

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ulunar Breezhaler 85 mikrogramm/43 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

110 mikrogramm indakaterolnak megfelelő 143 mikrogramm indakaterol-maleátot tartalmaz és 50 mikrogramm glikopirroniumnak megfelelő 63 mikrogramm glikopirronium-bromidot tartalmaz kapszulánként.

Távozó dózisonként (az a dózis, ami elhagyja az inhalátor szájrészét) 110 mikrogramm indakaterol-maleátnak megfelelő 85 mikrogramm indakaterolt és 43 mikrogramm glikopirroniumnak megfelelő 54 mikrogramm glikopirronium-bromidot tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag(ok)

23,5 mg laktózt tartalmaz kapszulánként (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Inhalációs por kemény kapszulában (inhalációs por).

Fehér vagy majdnem fehér port tartalmazó, átlátszó, sárga tetejű és natúr, átlátszó testű kapszula, kékkel nyomtatott „IGP110.50” termékóddal két kék vonal alatt a kapszula testén, és feketével nyomtatott cég emblémával (ℓ) a kapszula tetején.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Ulunar Breezhaler fenntartó hörgőtágító kezelésként a krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő felnőtt betegek tüneteinek enyhítésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott adag egy kapszula tartalmának napi egyszeri belégzése az Ulunar Breezhaler inhalátor segítségével.

Az Ulunar Breezhaler-t minden nap ugyanabban az időpontban javasolt alkalmazni. Ha egy adag kimaradt, azt még aznap, amilyen hamar csak lehet, alkalmazni kell. A betegeket utasítani kell arra, hogy ne alkalmazzanak napi egy dózisonál többet.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az Ulunar Breezhaler alkalmazható az ajánlott dózisban időseknél (75 éves és idősebb korban).

Vesekárosodás

Az Ulunar Breezhaler alkalmazható az ajánlott dózisban az enyhe-közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél. A súlyos vesekárosodásban vagy a dialysist igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél csak akkor alkalmazható, ha a várható előny meghaladja a potenciális kockázatot (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az Ulunar Breezhaler alkalmazható az ajánlott dózisban az enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az Ulunar Breezhaler súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazását illetően nem állnak rendelkezésre adatok, ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Ulunar Breezhaler-nek gyermekek és serdülők esetén (18 év alatt) COPD javallata esetén nincs releváns alkalmazása. Az Ulunar Breezhaler biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Kizárólag inhalációra. A kapszulákat tilos lenyelni.

A kapszulákat kizárólag az Ulunar Breezhaler inhalátorral szabad alkalmazni (lásd 6.6 pont). Minden új gyógyszerfelírásnál az akkor kapott inhalátort kell használni.

A betegeket meg kell tanítani a gyógyszer helyes alkalmazására. Azokat a betegeket, akik nem tapasztalják a légzés javulását, meg kell kérdezni, hogy esetleg nem nyelték-e le a gyógyszert, ahelyett hogy belélegezték volna.

A gyógyszer alkalmazás előtti használatára vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Ulunar Breezhaler-t nem szabad egyidejűleg alkalmazni olyan gyógyszerekkel, amelyek más, hosszú hatású béta-adrenerg agonistákat vagy hosszú hatású muszkarin antagonistákat tartalmaznak, azokat a farmakoterápiás csoportokat, amelybe az Ulunar Breezhaler összetevői is tartoznak (lásd 4.5 pont).

Asthma

Az Ulunar Breezhaler nem alkalmazható asthma kezelésére, mivel ebben az indikációban nincsenek adatok.

Ha asthma kezelésére alkalmazzák, akkor a hosszú hatású béta₂-adrenerg agonisták növelhetik az asthmával összefüggő, súlyos nemkívánatos események kockázatát, beleértve az asthmával összefüggő halálozást is.

Nem akut alkalmazásra való

Az Ulunar Breezhaler nem javallt akut bronchospasmus kezelésére.

Túlérzékenység

Az indakaterol vagy a glikopirronium alkalmazása után, amelyek az Ulunar Breezhaler hatóanyagai, azonnali típusú túlérzékenységi reakciókról számoltak be. Ha allergiás reakcióra utaló tünetek jelentkeznek, különös tekintettel az angioedemára (nehézlégzés vagy nehezített nyelés, a nyelv, az ajkak és az arc feldagadása, urticaria vagy bőrkiütés), akkor a kezelést azonnal abba kell hagyni, és más kezelést kell elkezdni.

Paradox bronchospasmus

Az Ulunar Breezhaler alkalmazása is paradox bronchospasmust eredményezhet, ami életveszélyes is lehet. Ha ilyen alakul ki, akkor a kezelést azonnal abba kell hagyni, és alternatív kezelést kell kezdeni.

A glikopirroniummal összefüggő antikolinerg hatások

Szűkzugú glaucoma

A szűkzugú glaucomában szenvedő betegekkel nem állnak rendelkezésre adatok, ezért az Ulunar Breezhaler-t ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

A betegeket tájékoztatni kell az akut szűkzugú glaucoma okozta panaszokról és tünetekről, és tudatni kell velük, hogy hagyják abba az Ulunar Breezhaler alkalmazását, ha ezek közül a panaszok és tünetek közül bármelyik jelentkezik.

Vizeletretenció

A vizeletretencióban szenvedő betegekkel nem állnak rendelkezésre adatok, ezért az Ulunar Breezhaler-t ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek

A glikopirronium teljes szisztémás expozíció (AUC_{last}) legfeljebb 1,4-szeres közepes mértékű átlagos emelkedését észlelték az enyhe és a közepesen súlyos vesekárosodásban, valamint 2,2-szeres emelkedését észlelték a súlyos vesekárosodásban szenvedő és végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (ahol a számított glomerulus filtrációs ráta kisebb, mint $30 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$), beleértve a dialysist igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeket is, az Ulunar Breezhaler csak akkor alkalmazható, ha a várható előny meghaladja a potenciális kockázatot (lásd 5.2 pont). Ezeknél a betegeknél gondosan monitorozni kell a potenciális mellékhatásokat.

Cardiovascularis hatások

Az Ulunar Breezhaler-t a cardiovascularis betegségekben (koszorúér-betegség, akut myocardialis infarctus, szívritmuszavarok, hipertonia) szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

A béta₂-adrenerg agonisták a betegek egy részénél klinikailag jelentős cardiovascularis hatással bírhatnak, ami a pulzusszám emelkedésében, a vérnyomás növekedésében és/vagy a tünetek fokozódásában mérhető. Ha a gyógyszer mellett ilyen hatások jelentkeznek, lehet, hogy a kezelést le kell állítani. Ezen felül arról számoltak be, hogy a béta₂-adrenerg agonisták electrocardiogram (EKG) elváltozásokat idéznek elő, például a T-hullám ellapulását, a QT-intervallum megnyúlását és az ST-szakasz depresszióját, bár ezeknek a megfigyeléseknek a klinikai jelentősége nem ismert. Ezért a hosszú hatású béta₂-adrenerg agonistákat (LABA) vagy LABA-kat tartalmazó kombinációs készítményeket, például az Ulunar Breezhaler-t óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknél, akiknél a QT-intervallum ismertén vagy feltételezetten megnyúlt, vagy akiket a QT-intervallumot befolyásoló gyógyszerekkel kezelnek.

Az instabil ischaemiás szívbetegségben, balkamra elégtelenségben szenvedő betegeket, továbbá akiknek az anamnézisében myocardialis infarctus, arrhythmia szerepel (kivéve a krónikus, stabil pitvarfibrillációt), valamint akiknek a kórelőzményében hosszú QT-szindróma szerepel, vagy akiknek a QTc-je (Fridericia módszerrel számítva) megnyúlt volt (> 450 ms), kizárták a klinikai vizsgálatokból, és ezért ezekkel a betegcsoportokkal nincs tapasztalat. Az Ulunar Breezhaler-t ezeknél a betegcsoportoknál óvatosan kell alkalmazni.

Hypokalaemia

A béta₂-adrenerg agonisták a betegek egy részénél jelentős hypokalaemiát idézhetnek elő, ami potenciálisan cardiovascularis mellékhatásokat okozhat. A szérum káliumszint csökkenése rendszerint átmeneti, és nem igényel káliumpótlást. Súlyos COPD-ben szenvedő betegeknél hypokalaemiát válthat ki a hypoxia és az egyidejű kezelés, ami növelheti a szívritmuszavarok iránti hajlamot (lásd 4.5 pont).

Az Ulunar Breezhaler ajánlott terápiás adagjával végzett klinikai vizsgálatokban a hypokalaemia klinikailag jelentős hatásait nem észlelték (lásd 5.1 pont).

Hyperglykaemia

A béta₂-adrenerg agonisták nagy adagjainak inhalációja növelheti a plazma glükózsztintet. Az Ulunar Breezhaler-kezelés kezdetén a plazma glükózsztintet szorosabban kell ellenőrizni a diabeteses betegeknél.

A hosszú távú klinikai vizsgálatok alatt több, az Ulunar Breezhaler ajánlott adagját kapó betegnél észleltek a vércukorszintben bekövetkező, klinikailag jelentős változásokat (4,9%), mint a placebo esetén (2,7%). Az Ulunar Breezhaler-t nem jól beállított diabetes mellitusos betegeknél nem vizsgálták, ezért ezeknél a betegeknél óvatosság és megfelelő monitorozás szükséges.

Általános kórképek

Az Ulunar Breezhaler-t convulsióval járó betegségekben vagy thyreotoxicosisban szenvedő betegeknél, valamint olyan betegeknél, akik a béta₂-adrenerg agonistákra kifejezetten érzékenyen reagálnak, óvatosan kell alkalmazni.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem alkalmazható.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A szájon át inhalált indakaterol és glikopirronium egyidejű alkalmazása mindkét hatóanyag dinamikus egyensúlyi állapota mellett egyik hatóanyag farmakokinetikáját sem befolyásolta.

Az Ulunar Breezhaler-rel specifikus interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Az interakciók lehetőségére vonatkozó információk a benne lévő két hatóanyag lehetséges kölcsönhatásain alapulnak.

Egyidejű alkalmazása nem javasolt

Béta-adrenerg blokkolók

A béta-adrenerg blokkolók gyengíthetik vagy antagonizálhatják a béta₂-adrenerg agonisták hatását. Az Ulunar Breezhaler-t nem szabad béta-adrenerg blokkolókkal együtt adni (beleértve a szemcseppeket is), hacsak nincs kényszerítő körülmény azok alkalmazására. Amikor arra szükség van, cardioselectiv béta-adrenerg blokkolókat kell preferálni, bár azokat is óvatosan kell alkalmazni.

Antikolinerg szerek

Az Ulunar Breezhaler más antikolinerg szereket tartalmazó gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták, és ezért az nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Sympathomimeticumok

Más sympathomimeticumok egyidejű adása (önmagukban vagy kombinált kezelés részeként) potencírozhatja az indakaterol mellékhatásait (lásd 4.4 pont).

Egyidejű alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges

Hypokalaemiát okozó kezelés

Egyidejű hypokalaemiát okozó kezelés metilxantin-származékokkal, szteroidokkal vagy káliumot nem megtakarító diureticumokkal potencírozhatja a béta₂-adrenerg agonisták esetleges hypokalaemiát kiváltó hatását, ezért alkalmazásukkor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Egyidejű alkalmazás esetén tekintetbe kell venni

Metabolikus és transzporter-függő interakciók

Az indakaterol-clearance legfontosabb résztvevőinek, a CYP3A4-nek és a P-glikoproteinek (P-gp) a gátlása akár kétszeresére is megemeli az indakaterol szisztémás expozícióját. Az indakaterollal akár egy évig tartó, és az ajánlott maximális terápiás indakaterol dózis legfeljebb kétszeresével végzett klinikai vizsgálatok során szerzett biztonságossági tapasztalatok alapján az expozíció interakciók miatti emelkedésének nagysága nem okoz semmilyen biztonságossági problémát.

Cimetidin vagy a szerves kation transzport egyéb inhibitorai

Egy egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban a cimetidin, ami a glikopirronium renalis excretiójában vélhetően részt vevő szerves kation transzport egy inhibitora, a glikopirronium teljes expozícióját (AUC) 22%-kal növelte, és 23%-kal csökkentette a renalis clearance-ét. Ezeknek a változásoknak a nagysága alapján nem várható klinikailag jelentős gyógyszerköcsönhatás, ha a glikopirroniumot cimetidinnel vagy a szerves kation transzport más inhibitoraival egyidejűleg alkalmazzák.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nem áll rendelkezésre adat az Ulunar Breezhaler tekintetében. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében klinikailag releváns expozíció mellett (lásd 5.3 pont).

Az indakaterol a méh simaizomzatára gyakorolt relaxáns hatása következtében akadályozhatja a vajúrást. Ezért az Ulunar Breezhaler csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha a betegnél várható előny indokolja a magzatot érintő potenciális kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az indakaterol, a glikopirronium és ezek metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló farmakokinetikai/toxikológiai adatok az indakaterol, a glikopirronium és ezek metabolitjainak szoptató patkányok anyatejébe történő kiválasztódását igazolták. Az Ulunar Breezhaler szoptató nők által történő alkalmazása csak akkor mérlegelhető, ha a nőknél várható előny nagyobb, mint a csecsemőt érintő bármilyen lehetséges kockázat (lásd 5.3 pont).

Termékenység

A reprodukciós vizsgálatok és egyéb, állatokon végzett kísérletek adatai nem jeleznek sem a hím, sem a nőstény fertilitással kapcsolatos problémát.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a szédülés előfordulása befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil bemutatása az Ulunar Breezhaler-rel és az egyes hatóanyagokkal szerzett tapasztalatokon alapul.

A biztonságossági profil összefoglalása

Az Ulunar Breezhaler-rel szerzett biztonságossági tapasztalat az ajánlott terápiás dózisban legfeljebb 15 hónapos expozíciót tartalmaz.

Az Ulunar Breezhaler hasonló mellékhatásokat mutatott, mint az egyes hatóanyagai. Mivel az Ulunar Breezhaler indakaterolt és glikopirroniumot tartalmaz, ezen hatóanyagokhoz társuló típusú és súlyosságú mellékhatások várhatóak a kombináció esetében is.

A biztonságossági profilt típusos antikolinerg és béta-adrenerg tünetek jellemzik, amelyek a kombináció egyes összetevőivel vannak összefüggésben. Az egyéb, gyógyszerrel összefüggő leggyakoribb mellékhatások (az Ulunar Breezhaler-t kapó betegek legalább 3% -ánál, a placebónál nagyobb arányban) a köhögés, a nasopharyngitis és a fejfájás voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A klinikai vizsgálatok során észlelt és posztmarketing forrásokból származó mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriánként kerülnek felsorolásra (1. táblázat). Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakció az első. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek felsorolásra. Emellett minden egyes mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megegyezés szerint kerül megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat Mellékhatások

Mellékhatások	Gyakorisági kategória
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Felső légúti fertőzés	Nagyon gyakori
Nasopharyngitis	Gyakori
Húgyúti fertőzés	Gyakori
Sinusitis	Gyakori
Rhinitis	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Túlérzékenység	Gyakori
Angiooedema ²	Nem gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Hyperglykaemia és diabetes mellitus	Gyakori
Pszichiátriai kórképek	
Insomnia	Nem gyakori

Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Szédülés	Gyakori
Fejfájás	Gyakori
Paraesthesia	Ritka
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Glaucoma ¹	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Ischaemiás szívbetegség	Nem gyakori
Pitvarfibrilláció	Nem gyakori
Tachycardia	Nem gyakori
Szívdobogásérzés	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Köhögés	Gyakori
Oropharyngealis fájdalom (a garat irritációt is beleértve)	Gyakori
Paradox bronchospasmus	Nem gyakori
Dysphonia ²	Nem gyakori
Epistaxis	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Dyspepsia	Gyakori
Fogszuvasodás	Gyakori
Gastroenteritis	Nem gyakori
Szájszárazság	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Viszketés/bőrkiütés	Nem gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Musculoskeletalis fájdalom	Nem gyakori
Izomspasmus	Nem gyakori
Myalgia	Nem gyakori
Végtagfájdalom	Nem gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Húgyhólyag obstructio és vizeletretenció	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Láz ¹	Gyakori
Mellkasi fájdalom	Gyakori
Perifériás oedema	Nem gyakori
Fáradtság	Nem gyakori

¹ Az Ulunar Breezhaler-rel megfigyelt mellékhatás, amit az egyes összetevőkkel nem észleltek.

² Forgalomba hozatal követő tapasztalatokból származó jelentések; az előfordulási gyakoriságot azonban a klinikai vizsgálati adatok alapján számították.

Válogatott mellékhatások leírása

A köhögés gyakori volt, de intenzitása rendszerint enyhe volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nem áll rendelkezésre információ az Ulunar Breezhaler klinikailag jelentős túladagolásáról.

Túladagolás a béta₂-adrenerg stimulánsokra jellemző túlzott hatásokhoz, azaz tachycardiához, tremorhoz, palpitatiókhoz, fejfájáshoz, hányingerhez, hányáshoz, álmosághoz, kamrai arrythmiákhoz, metabolikus acidosisához, hypokalaemiához és hyperglykaemiához vezethet, vagy kiválthat antikolinerg hatásokat, pl. emelkedett szemelnyomást (amely fájdalmat, látászavarokat vagy szemvörösödést okoz), székrekedést, illetve vizeletürítési nehézségeket. Szupportív és tüneti kezelés javallt. Súlyos esetekben a betegeket hospitalizálni kell. Cardioselectív béta-blokkolók alkalmazását lehet mérlegelni béta₂-adrenerg hatások kezelésére, de csak orvosi felügyelet mellett, és csak rendkívül körütekintően, mivel a béta-adrenerg blokkolók alkalmazása bronchospasmust provokálhat.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Obstructív légúti betegségekre ható szerek, Adrenerg szerek, inhaláló szerek antikolinerg szerekkel kombinálva, ATC kód: R03AL04

Hatásmechanizmus

Ulunar Breezhaler

Amikor az indakaterolt és a glikopirroniumot együtt adják az Ulunar Breezhaler-ben, akkor a simaizom relaxáció elérése érdekében különböző receptorokat és útvonalakat célzó, eltérő hatásmechanizmusuk következtében additív hatásosságot biztosítanak. A béta₂-adrenoceptorok és M₃-receptorok központi, illetve perifériás légutakban való eltérő sűrűsége miatt a béta₂-agonisták hatékonyabban relaxálják a perifériás légutakat, miközben egy antikolinerg vegyület hatékonyabb lehet a centrális légutakon. Így az emberi tüdő perifériás és központi légutainak bronchodilatációja érdekében egy béta₂-adrenerg agonista és egy muszkarin antagonist kombinációja hasznos lehet.

Indakaterol

Az indakaterol egy naponta egyszer alkalmazandó, hosszú hatású béta₂-adrenerg agonista. A béta₂-adrenoceptor agonisták, köztük az indakaterol farmakológiai hatása legalább részben az intracelluláris adenil-cikláz stimulációjának tulajdonítható. Ez az az enzim, ami az adenzin-trifoszfátnak (ATP) ciklikus-3', 5'-adenozin monofoszfáttá (ciklikus AMP) történő átalakulását katalizálja. A ciklikus AMP-szint emelkedése a bronchialis simaizmok relaxációját okozza. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az indakaterol többszörösen nagyobb agonista aktivitással rendelkezik a béta₂-receptorokon, mint a béta₁-receptorokon és a béta₃-receptorokon.

Inhaláláskor az indakaterol lokálisan hat bronchodilatátorként a tüdőben. Az indakaterol a humán béta₂-adrenerg receptoron egy nanomoláris potenciállal rendelkező parciális agonista.

Noha a béta₂-adrenerg receptorok a túlsúlyban lévő adrenerg receptorok a bronchiális simaizomban, és a béta₁-receptorok a túlsúlyban lévő receptorok az emberi szívben, vannak béta₂-adrenerg receptorok is az emberi szívben, melyek az összes adrenerg receptor 10-50%-át teszik ki. A szívben lévő jelenlétük növeli annak lehetőségét, hogy még a szuperszelektív béta₂-adrenerg agonistáknak is lehetnek cardialis hatásai.

Glikopirronium

A glikopirronium egy inhalált, hosszú hatású muszkarin-receptor antagonist (antikolinerg), a COPD napi egyszeri fenntartó bronchodilatátor kezelésére. A paraszimpatikus idegek a légutak fő bronchoconstrictor útvonalai, és a kolinerg tónus a krónikus obstruktív tüdőbetegségben lévő légúti obstructio legfontosabb reverzibilis komponense. A glikopirronium úgy hat, hogy gátolja az acetilkolinnak a légutak simaizomsejtjeire gyakorolt bronchoconstrictor hatását, ezáltal tágítva ki a légutakat.

A glikopirronium-bromid egy nagy affinitású muszkarin-receptor antagonist. Izotóppal jelölt liganddal végzett vizsgálatok alkalmazásával a humán M2-receptorokhoz képest a humán M3-receptorok esetén több, mint 4-szeres szelektivitást igazoltak.

Farmakodinámiás hatások

Az indakaterol és a glikopirronium Ulunar Breezhaler-ben történő kombinálása a hatás gyors, az adagolást követő, 5 percen belüli megjelenését mutatta. A hatás a teljes 24 órás adagolási intervallum alatt konstans marad.

A FEV₁ 24 órán át tartó, sorozatos méréseiből származó átlagos bronchodilatátor hatás 26 hetes kezelés után 320 milliliter volt. Az Ulunar Breezhaler hatása lényegesen nagyobb volt, mint az önmagában adott indakaterol, glikopirronium vagy tiotropium esetén (a különbség minden összehasonlítás esetén 110 milliliter).

Az alatt az idő alatt, amikor az Ulunar Breezhaler-t a placebohoz vagy monoterápiás összetevőikhez hasonlították, nem volt tachyphylaxiás hatásra utaló bizonyíték.

A pulzusszámra gyakorolt hatás

A pulzusszámra gyakorolt hatást az Ulunar Breezhaler ajánlott dózisának 4-szeresét egyetlen adagban kapó egészséges önkénteseknél vizsgálták, amit 4 dózislépcsőben adtak, mindegyiket egy-egy óra különbséggel, és amit a placebo, az indakaterol, a glikopirronium, valamint a szalmeterol hatásához hasonlítottak.

A legnagyobb, időben párosított, placebohoz viszonyított pulzusszám-emelkedés +5,69 szívverés/perc volt (90%-os CI [2,71; 8,66]), a legnagyobb csökkenés pedig -2,51 szívverés/perc volt (90%-os CI [-5,48; 0,47]). Összességében az idővel a pulzusszámra gyakorolt hatás nem mutatta az Ulunar Breezhaler konzisztens farmakodinámiás hatását.

Vizsgálták a COPD-s betegek pulzusszámát a terápiásnál magasabb dóziszintek mellett. A pulzusszám 30 perc, 4 óra és 24 óra utáni mérése alapján az Ulunar Breezhaler-nek 24 óra alatt nem volt jelentős hatása az átlagos pulzusszámra.

QT-intervallum

Egy egészséges önkéntesekkel, az inhalált indakaterol nagy dózisaival (a maximális ajánlott terápiás dózis legfeljebb kétszerese) végzett részletes QT-vizsgálat (TQT) nem igazolt a QT-intervallumra gyakorolt, klinikailag jelentős hatást. Ehhez hasonlóan a glikopirronium esetén, az ajánlott terápiás dózis 8-szorosának inhalálását követően egy TOT vizsgálatban nem észlelték a QT megnyúlását.

Az Ulunar Breezhaler QTc-intervallumra gyakorolt hatását egészséges önkénteseknél vizsgálták, az Ulunar Breezhaler-nek az ajánlott terápiás dózis legfeljebb 4-szeresében történt inhalációja után, amit 4 dózislépcsőben adtak, mindegyiket egy-egy óra különbséggel. A legnagyobb, időben párosított, placebohoz viszonyított különbség 4,62 ms volt (90%-os CI 0,40; 8,85 ms), a legnagyobb, időben párosított csökkenés -2,71 ms volt (90%-os CI -6,97; 1,54 ms), ami azt mutatja, hogy az Ulunar Breezhaler-nek nem volt a QT-intervallumra gyakorolt jelentős hatása, amint az az összetevői tulajdonságai alapján várható volt.

A COPD-s betegeknél a 116 mikrogramm/86 mikrogramm és 464 mikrogramm/86 mikrogramm közé eső, a terápiásnál magasabb Ulunar Breezhaler dózis mellett a betegek nagyobb arányánál mutattak ki 30 ms és 60 ms közé eső QTcF-növekedést a kiindulási értékhez képest (szélső értékek 16,0% - 21,6% vs. 1,9% a placebo esetén) de a kiindulási értékhez viszonyított > 60 ms-os QTcF növekedést nem mutattak ki. A legmagasabb, 464 mikrogramm/86 mikrogramm Ulunar Breezhaler dóziszint esetén magasabb arányban mutattak ki > 450 ms-os abszolút QTcF-értékeket is (12,2% vs. 5,7% a placebo esetén).

Szérum kálium- és vércukorszint

Egészséges önkénteseknél az Ulunar Breezhaler ajánlott terápiás dózisa 4-szeresének adása után a szérum káliumszintre gyakorolt hatás nagyon kicsi volt (a placebohoz viszonyított maximális különbség -0,14 mmol/l). A vércukorszintre gyakorolt maximális hatás 0,67 mmol/l volt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az Ulunar Breezhaler klinikai fázis III fejlesztési programba hat vizsgálat tartozott, amelyekbe több mint 8000 beteget vontak be: 1) egy 26 hetes placebo- és aktív-kontrollos (indakaterol naponta egyszer, glikopirronium naponta egyszer, nyílt elrendezésű tiotropium, naponta egyszer) vizsgálat; 2) egy 26 hetes aktív-kontrollos (flutikazon/szalmeterol naponta kétszer) vizsgálat; 3) egy 64 hetes aktív-kontrollos (glikopirronium naponta egyszer, nyílt elrendezésű tiotropium, naponta egyszer) vizsgálat; 4) egy 52 hetes placebo-kontrollos vizsgálat; 5) egy 3 hetes placebo- és aktív-kontrollos (napi egyszeri tiotropium) terhelési tolerancia vizsgálat; és 6) egy 52 hetes aktív-kontrollos (flutikazon/szalmeterol naponta kétszer) vizsgálat.

Ezek közül a vizsgálatok közül négybe olyan betegeket vontak be, akiknél közepesen súlyos vagy súlyos COPD volt a klinikai diagnózis. A 64 hetes vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiknek súlyos, nagyon súlyos COPD-jük volt, és anamnézisében ≥ 1 közepesen súlyos vagy súlyos COPD exacerbatio szerepelt a megelőző évben. Az 52 hetes aktív-kontrollos vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiknek közepesen súlyos vagy súlyos COPD-jük volt, és anamnézisében a megelőző évben ≥ 1 közepesen súlyos vagy súlyos COPD exacerbatio szerepelt.

A légzésfunkcióra gyakorolt hatások

Az Ulunar Breezhaler számos klinikai vizsgálatban a légzésfunkció klinikailag jelentős javulását mutatta (az egy másodperc alatti forszírozott expirációs volumennel, a FEV₁-gyel mérve). A fázis III vizsgálatokban az első dózist követő 5 percen belül bronchodilatátor hatást észleltek, ami az első adagot követő 24 órás adagolási intervallumban fennmaradt. A bronchodilatátor hatás nem csökkent az idő múlásával.

A hatás nagysága a kezelése megkezdésekor mért légáramlás korlátozottság reverzibilitásának mértékétől függött (ezt rövid hatású muszkarin antagonistá bronchodilatátor és egy rövid hatású béta₂-agonista bronchodilatátor adásával vizsgálták). A kezelés megkezdésekor legalacsonyabb reverzibilitású (< 5%-os) betegek általában gyengébb bronchodilatátor válaszreakciót mutattak, mint a kezelés megkezdésekor magasabb fokú reverzibilitást ($\geq 5\%$) mutató betegek. A 26. héten (elsődleges végpont) az Ulunar Breezhaler a placebohoz képest a mélyponti FEV₁-et 80 ml-rel emelte a legalacsonyabb reverzibilitású (< 5%-os) betegeknél ($p = 0,053$) (Ulunar Breezhaler $n = 82$; placebo $n = 42$) és 220 ml-rel a kezelés megkezdésekor magasabb fokú reverzibilitást ($\geq 5\%$) mutató betegeknél (Ulunar Breezhaler $n = 392$, placebo $n = 190$) ($p < 0,001$).

Mélyponti és csúcserték FEV₁:

Az Ulunar Breezhaler a placebohoz képest 200 ml-rel növelte az adagolás utáni mélyponti FEV₁-et a 26 hetes elsődleges végpontban ($p < 0,001$), és statisztikailag szignifikáns növekedést mutatott minden, monoterápiában alkalmazott összetevővel vizsgált terápiás karhoz (indakaterol és glikopirronium), valamint a tiotropium terápiás karhoz képest, amint azt az alábbi táblázat mutatja.

Az adagolás utáni mélyponti FEV₁ (legkisebb négyzetes becslés átlaga) az 1. napon és a 26. héten (elsődleges végpont)

Kezelések közti különbség	1. nap	26. hét
Ulunar Breezhaler – placebo	190 ml ($p < 0,001$)	200 ml ($p < 0,001$)
Ulunar Breezhaler – indakaterol	80 ml ($p < 0,001$)	70 ml ($p < 0,001$)
Ulunar Breezhaler – glikopirronium	80 ml ($p < 0,001$)	90 ml ($p < 0,001$)
Ulunar Breezhaler – tiotropium	80 ml ($p < 0,001$)	80 ml ($p < 0,001$)

Az átlagos, adagolás előtti FEV₁ (a vizsgált gyógyszer reggeli adagja előtt -45 és -15 perccel mért értékek átlaga statisztikailag szignifikánsan kedvezőbb volt az Ulunar Breezhaler esetében a 26. héten a flutikazon/szalmeterol kezeléshez viszonyítva (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 100 ml, $p < 0,001$), az 52. héten a placebohoz viszonyítva (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 189 ml, $p < 0,001$), valamint minden vizit alkalmával a 64. hétig a glikopirroniumhoz (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 70-80 ml, $p < 0,001$) és a tiotropiumhoz viszonyítva (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 60-80 ml, $p < 0,001$). Az 52 hetes aktív-kontrollos vizsgálatban az átlagos, adagolás előtti FEV₁ statisztikailag szignifikánsan kedvezőbb volt az Ulunar Breezhaler esetében minden vizit alkalmával az 52. hétig a flutikazon/szalmeterol kezeléshez viszonyítva (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 62-86 ml, $p < 0,001$). A 26. héten az Ulunar Breezhaler a csúcserték FEV₁ statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte az adagolást követő első 4 órában a placebohoz képest (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 330 ml) ($p < 0,001$).

FEV₁ AUC:

Az Ulunar Breezhaler az adagolás utáni FEV₁ AUC₀₋₁₂-t (elsődleges végpont) 140 ml-rel emelte a 26. héten ($p < 0,001$), a flutikazonhoz/szalmeterolhoz viszonyítva.

A tünetekre gyakorolt hatások

Légszomj:

Az átmeneti dyspnoe indexszel (Transitional Dyspnoea Index – TDI) történt mérés szerint az Ulunar Breezhaler statisztikailag szignifikánsan csökkentette a légszomjat. A TDI fokális pontszám statisztikailag szignifikáns javulását mutatta a 26. héten a placebohoz (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 1,09, $p < 0,001$), a tiotropiumhoz (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 0,51, $p = 0,007$) és a flutikazonhoz/szalmeterolhoz képest (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 0,76, $p = 0,003$). Az indakaterolhoz és a glikopirroniumhoz viszonyított javulás sorrendben 0,26 és 0,21 volt.

Az Ulunar Breezhaler-t kapó betegek statisztikailag szignifikánsan magasabb százalékaránya reagált a TDI fokális pontszámában bekövetkező 1 pontos vagy nagyobb javulással a 26. héten, a placebohoz viszonyítva (sorrendben 68,1% és 57,5%, $p = 0,004$). Az Ulunar Breezhaler-t kapó betegek nagyobb aránya mutatott klinikailag jelentős válaszreakciót a 26. héten, a tiotropiumot kapókhöz képest (68,1% Ulunar Breezhaler versus 59,2% tiotropium, $p = 0,016$) és a flutikazon/szalmeterolt kapókhöz képest (65,1% Ulunar Breezhaler versus 55,5% flutikazon/szalmeterol, $p = 0,088$).

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség:

Az Ulunar Breezhaler adása a St. George-féle légzési kérdőívvel (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ) mérve statisztikailag szignifikáns hatást mutatott még az egészségi állapottal összefüggő életminőségre is, amit a 26. héten az SGRQ összpontszám placebohoz (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége -3,01, $p = 0,002$) és tiotropiumhoz viszonyított csökkenése (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége -2,13, $p = 0,009$), és az indakaterolhoz és a glikopirroniumhoz viszonyított csökkenése jelez, ami sorrendben -1,09 és -1,18 volt. A 64. héten a tiotropiumhoz viszonyított csökkenése statisztikailag szignifikáns volt (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége -2,69, $p < 0,001$). Az 52. héten a flutikazon/szalmeterol kezeléshez viszonyított csökkenése statisztikailag szignifikáns volt (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége -1,3, $p = 0,003$).

Az Ulunar Breezhaler-t kapó betegek nagyobb százalékaránya reagált az SGRQ-pontszám klinikailag jelentős javulásával (definíciója szerint legalább 4 egységgel történő csökkenés a kiindulási értékhez képest) a 26. héten a placebohoz (sorrendben 63,7% és 56,6%, $p = 0,088$) és a tiotropiumhoz viszonyítva (63,7% Ulunar Breezhaler vs. 56,4% tiotropium, $p = 0,047$), a 64. héten a glikopirroniumhoz és a tiotropiumhoz viszonyítva (sorrendben 57,3% Ulunar Breezhaler versus 51,8% glikopirronium, $p = 0,055$; versus 50,8% tiotropium, $p = 0,051$) és az 52. héten a flutikazon/szalmeterol kezeléshez viszonyítva (49,2% Ulunar Breezhaler versus 43,7% flutikazon/szalmeterol, esélyhányados: 1,30, $p < 0,001$).

Mindennapi tevékenység

Az Ulunar Breezhaler statisztikailag nagyobb javulást mutatott, mint a tiotropium a „napok, amikor képes elvégezni a szokásos mindennapi tevékenységet” százalékarányában a 26 hét alatt (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 8,45%, $p < 0,001$). A 64. hétre az Ulunar Breezhaler számszerű javulást mutatott a glikopirroniumhoz (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 1,95%; $p = 0,175$) és statisztikai javulást mutatott a tiotropiumhoz képest (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 4,96%; $p = 0,001$).

COPD exacerbatiók

Egy 64 hetes vizsgálatban, amely az Ulunar Breezhaler-t ($n = 729$), a glikopirroniumot ($n = 739$) és a tiotropiumot ($n = 737$) hasonlította össze, az Ulunar Breezhaler a glikopirroniumhoz képest 12%-kal ($p = 0,038$), a tiotropiumhoz képest 10%-kal ($p = 0,096$) csökkentette a közepesen súlyos vagy súlyos exacerbatiók egy évre vetített arányát. A közepesen súlyos vagy súlyos COPD exacerbatio/betegév arányszám az Ulunar Breezhaler esetén 0,94 (812 esemény), a glikopirronium esetén 1,07 (900 esemény), a tiotropium esetén 1,06 (898 esemény) volt. Az Ulunar Breezhaler statisztikailag szignifikánsan csökkentette az összes (enyhe, közepsúlyos, súlyos) COPD exacerbatiók egy évre vetített arányát is, a glikopirroniumhoz képest 15%-kal ($p = 0,001$) és a tiotropiumhoz képest 14%-kal ($p = 0,002$). Az összes COPD exacerbatio/betegév arányszám az Ulunar Breezhaler esetén 3,34 (2893 esemény), glikopirronium esetén 3,92 (3294 esemény), míg a tiotropium esetén 3,89 (3301 esemény) volt.

Az 52 hetes vizsgálatban, amely az Ulunar Breezhaler-t ($n = 1675$) és a flutikazon/szalmeterol kezelést ($n = 1679$) hasonlította össze, az Ulunar Breezhaler elérte a vizsgálat elsődleges célkitűzését, azaz nem volt kevésbé hatásos a flutikazon/szalmeterol kezelésnél az összes COPD exacerbáció aránya (enyhe, közepes vagy súlyos) tekintetében. Az összes COPD exacerbatio/betegév arányszám az Ulunar Breezhaler esetén 3,59 (4531 esemény), flutikazon/szalmeterol kezelés esetén 4,03 (4969 esemény) volt. Az Ulunar Breezhaler továbbá hatásosabbnak mutatkozott az összes COPD exacerbatio egy évre vetített arányának csökkentésében a flutikazon/szalmeterol kezeléshez képest 11%-kal ($p = 0,003$).

A flutikazon/szalmeterol kezeléshez képest az Ulunar Breezhaler 17%-kal ($p < 0,001$) csökkentette mind a közepsúlyos, mind a súlyos exacerbatiók egy évre vetített arányát, és a súlyos exacerbatiókéét (kórházi ellátást igénylő) 13%-kal csökkentette (statisztikailag nem szignifikáns, $p = 0,231$). A közepesen súlyos vagy súlyos COPD exacerbatio/betegév száma az Ulunar Breezhaler esetén 0,98 (1265 esemény) és flutikazon/szalmeterol kezelés esetén 1,19 (1452 esemény) volt. Az Ulunar Breezhaler meghosszabbította az első közepesen súlyos vagy súlyos exacerbatióig eltelt időt, az exacerbatio kockázatának 22%-os csökkentésével ($p < 0,001$), és meghosszabbította az első súlyos exacerbatióig eltelt időt, az exacerbatio kockázatának 19%-os csökkentésével ($p = 0,046$).

A pneumonia előfordulási gyakorisága 3,2% volt az Ulunar Breezhaler karban a flutikazon/szalmeterol karnál tapasztalt 4,8%-hoz képest ($p = 0,017$). Az első pneumonia kialakulásáig eltelt idő meghosszabbodott az Ulunar Breezhaler-rel a flutikazon/szalmeterol kezeléshez képest ($p = 0,013$).

Egy másik vizsgálatban, amely az Ulunar Breezhaler-t ($n = 258$) és a flutikazon/szalmeterol kombinációt ($n = 264$) hasonlította össze 26 héten át, a közepesen súlyos vagy súlyos COPD exacerbatio/betegév arányszám a megadott sorrendben 0,15 vs. 0,18 (18 esemény vs. 22 esemény) ($p = 0,512$), míg az összes (enyhe, közepesen súlyos és súlyos) COPD exacerbatio/betegév arányszám szintén a megadott sorrendben 0,72 vs. 0,94 (86 esemény vs. 113 esemény) ($p = 0,098$) volt.

Sürgősségi kezelés alkalmazása

A 26 hét alatt az Ulunar Breezhaler statisztikailag szignifikánsan csökkentette a rohamoldó kezelés (szalbutamol) alkalmazását, napi 0,96 puffal ($p < 0,001$) a placebohoz képest, napi 0,54 puffal ($p < 0,001$) a tiotropiumhoz és napi 0,39 puffal ($p = 0,019$) a flutikazonhoz/szalmeterolhoz képest. A 64 hét alatt ez a csökkenés napi 0,76 puff ($p < 0,001$) volt a tiotropiumhoz képest. Az 52 hét alatt az Ulunar Breezhaler csökkentette a rohamoldó kezelés alkalmazását, napi 0,25 puffal a flutikazonhoz/szalmeterolhoz képest ($p < 0,001$).

Terhelési tolerancia

A reggel adagolt Ulunar Breezhaler csökkentette a dinamikus hiperinflációt, és az első dózistól kezdve javította a fenntartható terhelés időtartamát. A kezelés első napján a terhelés alatti belégzési kapacitás a placebohoz viszonyítva szignifikánsan (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 250 ml, $p < 0,001$) javult. Három hétig tartó kezelés után a belégzési kapacitás Ulunar Breezhaler melletti javulása nagyobb (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 320 ml, $p < 0,001$) volt, és a terhelhetőség időtartama nőtt (a kezelések közötti legkisebb négyzetes becslés átlagának különbsége 59,5 másodperc, $p = 0,006$) a placebohoz viszonyítva.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Ulunar Breezhaler vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Ulunar Breezhaler

Az Ulunar Breezhaler inhalációja után a plazma csúcskoncentráció eléréséig tartó medián időtartam az indakaterol és a glikopirronium esetén sorrendben megközelítőleg 15 perc és 5 perc volt.

Az *in vitro* teljesítmény adatok alapján a tüdőbe juttatott indakaterol dózis az Ulunar Breezhaler és az indakaterol monoterápiás készítmény esetén várhatóan hasonló. Az indakaterol Ulunar Breezhaler inhalációt követő dinamikus egyensúlyi állapotban mért expozíciója vagy hasonló, vagy kissé alacsonyabb volt, mint az indakaterol monoterápiás készítmény inhaláció utáni szisztémás expozíciója.

Az indakaterol Ulunar Breezhaler inhalációja utáni abszolút biohasznosulását a távozó dózis 61-85%-a közé esőnek becsülték, és ugyanez a glikopirronium esetén megközelítőleg a távozó dózis 47%-a.

A glikopirronium Ulunar Breezhaler inhalációt követő dinamikus egyensúlyi állapotban mért expozíciója hasonló volt, mint a glikopirronium monoterápiás készítmény inhalációja utáni szisztémás expozíció.

Indakaterol

Az indakaterol dinamikus egyensúlyi koncentrációja napi egyszeri alkalmazást követően 12-15 nap alatt alakult ki. Az indakaterol átlagos akkumulációs aránya, azaz a 24-órás adagolási intervallum alatti AUC a 14. napon vagy a 15. napon az 1. napéhoz hasonló, és a 60 mikrogrammtól 480 mikrogrammig terjedő dózisok között (távozó dózis) napi egyszeri inhaláció esetén 2,9-3,8 közé esett.

Glikopirronium

COPD-s betegeknél a glikopirronium farmakokinetikai dinamikus egyensúlyi állapota a kezelés elkezdését követő egy héten belül kialakult. A napi egyszeri ajánlott adagolási rend esetén a glikopirronium dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos csúcskoncentrációja 166 pikogramm/ml és maradék-koncentrációja 8 pikogramm/ml volt. A glikopirronium dinamikus egyensúlyi állapotú expozíciója (a 24 órás adagolási intervallum alatti AUC) megközelítőleg 1,4-1,7-szer magasabb volt, mint az első dózis után.

Eloszlás

Indakaterol

Intravénás infúziót követően az indakaterol megoszlási térfogata a terminális eliminációs fázis alatt 2557 liter volt, ami extenzív megoszlásra utal. Az *in vitro* humán szérum- és plazmafehérjéhez történő kötődés megközelítőleg 95% volt.

Glikopirronium

Intravénás adagolás után a glikopirronium dinamikus egyensúlyi állapotú eloszlási térfogata 83 liter és a terminális fázisban az eloszlási térfogat 376 liter volt. Inhaláció után a terminális fázisban a látszólagos eloszlási térfogat majdnem 20-szor nagyobb volt, ami az inhalációt követő, sokkal lassabb eliminációra utal. A glikopirronium *in vitro* humán plazmafehérje kötődése 1-10 nanogramm/ml-es koncentrációk mellett 38%-41% volt.

Biotranszformáció

Indakaterol

Izotóppal jelzett indakaterol *per os* adását követően egy humán ADME (absorption, distribution, metabolism, excretion – felszívódás, megoszlás, metabolizmus, kiválasztás) vizsgálatban a szérumban a változatlan indakaterol volt a fő komponens, ami a teljes, gyógyszerrel összefüggő, 24 óra alatti AUC mintegy egyharmadáért volt felelős. Egy hidroxilált származék volt a szérumban a legnagyobb mennyiségben előforduló metabolit. Az indakaterol fenolos O-glükuronidjai és a hidroxilált indakaterol voltak további lényeges metabolitok. További metabolitként azonosították a hidroxilált származék diasztereomerjét, az indakaterol egy N-glükuronidját, valamint C- és N-dealkilált termékeket.

In vitro az UGT1A1 izoenzim nagymértékben közreműködik az indakaterol metabolikus clearance-ében. Ugyanakkor, amint azt egy eltérő UGT1A1 genotípusú populációkkal végzett klinikai vizsgálat kimutatta, az indakaterol szisztémás expozícióját nem befolyásolta jelentősen az UGT1A1 genotípus.

Az oxidatív metabolitokat a rekombináns CYP1A1, CYP2D6 és CYP3A4 enzimekkel találták inkubációban. Arra a következtetésre jutottak, hogy a CYP3A4 az indakaterol hidroxilációjáért elsősorban felelős izoenzim. *In vitro* vizsgálatok azt is jelzik továbbá, hogy az indakaterol a P-gp efflux pumpa alacsony affinitású szubsztrátja.

Glikopirronium

In vitro metabolizmus vizsgálatok állatok és emberek esetén a glikopirronium-bromid azonos metabolikus útvonalait mutatták. Különböző mono- és bisz-hidroxilált metabolitokat eredményező hidroxilációt és egy karboxilsav derivátum (M9) képződését eredményező hidrolízist észleltek. *In vivo*, az M9 az inhalált glikopirronium-bromid lenyelt dózis frakciójából képződik. A glikopirronium glükuronid- és/vagy szulfát konjugátumait ismételt inhaláció után kimutatták az emberi vizeletben, ami a távozó dózis körülbelül 3%-át tette ki.

Több CYP izoenzim felelős a glikopirronium oxidatív biotranszformációjáért. Nem valószínű, hogy a glikopirronium metabolizmusának a gátlása vagy az indukciója a hatóanyag szisztémás expozíciójának jelentős változását eredményezi.

In vitro inhibíciós vizsgálatok igazolták, hogy a glikopirronium-bromidnak nincs jelentős CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vagy CYP3A4/5 izoenzimekre vagy az MDR1, MRP2 vagy MXR efflux-transzporterekre és az OCT1 vagy OCT2 uptake-transzporterekre gyakorolt inhibíciós kapacitása. *In vitro* enzimindukációs vizsgálatok nem jelezték, hogy a glikopirronium-bromid klinikailag jelentős mértékben indukálná a vizsgált citokróm P450 izoenzimeket vagy az UGT1A1-et és az MDR1- és MRP2-transzportereket.

Elimináció

Indakaterol

A klinikai vizsgálatokban a vizelet útján változatlan formában kiválasztódó indakaterol mennyisége általában kevesebb volt, mint a távozó adag 2,5%-a. Az indakaterol átlagos renális clearance-e 0,46 és 1,20 liter/óra között volt. Az indakaterol 23,3 liter/órás szérumban clearance-ével összehasonlítva nyilvánvalóvá válik, hogy a renális clearance csekély szerepet játszik a szisztémásan hozzáférhető indakaterol eliminációjában (a szisztémás clearance kb. 2-5%-a).

Egy humán ADME-vizsgálatban, a szájon át adott indakaterol székllettel történő excretiója dominált a vizelettel történő kiválasztás felett. Az indakaterol az emberi széklletbe elsősorban változatlan anyavegyület formájában (a dózis 54%-a) és kisebb mértékben hidroxilált indakaterol metabolitok (a dózis 23%-a) formájában választódott ki.

Az indakaterol szérumkoncentrációk multifázisos módon csökkentek, 45,5-126 óra közé eső átlagos terminális felezési idővel. Az indakaterol ismételt adagolását követő akkumulációjából számított effektív felezési idő 40-52 óra közé esett, ami összeegyeztethető a dinamikus egyensúlyi állapot kialakulásáig szükséges kb. 12-15 nappal.

Glikopirronium

[³H]-izotóppal jelölt glikopirronium-bromid intravénás beadása után a radioaktivitás vizeletbe történő átlagos kiválasztása 48 óra alatt a dózis 85%-át tette ki. A dózis további 5%-át az epében mutatták ki.

Az anyavegyület renalis eliminációja a szisztémásan rendelkezésre álló glikopirronium teljes clearance-ének körülbelül a 60-70%-át teszi ki, míg a nem renalis clearance-folyamatok megközelítőleg a 30-40%-ért felelősek. A biliaris clearance hozzájárul a nem renalis clearance-hez, de az elképzelések szerint a nem renalis clearance jelentős része a metabolizmus következménye.

Inhalációt követően a glikopirronium átlagos renalis clearance-e a 17,4 és 24,4 liter/óra tartományba esett. A glikopirronium renalis eliminációjában az aktív tubuláris szekréció működik közre. A vizeletben legfeljebb a távozó dózis 23%-a volt az anyavegyület.

A glikopirronium plazmakoncentrációja többfázisos módon csökkent. Az átlagos terminális felezési idő sokkal hosszabb volt inhaláció után (33-57 óra), mint intravénás (6,2 óra) és orális alkalmazást követően (2,8 óra). Az eliminációs mintázat az inhaláció utáni 24. órában és azt követően is hosszan tartó pulmonalis abszorpcióra és/vagy a glikopirroniumnak a szisztémás keringésbe történő transzportjára utal.

Linearitás/nem-linearitás

Indakaterol

Az indakaterol szisztémás expozíciója a (távozó) dózis növekedésével 120 mikrogrammtól 480 mikrogrammig) a dózissal arányos módon nőtt.

Glikopirronium

COPD-s betegeknél, farmakokinetikai dinamikus egyensúlyi állapot mellett, a glikopirroniumnak mind a szisztémás expozíciója, mind a vizelettel történő összes excretiója a 44-176 mikrogrammos (távozó) dózistartományban megközelítőleg a dózissal arányosan növekedett.

Különleges betegcsoportok

Ulnar Breezhaler

A COPD-s betegekkel az Ulnar Breezhaler inhalációja után nyert adatok populációs farmakokinetikai analízise nem mutatta, hogy az életkor, a nem és a (zsírmentes) testtömeg jelentős hatást gyakorolna az indakaterol és a glikopirronium szisztémás expozíciójára. A zsírmentes testtömeget (ami a testtömeg és a testmagasság függvénye) kovariánsként azonosították. A szisztémás expozíció és a zsírmentes testtömeg (vagy testtömeg) közötti negatív korrelációt figyeltek meg. Ugyanakkor a változás nagysága vagy a zsírmentes testtömeg prediktív pontossága miatt a dózis módosítása nem javasolt.

A dohányzási státusznak és a FEV₁-nek nem volt nyilvánvaló hatása az indakaterol és a glikopirronium Ulnar Breezhaler inhalációja utáni szisztémás expozíciójára.

Indakaterol

Egy populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy az életkornak (felnőttek, 88 éves korig), a nemi hovatartozásnak, a testtömegnek (32-168 kg) vagy a rassznak nincs klinikailag lényeges hatása az indakaterol farmakokinetikájára. Ez arra utalt, hogy ebben a populációban az etnikai alcsoportok között nincs semmilyen különbség.

Glikopirronium

A COPD-s betegekkel szerzett adatok populációs farmakokinetikai analízise a testtömeget és az életkort a szisztémás expozíció betegek közötti változatosságát elősegítő faktorként azonosította. A glikopirronium az ajánlott dózisban minden életkorban és minden testtömeg-csoportban biztonságosan alkalmazható.

A nemi hovatartozásnak, a dohányzási státusznak és a kiindulási FEV₁-nek nem volt a szisztémás expozícióra gyakorolt nyilvánvaló hatása.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Ulunar Breezhaler:

Monoterápiás összetevőinek klinikai farmakokinetikai jellegzetességei alapján az Ulunar Breezhaler az ajánlott dózisban alkalmazható az enyhe és a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek nem áll rendelkezésre adat.

Indakaterol:

Az enyhe és a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek nem észlelték az indakaterol C_{max}-ban vagy AUC-ben bekövetkező lényeges változását, és a fehérjekötődés sem különbözött az enyhe és a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek és azok egészséges kontrolljai között. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkel nem végeztek vizsgálatokat.

Glikopirronium:

Májkárosodásban szenvedő betegekkel nem végeztek klinikai vizsgálatokat. A glikopirronium a szisztémás keringésből főként renalis excretióval ürül. Az elképzelések szerint a glikopirronium hepaticus metabolizmusának károsodása nem eredményezi a szisztémás expozíció klinikailag jelentős emelkedését.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Ulunar Breezhaler:

Monoterápiás összetevőinek klinikai farmakokinetikai jellegzetességei alapján az Ulunar Breezhaler az ajánlott dózisban alkalmazható az enyhe, és a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek. A súlyos vesekárosodású vagy a dialysist igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek az Ulunar Breezhaler csak akkor alkalmazható, ha a várható előny meghaladja a potenciális kockázatot.

Indakaterol:

Tekintettel arra, hogy a szervezetből történő eliminációban a vizelettel történő kiválasztás csak nagyon kis mértékű, ezért vesekárosodásban szenvedő betegekkel nem végeztek vizsgálatokat.

Glikopirronium:

A vesekárosodás kihat a glikopirronium-bromid szisztémás expozíciójára. A teljes szisztémás expozíció (AUC_{last}) legfeljebb 1,4-szeres, közepes mértékű átlagos emelkedését észlelték az enyhe és a közepesen súlyos vesekárosodású, valamint a 2,2-szeres emelkedését észlelték a súlyos vesekárosodású és a végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek. Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodású COPD-s betegeknek (számított glomerulus filtrációs ráta, eGFR \geq 30 ml/perc/1,73 m²) a glikopirronium-bromid alkalmazható az ajánlott dózisban.

Etnikai hovatartozás

Ulunar Breezhaler:

Egyik hatóanyag esetén sem volt lényeges különbség a teljes szisztémás expozícióban (AUC) a japán és a fehér bőrű vizsgálati alanyok között. Más etnikumok és rasszok esetén nem áll rendelkezésre elegendő adat.

Indakaterol:

Az etnikai alcsoportok között nem azonosítottak különbségeket. A fekete bőrű populációval korlátozott terápiás tapasztalat áll rendelkezésre.

Glikopirronium:

Nem volt lényeges különbség a teljes szisztémás expozícióban (AUC) a japán és a fehér bőrű vizsgálati alanyok között. Más etnikumok és rasszok esetén nem áll rendelkezésre elegendő adat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ulunar Breezhaler

A preklinikai vizsgálatok közé *in vitro* és *in vivo* farmakológiai biztonságossági vizsgálatok, patkányokkal és kutyákkal végzett ismételt dózisu inhalációs toxicitási vizsgálatok és egy, patkányokkal végzett inhalációs embrio-foetális fejlődési vizsgálat tartozott.

Kutyáknál az emelkedett pulzusszám nyilvánvaló volt az Ulunar Breezhaler és mindegyik monoterápiás összetevő minden dóziséknél. Az Ulunar Breezhaler pulzusszámra gyakorolt hatásának nagysága és időtartama az önmagában adott egyes összetevők esetén megfigyelt változásokhoz viszonyítva növekedett, ami konzisztens az additív válasszal. Az elektrokardiogram intervallumok rövidülése és a csökkent szisztolés és diasztolés vérnyomás szintén nyilvánvaló volt. A kutyáknak önmagában vagy Ulunar Breezhaler-rel adott indakaterol hasonló előfordulási gyakoriságú és súlyosságú myocardialis léziókkal járt. A myocardialis léziók esetén a mellékhatást még nem okozó szint (no observed adverse effect level – NOAEL) melletti, az egyes összetevőkre vonatkozó szisztémás expozíció sorrendben 64-szer és 59-szer magasabb volt, mint embereknél.

Egy patkányokkal végzett embrio-foetális fejlődési vizsgálatban az Ulunar Breezhaler semmilyen dózisszintje mellett nem észlelték az embrióra vagy a foetusra gyakorolt hatásokat. A mellékhatást még nem okozó szint (NOAEL) melletti, az indakaterolra és a glikopirroniumra vonatkozó szisztémás expozíció sorrendben 79-szer és 126-szor magasabb volt, mint embereknél.

Indakaterol

A szív- és érrendszerre gyakorolt hatások az indakaterol béta₂-agonista tulajdonságainak tulajdoníthatók, ezek közé tartozik a tachycardia, az arrhythmia és kutyáknál a myocardialis lézió. Rágcsálóknál az orrüreg és a gége közepes fokú irritációját észlelték. Mindezek a hatások az embereknél várt értékeket jóval meghaladó expozíciók esetén voltak észlelhetőek.

Jóllehet, egy patkányokkal végzett fertilitási vizsgálatban az indakaterol nem befolyásolta az általános reprodukív teljesítményt, az indakaterollal kezelt embereknél kialakuló expozíciónál 14-szer magasabb expozíció mellett patkányoknál a növekedési időszak körül és a növekedési időszak után végzett vizsgálatokban a vemhes F₁ utódok számának csökkenését észlelték. Az indakaterol és metabolitjai gyorsan bekerültek a szoptató patkányok tejébe. Az indakaterol patkányoknál vagy nyulaknál nem volt sem embryotoxicus, sem teratogén.

Genotoxicitási vizsgálatok nem jeleztek semmilyen mutagén vagy klasztogén potenciált. A karcinogenitást egy patkányokon végzett, két évig tartó, és egy transzgenikus egereken végzett, hat hónapig tartó vizsgálatban értékelték. A benignus ovarium leiomyoma és az ovarium simaizomzat focalis hyperplasiájának patkányoknál észlelt emelkedett incidenciája egybevágott a más béta₂-adrenerg agonisták esetén jelentett hasonló eltérésekkel. Egereknél nem észleltek karcinogenitásra utaló bizonyítékot. Ezekben a vizsgálatokban az azokhoz a szintekhez tartozó szisztémás expozíció (AUC), amely mellett nemkívánatos hatás még nem volt észlelhető, patkányoknál legalább 7-szer és egereknél legalább 49-szer magasabb volt, mint ami az indakaterol napi egyszeri, maximális ajánlott terápiás dóziséval kezelt embereknél kialakult.

Glikopirronium

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra- és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A glikopirronium-bromid muszkarin-receptor antagonistá tulajdonságainak tulajdonítható hatások közé tartozott a szívverésszám enyhe-közepes fokú emelkedése kutyáknál, a lencsehomály patkányoknál, valamint a csökkent glandularis szekrécióval járó, reverzibilis változások bekövetkezése patkányoknál és kutyáknál. Patkányoknál a légutak enyhe irritabilitását vagy adaptív változásait észlelték. Mindezek az eredmények a várható humán expozíciót jóval meghaladó expozíciók mellett jelentek meg.

Inhalációs alkalmazás után a glikopirronium sem patkányoknál, sem nyulaknál nem volt teratogén. Patkányoknál nem volt hatással a fertilitásra és a pre- és posztnatális fejlődésre. A glikopirronium-bromid és annak metabolitjai vemhes egereknél, nyulaknál és kutyáknál nem jutnak át jelentős mennyiségben a placentáris barrieren. A glikopirronium-bromid (annak metabolitjait is beleértve) szoptató patkányoknál kiválasztódott az anyatejbe, és legfeljebb 10-szer magasabb koncentrációt ért el az anyatejben, mint az anyaállat vérében.

A genotoxicitási vizsgálatok a glikopirronium-bromid esetén semmilyen mutagén vagy klasztogén potenciált nem tártak fel. Transzgenikus egerekkel *per os* adagolás és patkányokkal inhalációs alkalmazás mellett végzett karcinogenitási vizsgálatok nem tártak fel karcinogenitásra utaló bizonyítékot az embereknél ajánlott, maximális napi egyszeri dózis adásánál észlelt szisztémás expozíció (AUC) megközelítőleg 53-szorosánál egereknél, és 75-szörösénél patkányoknál.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalom

Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

A csomagolásban lévő inhalátort ki kell dobni, miután a vele egy csomagolásban található összes kapszulát felhasználták!

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a kapszulákat mindig az eredeti buboréksomagolásban kell tárolni, és csak közvetlenül az alkalmazás előtt szabad abból eltávolítani.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az inhalátor teste és kupakja akrilonitril butadién sztirénből készült, a nyomógombok metil metakrilát akrilonitril butadién sztirénből készültek. A tűk és a rugók rozsdamentes acélból készültek.

PA/Alu/PVC – Alu adagonként perforált buboréksomagolás. Buboréksomagolásonként 6 vagy 10 kemény kapszulát tartalmaz.

Egyszeres csomagolás, mely 6 x 1, 10 x 1, 12 x 1, 30 x 1 vagy 90 x 1 kemény kapszulát tartalmaz, 1 inhalátorral együtt.

Gyűjtőcsomagolás, mely 96 (4 csomag, 24 x 1) kemény kapszulát és 4 inhalátort tartalmaz.

Gyűjtőcsomagolás, mely 150 (15 csomag, 10 x 1) kemény kapszulát és 15 inhalátort tartalmaz.

Gyűjtőcsomagolás, mely 150 (25 csomag, 6 x 1) kemény kapszulát és 25 inhalátort tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

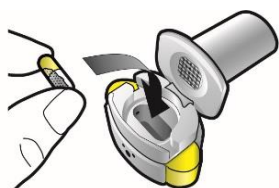
6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Minden új gyógyszerfelírásnál az akkor kapott inhalátort kell használni. A csomagolásban lévő inhalátort ki kell dobni, miután a vele egy csomagolásban található összes kapszulát felhasználták!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

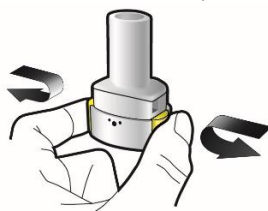
Kezelési és használati útmutató

Kérjük, olvassa végig a **használati utasítást**, mielőtt elkezdi alkalmazni az Ulunar Breezhaler-t.



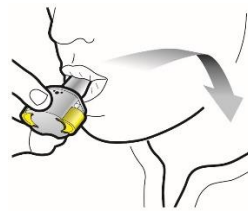
Helyezze be a kapszulát

1



Szűrje át, és engedje el

2



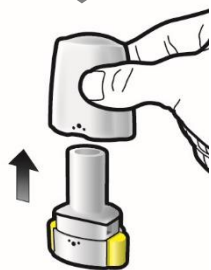
Lélegezze be mélyen

3

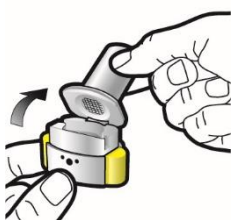


Ellenőrizze, hogy üres-e a kapszula

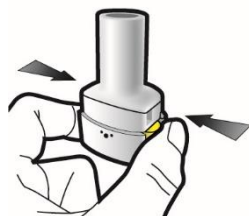
Ellenőrzés



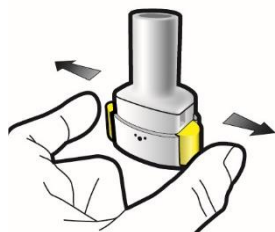
1a. lépés:
Húzza le a kupakot.



1b. lépés:
Nyissa fel az inhalátort.



2a. lépés:
Szűrje át a kapszulát.
Tartsa az inhalátort függőleges helyzetben. Mindkét oldalsó gomb egyidőben történő, határozott benyomásával lyukassza ki a kapszulát. A kapszula átszúrásakor egy hangot kell hallania. A kapszulát csak egyszer szűrje át.



2b. lépés:
Engedje el az oldalsó gombokat.



3a. lépés:
Fújja ki teljesen a levegőt.
Ne fújjon bele az inhalátorba!



3b. lépés:
Lélegezze be mélyen a gyógyszert.
Tartsa az inhalátort a képen látható módon. Vegye a szájába a szájrészt, és szorosan zárja körül az ajkaival. Ne nyomja be az oldalsó gombokat!



Ellenőrizze, hogy üres-e a kapszula.
Nyissa ki az inhalátort, hogy lássa, maradt-e por a kapszulában.

Ha por maradt a kapszulában:

- Zárja be az inhalátort.
- Ismétlje meg a 3a-3c. lépéseket.



Por maradvány



Üres



1c. lépés:

Vegye ki a kapszulát.

Válasszon le egy kapszulát tartalmazó buborékot a buboréksomagolásról. Nyissa fel a buboréksomagolást, és vegye ki a kapszulát. Ne nyomja keresztül a kapszulát a fólián! Ne nyelje le a kapszulát!



1d. lépés:

Helyezze be a kapszulát.

Soha ne tegyen kapszulát közvetlenül a szájrészebe!



1e. lépés:

Zárja be az inhalátort.

Gyorsan és olyan mélyen lélegezzen be, amilyen mélyen csak tud. A belélegzés során búgó hangot fog hallani. Előfordulhat, hogy belélegzés közben érzi a gyógyszer ízét.



3c. lépés:

Tartsa vissza a lélegzetét.

Tartsa vissza a lélegzetét legfeljebb 5 másodpercig.



Vegye ki az üres kapszulát.

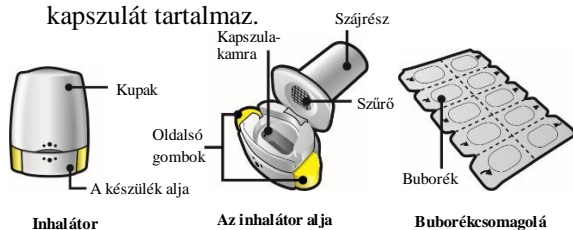
Az üres kapszulát dobja a háztartási hulladékba. Cukkja be az inhalátort, és tegye vissza a kupakját.

Fontos információk:

- Az Ulunar Breezhaler kapszulákat mindig a buboréksomagolásban kell tárolni, és csak közvetlenül az alkalmazás előtt szabad abból kivenni.
- Ne nyomja keresztül a kapszulát a fólián a buboréksomagolásból való eltávolításakor!
- Ne nyelje le a kapszulát!
- Ne használja az Ulunar Breezhaler kapszulát más inhalátorral!
- Ne használja az Ulunar Breezhaler inhalátort más kapszula belélegzésére!
- Soha ne tegyen kapszulát a szájába vagy az inhalátor szájrészebe!
- Ne nyomja be az oldalsó gombokat egynél többször!
- Ne fújjon bele a szájrészebe!
- Ne nyomja be az oldalsó gombokat, miközben a szájrészen át belélegzi a gyógyszert!
- Ne érjen a kapszulákhoz nedves kézzel!
- Soha ne mossa el vízzel az inhalátort!

Az Ulunar Breezhaler csomagolás a következőket tartalmazza:

- Egy Ulunar Breezhaler inhalátor.
- Egy vagy több buborékcsoomagolás, melyek mindegyike 6 vagy 10 darab, az inhalátorban történő alkalmazásra való Ulunar Breezhaler kapszulát tartalmaz.



Gyakori kérdések:

Miért nem ad ki hangot az inhalátor a gyógyszer belélegzése során?

A kapszula beszorulhat a kapszulakamrába. Ha ez bekövetkezik, az inhalátor aljának megütögetésével óvatosan szabadítsa ki a kapszulát. A 3a-3c. lépések megismétlésével lélegezze be újra a gyógyszert.

Mit tegyek, ha por maradt a kapszula belsejében?

Nem kapott elegendő mennyiséget a gyógyszeréből. Zárja be az inhalátort, és ismétlje meg a 3a-3c. lépéseket.

Köhögtem a gyógyszer belélegzése után – gondot jelent ez?

Ez előfordulhat. Ha a kapszula üres, elegendő mennyiséget kapott a gyógyszeréből.

Apró kapszuladarabokat érzek a nyelvemen – gondot jelent ez?

Ez előfordulhat. Nem ártalmas. A kapszula apró darabokra törésének esélye megnő, ha a kapszulát egynél többször lyukasztja ki.

Az inhalátor tisztítása:

Egy tiszta, száraz, nem bolyhosodó ruhával töröljön le minden port a szájrésztől, belül és kívül is. Tartsa az inhalátort szárazon! Soha ne mossa el vízzel az inhalátort!

Az inhalátor megsemmisítése használat után:

Minden inhalátort ki kell dobni, miután a vele egy csomagolásban található összes kapszulát felhasználták. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelessé vált gyógyszereit és inhalátorait miként semmisítse meg.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/917/001-008

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. április 23.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. január 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista) illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ulunar Breezhaler 85 mikrogramm/43 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában
indakaterol/glikopirronium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

110 mikrogramm indakaterolt és 50 mikrogramm glikopirroniumot tartalmaz kapszulánként. A belélegzett indakaterol és glikopirronium mennyisége sorrendben 85 mikrogramm (mely megfelel 110 mikrogramm indakaterol-maleátnak) és 43 mikrogramm (mely megfelel 54 mikrogramm glikopirronium-bromidnak).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: laktózt és magnézium-sztearátot.
További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Inhalációs por kemény kapszulában

6 x 1 kapszula + 1 inhalátor
10 x 1 kapszula + 1 inhalátor
12 x 1 kapszula + 1 inhalátor
30 x 1 kapszula + 1 inhalátor
90 x 1 kapszula + 1 inhalátor

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag a csomagolásban található inhalátorral történő alkalmazásra.

Ne nyelje le a kapszulákat!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Inhalációs alkalmazásra

90 napos kezeléshez [90 x 1 kapszula + 1 inhalátor]

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A csomagolásban lévő inhalátort ki kell dobni, miután a vele egy csomagolásban található összes kapszulát felhasználták!

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a kapszulák az eredeti buborékcsomagolásban tárolandók, amiket csak közvetlenül a felhasználás előtt távolítson el!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ulunar Breezhaler

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ulunar Breezhaler 85 mikrogramm/43 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában
indakaterol/glikopirronium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

110 mikrogramm indakaterolt és 50 mikrogramm glikopirroniumot tartalmaz kapszulánként. A belélegzett indakaterol és glikopirronium mennyisége sorrendben 85 mikrogramm (mely megfelel 110 mikrogramm indakaterol-maleátnak) és 43 mikrogramm (mely megfelel 54 mikrogramm glikopirronium-bromidnak).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: laktózt és magnézium-sztearátot.
További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Inhalációs por kemény kapszulában

Gyűjtőcsomagolás: 96 (4 csomag, 24 x 1) kapszula + 4 inhalátor.
Gyűjtőcsomagolás: 150 (15 csomag, 10 x 1) kapszula + 15 inhalátor.
Gyűjtőcsomagolás: 150 (25 csomag, 6 x 1) kapszula + 25 inhalátor.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag a csomagolásban található inhalátorral történő alkalmazásra.
Ne nyelje le a kapszulákat!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Inhalációs alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A csomagolásban lévő inhalátort ki kell dobni, miután a vele egy csomagolásban található összes kapszulát felhasználták!

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a kapszulák az eredeti buborékcsomagolásban tárolandók, amiket csak közvetlenül a felhasználás előtt távolítson el!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/917/005	4 csomagból álló gyűjtőcsomagolás (24 kapszula és 1 inhalátor)
EU/1/14/917/008	15 csomagból álló gyűjtőcsomagolás (10 kapszula és 1 inhalátor)
EU/1/14/917/006	25 csomagból álló gyűjtőcsomagolás (6 kapszula és 1 inhalátor)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ulunar Breezhaler

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ulunar Breezhaler 85 mikrogramm/43 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában
indakaterol/glikopirronium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

110 mikrogramm indakaterolt és 50 mikrogramm glikopirroniumot tartalmaz kapszulánként. A belélegzett indakaterol és glikopirronium mennyisége sorrendben 85 mikrogramm (mely megfelel 110 mikrogramm indakaterol-maleátnak) és 43 mikrogramm (mely megfelel 54 mikrogramm glikopirronium-bromidnak).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: laktózt és magnézium-sztearátot.
További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Inhalációs por kemény kapszulában

24 x 1 kapszula + 1 inhalátor. A gyűjtőcsomagolás része. Egységcsomagolásonként nem kiadható.
10 x 1 kapszula + 1 inhalátor. A gyűjtőcsomagolás része. Egységcsomagolásonként nem kiadható.
6 x 1 kapszula + 1 inhalátor. A gyűjtőcsomagolás része. Egységcsomagolásonként nem kiadható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag a csomagolásban található inhalátorral történő alkalmazásra.

Ne nyelje le a kapszulákat!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Inhalációs alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A csomagolásban lévő inhalátort ki kell dobni, miután a vele egy csomagolásban található összes kapszulát felhasználták!

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a kapszulák az eredeti buborékcsomagolásban tárolandók, amiket csak közvetlenül a felhasználás előtt távolítson el!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/917/005	4 csomagból álló gyűjtőcsomagolás (24 kapszula és 1 inhalátor)
EU/1/14/917/008	15 csomagból álló gyűjtőcsomagolás (10 kapszula és 1 inhalátor)
EU/1/14/917/006	25 csomagból álló gyűjtőcsomagolás (6 kapszula és 1 inhalátor)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ulunar Breezhaler

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS ÉS A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZVETLEN
KARTONDOBOZA KÜLSŐ DOBOZÁNAK BELSŐ FEDELE**

1. EGYÉB INFORMÁCIÓK

- 1 Helyezze be a kapszulát.
 - 2 Szűrje át, és engedje el.
 - 3 Lélegezze be mélyen.
- Ellenőrzés Ellenőrizze, hogy üres-e a kapszula.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ulunar Breezhaler 85 µg/43 µg inhalációs por kemény kapszulában
indakaterol/glikopirronium

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag inhalációra

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Ulunar Breezhaler 85 mikrogramm/43 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában indakaterol/glikopirronium

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az Ulunar Breezhaler és milyen betegségek esetén alkalmazható?
 2. Tudnivalók az Ulunar Breezhaler alkalmazása előtt
 3. Hogyan kell alkalmazni az Ulunar Breezhaler-t?
 4. Lehetséges mellékhatások
 5. Hogyan kell az Ulunar Breezhaler-t tárolni?
 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
- Az Ulunar Breezhaler inhalátor használati utasítása

1. Milyen típusú gyógyszer az Ulunar Breezhaler és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Ulunar Breezhaler?

Ez a gyógyszer két hatóanyagot tartalmaz, egy indakaterolt és egy glikopirronium-bromidot, melyek a hörgőtágítóknak (bronhodilatátoroknak) nevezett gyógyszerek csoportjába tartoznak.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Ulunar Breezhaler?

Ezt a gyógyszert a légzés megkönnyítésére alkalmazzák olyan felnőtt betegeknél, akiknek a légutak szűkületével járó, krónikus obstruktív tüdőbetegsége (COPD) miatt nehézlégzése van. COPD-ben a légutak körüli izmok összehúzódnak, ami nehézlégzést okoz. Ez a gyógyszer gátolja ezeknek, a tüdőkben lévő izmoknak az összehúzóódását, így megkönnyíti a levegő ki- és beáramlását a tüdőkbe.

Ha ezt a gyógyszert naponta egyszer alkalmazza, az segít csökkenteni a COPD mindennapi életére gyakorolt hatásait.

2. Tudnivalók az Ulunar Breezhaler alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Ulunar Breezhaler-t

- ha allergiás az indakaterolra vagy a glikopirroniumra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Ulunar Breezhaler alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbiak bármelyike igaz Önre:

- ha asztmája van – ezt a gyógyszert nem szabad asztma kezelésére alkalmazni.
- ha szívbetegsége van.
- ha epilepsziás rohama vagy görcse van.
- ha pajzsmirigybetegsége van (ún. tireotoxikózis).
- ha cukorbeteg.
- ha bármilyen olyan gyógyszert alkalmaz a tüdőbetegségére, ami hasonló hatóanyagokat tartalmaz (ugyanaz a gyógyszercsoport), mint amik az Ulunar Breezhaler-ben vannak (lásd „Egyéb gyógyszerek és az Ulunar Breezhaler” pontot).
- vesebetegsége van.
- ha súlyos májbetegsége van.
- szűkzúgú glaukómának (zöld hályog) nevezett szembetegsége van.
- vizeletürítési zavara van.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), **akkor a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.**

Az Ulunar Breezhaler-kezelés alatt:

- **Hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget,** ha az alábbiak bármelyikét észleli:
 - szemfájdalom vagy a szemében jelentkező kellemetlen érzés, átmeneti homályos látás, fényforrások körül látható fényudvar vagy színes visszatükröződések, a szemek kivörösödése mellett, – ezek egy heveny szűkzúgú glaukómás roham tünetei lehetnek.
 - nehézlégzés vagy nehezített nyelés, a nyelv, az ajkak vagy az arc feldagadása, bőrkiütés, viszketés és csalánkiütés (allergiás reakció tünetei).
 - közvetlenül a gyógyszer alkalmazása utáni mellkasi szorító érzés, köhögés, sípoló légzés vagy légszomj – ezek a paradox hörgőgörcsnek (brónhospazmusnak) nevezett állapot tünetei lehetnek.
- **Azonnal szóljon kezelőorvosának,** ha a COPD-s tünetei, például a nehézlégzés, sípoló légzés, köhögés nem javulnak vagy romlanak.

Az Ulunar Breezhaler-t a COPD fenntartó kezelésére alkalmazzák. Ne alkalmazza ezt a gyógyszert a légszomjjal vagy sípoló légzéssel járó, hirtelen kialakuló rohamok kezelésére.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek vagy 18 évesnél fiatalabb serdülőknek, mert ebben a korcsoportban nem vizsgálták a hatását.

Egyéb gyógyszerek és az Ulunar Breezhaler

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Kérjük, feltétlenül mondja el kezelőorvosának, ha az alábbiakat alkalmazza:

- minden olyan gyógyszer esetén, ami hasonló lehet az Ulunar Breezhaler-hez (vagyis amely hasonló hatóanyagot tartalmaz).
- a magas vérnyomás vagy egyéb szívproblémák kezelésére alkalmazható, béta-blokkolóknak nevezett gyógyszerek (például a propranolol) vagy a zöld hályognak (glaukóma) nevezett szembetegségben alkalmazott egyes gyógyszerek (például a timolol).
- a vér káliumszintjét csökkentő gyógyszerek. Ezek közé tartoznak:
 - szteroidok (pl. prednizolon),
 - diuretikumok (vízhajtó tabletták), amelyeket a magas vérnyomás kezelésére alkalmaznak, mint például a hidroklorotiazid,
 - légzési problémákra adott gyógyszerek (mint például a teofillin).

Terhesség és szoptatás

Ezen gyógyszer terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, és nem ismert, hogy ennek a gyógyszernek a hatóanyaga bejut-e az emberi anyatejbe. Az Ulunar Breezhaler egyik hatóanyaga, az indakaterol, a méhre gyakorolt hatása következtében akadályozhatja a vajúrást.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Nem alkalmazhatja az Ulunar Breezhaler-t csak akkor, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy ez a gyógyszer befolyásolni fogja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ez a gyógyszer azonban okozhat szédülést (lásd 4. pont). Amennyiben a gyógyszer alkalmazásának ideje alatt szédülne, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

Az Ulunar Breezhaler laktózt tartalmaz

Ez a gyógyszer (kapszulánként 23,5 mg) laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.

A gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

3. Hogyan kell alkalmazni az Ulunar Breezhaler-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Ulunar Breezhaler-t alkalmazzon?

A szokásos adag naponta egy kapszula tartalmának belélegzése.

Naponta egyszer kell csak belélegeznie ezt a gyógyszert, mert a hatása 24 órán át tart.

Ne alkalmazzon többet annál, mint amit kezelőorvosa mondott.

Idősek (75 éves vagy idősebbek)

Ugyanabban az adagban alkalmazhatja ezt a gyógyszert, mint más felnőttek, ha Ön 75 éves vagy idősebb.

Mikor alkalmazza az Ulunar Breezhaler-t?

Ezt a gyógyszert minden nap ugyanabban az időpontban alkalmazza. Ez abban is segít, hogy ne feledkezzen el az alkalmazásról.

Ezt a gyógyszert bármikor belélegezheti, étel vagy ital fogyasztása előtt vagy után is.

Hogyan lélegezze be az Ulunar Breezhaler-t?

- Az Ulunar Breezhaler inhalációs alkalmazásra való.
- Ebben a csomagolásban talál egy inhalátort és a gyógyszert inhalációs por formájában tartalmazó kapszulákat (buboréksomagolásban). A kapszulákat csak az ebben a csomagolásban található inhalátorral használja (Ulunar Breezhaler inhalátor)! A kapszuláknak mindaddig a buboréksomagolásban kell maradniuk, amíg nem kell felhasználnia azokat.
- A buboréksomagolás a hátsó fólia lehúzásával nyitható ki – ne nyomja keresztül a kapszulát a fólián!
- Amikor új csomagot kezd, használja az abban a csomagolásban lévő új Ulunar Breezhaler-t.
- A csomagolásban lévő inhalátort ki kell dobni, miután a vele egy csomagolásban található összes kapszulát felhasználták!
- Ne nyelje le a kapszulákat!
- Kérjük, olvassa el a betegtájékoztató végén lévő használati utasítást, ami további információkat tartalmaz az inhalátor alkalmazásával kapcsolatban.

Ha az előírtnál több Ulunar Breezhaler-t alkalmazott

Ha túl sok gyógyszert lélegzett be, vagy valaki más véletlenül használta a kapszuláit, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy menjen a legközelebbi sürgősségi osztályra. Mutassa meg az Ulunar Breezhaler csomagolását. Orvosi kezelésre lehet szükség. Előfordulhat a szokásosnál szaporább szívverés, fejfájás, álmoság, émelygés vagy hányás, illetve látászavar, székrekedés vagy vizeletürítési nehézség.

Ha elfelejtette alkalmazni az Ulunar Breezhaler-t

Ha elfelejt belélegezni egy adagot a szokásos időben, lélegezzen be egyet még aznap, amint teheti. Ezután a következő napon a szokásos időben alkalmazza a következő adagot. Ne lélegezzen be egynél több adagot ugyanazon napon.

Meddig kell folytassa az Ulunar Breezhaler-kezelést?

- Addig folytassa ezzel a gyógyszerrel a kezelést, amíg kezelőorvosa mondja.
- A COPD hosszantartó betegség, és az Ulunar Breezhaler-t **minden nap** alkalmaznia kell, nem csak akkor, amikor légzési problémái vagy más, COPD-s tünetei vannak.

Ha kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig folytassa ezzel a gyógyszerrel a kezelést, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek:

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- nehézlégzés vagy nehezített nyelés, a nyelv, az ajkak vagy az arc feldagadása, csalánkiütés, bőrkkiütés, – ezek egy allergiás reakció tünetei lehetnek.
- fáradtság vagy nagyfokú szomjúság, fokozott étvágy hízás nélkül, és a szokásosnál több vizelet ürítése, – ezek a magas vércukorszint (hiperglikémia) tünetei lehetnek.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- nagyon erős mellkasi fájdalom fokozott verítékezéssel, – ez súlyos szívbetegség (oxigénhiányos /iszkémiás/szívbetegség) lehet.
- a nyelv, az ajkak, az arc, illetve a torok duzzanata (az angioödéma lehetséges jelei).
- nehézlégzés sípoló légzéssel vagy köhögéssel.
- szemfájdalom vagy a szemben jelentkező kellemetlen érzés, átmeneti homályos látás, fényforrások körül látható fényudvar vagy színes visszatükröződések a szemek kivörösödése mellett, – ezek a zöld hályog tünetei lehetnek.
- szívritmuszavar.

Ha Önnél ezek közül a súlyos mellékhatások közül bármelyik jelentkezik, **azonnal kérjen orvosi segítséget.**

A további mellékhatások közé tartozhat:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- orrdugulás, tüszögés, köhögés, lázzal vagy anélkül jelentkező fejfájás, – ezek egy felső légúti fertőzés tünetei lehetnek.

Gyakori

- torokfájás és orrfolyás együtt, - ezek az orr- és torokgyulladás tünetei lehetnek.
- fájdalmas vagy gyakori vizeletürítés, - ezek a húgyhólyaghurutnak (cisztitisznek) nevezett húgyúti fertőzés jelei lehetnek.
- feszülő érzés vagy fájdalom az arc és a homlok területén, – ezek az orrmelléküreg-gyulladás (szinuszitisz) tünetei lehetnek.
- orrfolyás vagy orrdugulás.
- szédülés.
- fejfájás.
- köhögés.
- torokfájás.
- gyomorpanaszok, emésztési zavarok.
- fogszuvasodás.
- nehezebb vagy fájdalmas vizeletürítés, – ezek a húgyhólyag elzáródásának vagy a vizeletelakadásnak a tünetei lehetnek.
- láz.
- mellkasi fájdalom.

Nem gyakori

- alvászavar.
- szapora szívverés.
- szívdobogásérzés – szívritmuszavar tünetei.
- a beszédhang megváltozása (rekedtség).
- orrvérzés.
- hasmenés vagy gyomorfájdalom.
- szájszárazság.
- viszketés vagy bőrkiütés.
- izom-, szalag-, ín-, ízületi és csontfájdalom.
- izomgörcs.
- izomfájdalom vagy -érzékenység.
- a karok vagy a lábak fájdalma.
- a kezek, a bokák és a lábak feldagadása.
- fáradtság.

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- bizsergés vagy zsibbadás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ulunar Breezhaler-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő „Felhasználható” / „EXP” után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a kapszulák az eredeti buborékcsomagolásban tárolandók, amiket csak közvetlenül a felhasználás előtt távolítson el!

A csomagolásban lévő inhalátort ki kell dobni, miután a vele egy csomagolásban található összes kapszulát felhasználták!

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a csomagolása sérült vagy a megbontás jeleit mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Ulunar Breezhaler?

- A készítmény hatóanyagai az indakaterol (maleát formában) és a glikopirrónium-bromid. 110 mikrogramm indakaterolnak megfelelő 143 mikrogramm indakaterol-maleát és 50 mikrogramm glikopirróniumnak megfelelő 63 mikrogramm glikopirrónium-bromid kapszulánként. A távozó adag (az az adag, ami elhagyja az inhalátor szájrészét), 85 mikrogramm indakaterollal (mely megfelel 110 mikrogramm indakaterol-maleátnak) és 43 mikrogramm glikopirróniummal (mely megfelel 54 mikrogramm glikopirrónium-bromidnak) egyenértékű.
- Az inhalációs por egyéb összetevői a laktóz-monohidrát és a magnézium-sztearát (lásd 2. pont, „Az Ulunar Breezhaler laktózt tartalmaz” című bekezdés).

Milyen az Ulunar Breezhaler külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Ulunar Breezhaler 85 mikrogramm/43 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában készítmény teteje átlátszó sárga, teste pedig natúr, átlátszó. Fehér vagy majdnem fehér port tartalmaznak, kékkel nyomtatott „IGP110.50” termékkóddal két kék vonal alatt a kapszula testén, és feketével nyomtatott cég emblémával (♯) a kapszula tetején.

Ebben a csomagban talál majd egy inhalátornak nevezett készüléket és buborékcsomagolásban lévő kapszulákat. Minden buborékcsomagolás 6 vagy 10 kemény kapszulát tartalmaz.

Az alábbi kiserelések léteznek:

Az egyszeres csomagolás 6 x 1, 10 x 1, 12 x 1, 30 x 1 vagy 90 x 1 kemény kapszulát tartalmaz, 1 inhalátorral együtt.

A gyűjtőcsomagolás, mely 96 (4 csomag, 24 x 1) kemény kapszulát és 4 inhalátort tartalmaz.

A gyűjtőcsomagolás, mely 150 (15 csomag, 10 x 1) kemény kapszulát és 15 inhalátort tartalmaz.

A gyűjtőcsomagolás, mely 150 (25 csomag, 6 x 1) kemény kapszulát és 25 inhalátort tartalmaz.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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)

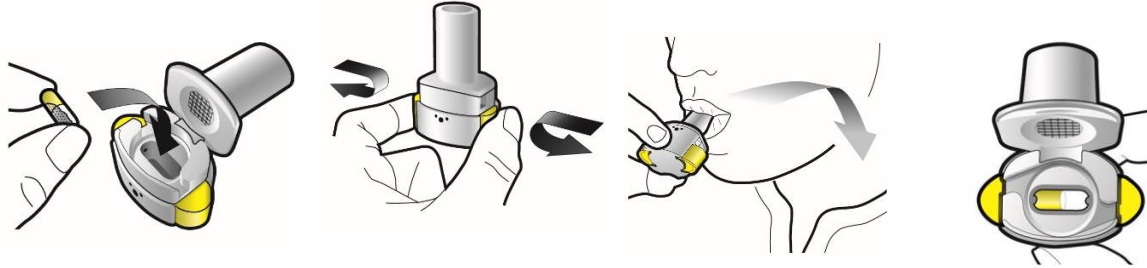
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Kérjük, olvassa végig a **használati utasítást**, mielőtt elkezd alkalmazni az Ulunar Breezhaler-t.



Helyezze be a kapszulát

1

Szűrje át, és engedje el

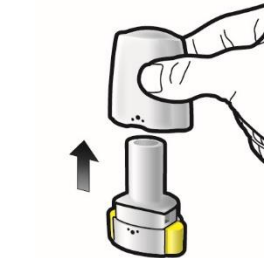
2

Lélegezze be mélyen

3

Ellenőrizze, hogy üres-e a kapszula

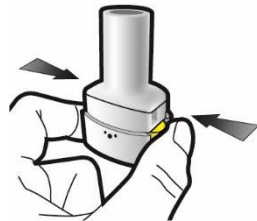
Ellenőrzés



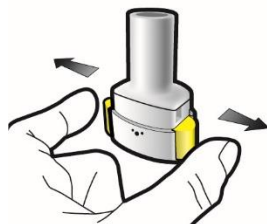
1a. lépés:
Húzza le a kupakot.



1b. lépés:
Nyissa fel az inhalátort.



2a. lépés:
Szűrje át a kapszulát.
Tartsa az inhalátort függőleges helyzetben. Mindkét oldalsó gomb egyidőben történő, határozott benyomásával lyukassza ki a kapszulát. A kapszula átszűrésakor egy hangot kell hallania. A kapszulát csak egyszer szűrje át.



2b. lépés:
Engedje el az oldalsó gombokat.



3a. lépés:
Fújja ki teljesen a levegőt.
Ne fújjon bele az inhalátorba!



3b. lépés:
Lélegezze be mélyen a gyógyszert.
Tartsa az inhalátort a képen látható módon. Vegye a szájába a szájrészt, és szorosan zárja körül az ajkai val. Ne nyomja be az oldalsó gombokat!



Ellenőrizze, hogy üres-e a kapszula.
Nyissa ki az inhalátort, hogy lássa, maradt-e por a kapszulában.

Ha por maradt a kapszulában:

- Zárja be az inhalátort.
- Ismétlje meg a 3a-3c. lépéseket.



Por maradvány

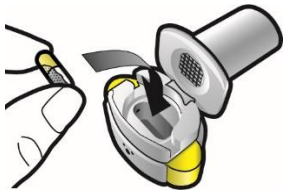
Üres



1c. lépés:

Vegye ki a kapszulát.

Válasszon le egy kapszulát tartalmazó buborékot a buboréksomagolásról. Nyissa fel a buboréksomagolást, és vegye ki a kapszulát. Ne nyomja keresztül a kapszulát a fólián! Ne nyelje le a kapszulát!



1d. lépés:

Helyezze be a kapszulát.

Soha ne tegyen kapszulát közvetlenül a szájrészbe!



1e. lépés:

Zárja be az inhalátort.

Gyorsan és olyan mélyen lélegezzen be, amilyen mélyen csak tud. A belélegzés során búgó hangot fog hallani. Előfordulhat, hogy belélegzés közben érzi a gyógyszer ízét.



3c. lépés:

Tartsa vissza a lélegzetét.

Tartsa vissza a lélegzetét legfeljebb 5 másodpercig.



Vegye ki az üres kapszulát.

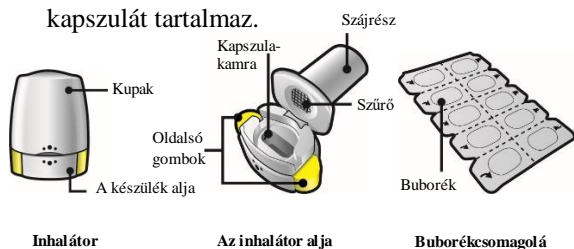
Az üres kapszulát dobja a háztartási hulladékba. Cukkja be az inhalátort, és tegye vissza a kupakját.

Fontos információk:

- Az Ulunar Breezhaler kapszulákat mindig a buboréksomagolásban kell tárolni, és csak közvetlenül az alkalmazás előtt szabad abból kivenni.
- Ne nyomja keresztül a kapszulát a fólián a buboréksomagolásból való eltávolításakor!
- Ne nyelje le a kapszulát!
- Ne használja az Ulunar Breezhaler kapszulát más inhalátorral!
- Ne használja az Ulunar Breezhaler inhalátort más kapszula belélegzésére!
- Soha ne tegyen kapszulát a szájába vagy az inhalátor szájrészébe!
- Ne nyomja be az oldalsó gombokat egynél többször!
- Ne fújjon bele a szájrészbe!
- Ne nyomja be az oldalsó gombokat, miközben a szájrészen át belélegzi a gyógyszert!
- Ne érjen a kapszulákhoz nedves kézzel!
- Soha ne mossa el vízzel az inhalátort!

Az Ulunar Breezhaler csomagolás a következőket tartalmazza:

- Egy Ulunar Breezhaler inhalátor.
- Egy vagy több buboréksomagolás, melyek mindegyike 6 vagy 10 darab, az inhalátorban történő alkalmazásra való Ulunar Breezhaler kapszulát tartalmaz.



Inhalátor

Az inhalátor alja

Buboréksomagolás

Gyakori kérdések:

Miért nem ad ki hangot az inhalátor a gyógyszer belélegzése során?

A kapszula beszorulhat a kapszulakamrába. Ha ez bekövetkezik, az inhalátor aljának megütögetésével óvatosan szabadítsa ki a kapszulát. A 3a-3c. lépések megismétlésével lélegezze be újra a gyógyszert.

Mit tegyek, ha por maradt a kapszula belsejében?

Nem kapott elegendő mennyiséget a gyógyszeréből. Zárja be az inhalátort, és ismétlje meg a 3a-3c. lépéseket.

Köhögtem a gyógyszer belélegzése után – gondot jelent ez?

Ez előfordulhat. Ha a kapszula üres, elegendő mennyiséget kapott a gyógyszeréből.

Apró kapszuladarabokat érzek a nyelvemen – gondot jelent ez?

Ez előfordulhat. Nem ártalmas. A kapszula apró darabokra törésének esélye megnő, ha a kapszulát egynél többször lyukasztja ki.

Az inhalátor tisztítása:

Egy tiszta, száraz, nem bolyhosodó ruhával töröljön le minden port a szájrésztől, belül és kívül is. Tartsa az inhalátort szárazon! Soha ne mossa el vízzel az inhalátort!

Az inhalátor megsemmisítése használat után:

Minden inhalátort ki kell dobni, miután a vele egy csomagolásban található összes kapszulát felhasználták. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelessé vált gyógyszereit és inhalátorait miként semmisítse meg.