigt løsne kapslen ved banke let på inhalatorens underdel. Inhaler medicinen igen ved at gentage trin 3a til 3c.

#### Hvad skal jeg gøre, hvis der er overskydende pulver i kapslen?

Du har ikke fået en tilstrækkelig mængde af din medicin. Luk inhalatoren og gentag trin 3a til 3c.

#### Jeg hostede efter jeg inhalerede – betyder det noget?

Dette kan forekomme. Så længe at kapslen er tom, har du fået en tilstrækkelig mængde af din medicin.

#### Jeg kunne mærke små stykker af kapslen på min tunge – betyder det noget?

Dette kan forekomme, og det er ikke farligt. Risikoen for at kapslen går i små stykker forøges, hvis kapslen perforeres mere end én gang.

### Rengøring af inhalatoren

Tør inderside og yderside af mundstykket med en ren, tør og fnugfri klud for at fjerne eventuelle pulverrester. Hold inhalatoren tør. Vask aldrig din inhalator med vand.

### Bortskaffelse af inhalator efter brug

Hver inhalator skal bortskaffes efter alle kapslerne er brugt. Spørg på apoteket hvordan du skal bortskaffe medicin og inhalatorer, som du ikke længere har behov for.