

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ulunar Breezhaler 85 mikrogrami/43 mikrogrami inhalācijas pulveris cietās kapsulās

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 143 mikrogramus indakaterola maleāta, kas atbilst 110 mikrogramiem indakaterola (*indacaterolum*) un 63 mikrogramus glikopironija bromīda, kas atbilst 50 mikrogramiem glikopironija (*glycopyrronium*).

Katra ievadītā deva (deva, kas atstāj inhalatora iemutni) satur 110 mikrogramus indakaterola maleāta, kas atbilst 85 mikrogramiem indakaterola un 54 mikrogramus glikopironija bromīda, kas atbilst 43 mikrogramiem glikopironija.

### Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra kapsula satur 23,5 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Inhalācijas pulveris cietā kapsula (inhalācijas pulveris).

Kapsulām ir caurspīdīgs dzeltens vāciņš un caurspīdīgs dabiskas želatīna krāsas korpuss. Tās satur baltu vai gandrīz baltu pulveri; uz korpusa zem divām zilām joslām ar zilu krāsu iespiests produkta kods „JGP110.50” un uz vāciņa ar melnu krāsu iespiests uzņēmuma logotips (ℓ).

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ulunar Breezhaler indicēts bronhodilatējošai balstterapijai, lai atvieglotu slimības simptomus pieaugušiem pacientiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Ieteicamā deva ir vienas kapsulas satura inhalācija vienu reizi dienā, izmantojot Ulunar Breezhaler inhalatoru.

Ulunar Breezhaler ieteicams lietot katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Ja deva ir izlaista, tā jāieņem pēc iespējas drīzāk tajā pašā dienā. Pacienti jābrīdina nelietot vairāk par vienu devu dienā.

#### Īpašas pacientu grupas

##### Gados vecāki cilvēki

Gados vecāki pacienti (no 75 gadu vecuma) var lietot ieteiktās Ulunar Breezhaler devas.

### Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem var lietot ieteiktās Ulunar Breezhaler devas. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā, kuriem nepieciešama dialīze, Ulunar Breezhaler jālieto tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi

Ulunar Breezhaler var izmantot pacienti ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, lietojot ieteicamo devu. Nav pieejami dati par Ulunar Breezhaler lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, līdz ar to jāievēro piesardzība, lietojot Ulunar Breezhaler šādiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Pediātriskā populācija

Ulunar Breezhaler nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā (pacientiem līdz 18 gadu vecumam) HOPS indikācijai. Ulunar Breezhaler drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Tikai inhalācijām. Kapsulas aizliegts norīt.

Kapsulas jālieto tikai ar Ulunar Breezhaler inhalatora palīdzību (skatīt 6.6. apakšpunktu). Jālieto inhalators, kas tiek izsniegts kopā ar katru jauno recepti.

Pacienti jāapmāca pareizi lietot šīs zāles. Pacientiem, kuriem nav novērota elpošanas funkciju uzlabošanās, jāpavaicā, vai viņi norij zāles, nevis inhalē tās.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ulunar Breezhaler nav atļauts lietot vienlaikus ar citus ilgstošas darbības beta adrenerģisko receptoru agonistus vai ilgstošas darbības muskarīna receptoru antagonistus saturošām zālēm no farmakoterapeitiskajām grupām, pie kurām pieder Ulunar Breezhaler sastāvdaļas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Astma

Ulunar Breezhaler nav atļauts lietot astmas ārstēšanai, jo nav ar šo indikāciju saistītu datu.

Ilgstošas darbības beta<sub>2</sub> adrenerģiskie agonisti var palielināt ar astmu saistītu būtisku blakusparādību risku, tai skaitā ar astmu saistītu nāvi, ja lietoti astmas ārstēšanai.

### Zāles nav paredzētas akūtu simptomu atvieglošanai

Ulunar Breezhaler nav indicēts akūtu bronhu spazmu ārstēšanai.

### Paaugstināta jutība

Pēc indakaterola vai glikopironija, kas ir Ulunar Breezhaler aktīvās vielas, lietošanas ziņots par akūtām paaugstinātas jutības reakcijām. Ja attīstās simptomi, kas liecina par alerģiskām reakcijām, it īpaši angioedēma (apgrūtināta elpošana vai rīšana, mēles, lūpu un sejas pietūkums), nātrene vai izsitumi uz ādas, ārstēšana nekavējoties jāpatur un jāuzsāk alternatīva ārstēšana.

### Paradoksālas bronhospazmas

Ulunar Breezhaler lietošana var izraisīt paradoksālas bronhospazmas, kas var būt dzīvībai bīstamas. To gadījumā ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk alternatīva terapija.

### Antiholīnērgiskā iedarbība, kas ir saistīta ar glikopironiju

#### Slēgta kakta glaukoma

Tā kā par pacientiem ar slēgta kakta glaukomu dati nav pieejami, šādiem pacientiem Ulunar Breezhaler jālieto piesardzīgi.

Pacienti jāinformē par akūtas slēgta kakta glaukomas pazīmēm un simptomiem, kā arī par to, ka gadījumā, ja attīstās jebkuras no minētajām pazīmēm vai simptomiem, viņiem jāpārtrauc Ulunar Breezhaler lietošana.

#### Urīna aizture

Tā kā par pacientiem ar urīna aizturi dati nav pieejami, šādiem pacientiem Ulunar Breezhaler jālieto piesardzīgi.

### Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem/smagiem nieru darbības traucējumiem un nieru slimību terminālā stadijā ir novērots glikopironija vidējās kopējās sistēmiskās iedarbības intensitātes ( $AUC_{last}$ ) pieaugums par attiecīgi līdz 1,4 un 2,2 reizēm. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums mazāks par 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), tostarp pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem nepieciešama dialīze, Ulunar Breezhaler atļauts lietot tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šie pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz iespējamām nevēlamām blakusparādībām.

### Iedarbība uz sirds-asinsvadu sistēmu

Ulunar Breezhaler jālieto piesardzīgi pacientiem ar sirds un asinsvadu darbības traucējumiem (koronārā sirds slimība, akūts miokarda infarkts, sirds aritmija, arteriālā hipertensija).

Beta<sub>2</sub> adrenoreceptoru agonisti dažiem pacientiem var radīt klīniski nozīmīgu ietekmi uz sirds un asinsvadu sistēmu, ko nosaka pēc pulsa paātrināšanās, asinsspiediena paaugstināšanās un/vai citiem simptomiem. Ja rodas šāda iedarbība, lietojot šīs zāles, ārstēšana var būt jāpārtrauc. Turklāt ir ziņots, ka beta adrenoreceptoru agonisti bija par iemeslu izmaiņām elektrokardiogrammā (EKG), piemēram, T zoba noplakumam, QT intervāla pagarinājumam un ST segmenta depresijai, tomēr šo novērojumu klīniskā nozīmē nav zināma. Tāpēc ilgstošas darbības beta<sub>2</sub> adrenerģiskos agonistus (LABA - *long acting beta2 adrenergic agonists*) vai LABA saturošas kombinētas zāles, piemēram, Ulunar Breezhaler, jālieto piesardzīgi pacientiem ar zināmu vai iespējamu QT intervāla pagarinājumu vai tiem, kuri lieto zāles, kas ietekmē QT intervālu.

Klīniskos pētījumos netika iekļauti pacienti ar nestabilu išēmisku sirds slimību, kreisā kambara mazspēju, miokarda infarktu anamnēzē, aritmiju (izņemot hronisku stabili priekškambaru fibrilāciju), pagarināta QT intervāla sindromu anamnēzē, vai kuriem bija pagarināts QTc intervāls (pēc *Fridericia* metodes) (>450 ms), tādēļ nav pieredzes šo zāļu lietošanā šajās pacientu grupās. Šajās pacientu grupās Ulunar Breezhaler jālieto piesardzīgi.

## Hipokaliēmija

Beta<sub>2</sub> adrenoreceptoru agonisti dažiem pacientiem var izraisīt vērā ņemamu hipokaliēmiju, kas varētu būt par iemeslu nevēlamām kardiovaskulārām reakcijām. Pazemināts kālija līmenis serumā parasti ir pārejošs, un kālija papildu lietošana nav nepieciešama. Pacientiem ar smagu HOPS hipokaliēmiju var veicināt hipoksija un vienlaikus saņemtā ārstēšana, kas var palielināt sirds aritmijas rašanās risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ulunar Breezhaler klīniskajos pētījumos lietojot ieteicamās terapeitiskās devas, klīniski nozīmīgas hipokaliēmijas izraisītas parādības nav novērotas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## Hiperglikēmija

Lielu beta<sub>2</sub> adrenoreceptoru agonistu devu inhalācijas var paaugstināt glikozes koncentrāciju plazmā. Uzsākot ārstēšanu ar Ulunar Breezhaler, pacientiem ar diabētu rūpīgāk jākontrolē glikozes līmenis asins plazmā.

Ilgtermiņa klīniskajos pētījumos klīniski pamanāmas izmaiņas glikozes koncentrācijā plazmā, biežāk novēroja pacientiem, kuri lietoja Ulunar Breezhaler ieteikto devu (4,9%), nekā tiem, kuri lietoja placebo (2,7%). Ulunar Breezhaler nav pētīts pacientiem, kam cukura diabēts netiek pienācīgi kontrolēts, tādēļ šiem pacientiem ieteicama piesardzība un atbilstoša kontrole.

## Vispārēji traucējumi

Ulunar Breezhaler piesardzīgi jālieto pacientiem ar konvulsīviem traucējumiem vai tireotoksikozi, kā arī pacientiem, kam ir neparasti izteikta reakcija pret beta<sub>2</sub> adrenoreceptoru agonistiem.

## Palīgvielas

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Vienlaicīga perorāla indakaterola un glikopironija inhalācija abu aktīvo vielu līdzsvara koncentrācijas apstākļos neietekmēja nevienas zāļu aktīvās vielas farmakokinētiku.

Specifiski mijiedarbības pētījumi ar Ulunar Breezhaler nav veikti. Informācija par iespējamu mijiedarbību pamatojas uz abu aktīvo vielu farmakokinētiskām īpašībām.

## Vienlaikus lietošana nav ieteicama

### *Beta adrenoreceptoru blokatori*

Beta adrenoreceptoru blokatori var pavājināt vai antagonizēt beta<sub>2</sub> adrenoreceptoru agonistu iedarbību. Tādēļ Ulunar Breezhaler nedrīkst lietot kopā ar beta adrenoreceptoru blokatoriem (tostarp acu pilieniem), ja vien to lietošana nav absolūti nepieciešama. Ja tā ir nepieciešama, priekšroka dodama kardioselektīvajiem beta adrenoreceptoru blokatoriem, lai gan tie lietojami piesardzīgi.

### *Antiholīnērgiskie līdzekļi*

Ulunar Breezhaler lietošana vienlaikus ar citām antiholīnērgiskas aktīvās vielas saturošām zālēm nav pētīta, tādēļ nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Simpatomimētiskie līdzekļi*

Citu simpatomimētisko līdzekļu vienlaicīga lietošana (monoterapijas veidā vai kombinētās terapijas ietvaros) var veicināt indakaterola nevēlamo notikumu rašanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot vienlaicīgi, ir nepieciešama piesardzība

#### Hipokaliēmiju veicinoša ārstēšana

Vienlaicīga hipokaliēmiju veicinoša ārstēšana ar metilksantīna atvasinājumiem, steroīdiem vai kāliju neaizturošiem diurētiskajiem līdzekļiem var veicināt beta<sub>2</sub> adrenoreceptoru agonistiem piemītošo iespējamo hipokaliēmiju izraisošo efektu, tāpēc lietojot šīs zāles jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Jāņem vērā, lietojot vienlaicīgi

#### Mijiedarbība saistībā ar metabolismu un transportētājiem

Inhibējot svarīgākās vielas, kas iesaistītas indakaterola klīrensā, proti, CYP3A4 un P-glikoproteīnu (P-gp), indakaterola sistēmiskā iedarbība palielinās līdz divām reizēm. Iedarbības palielināšanās mijiedarbības dēļ nedod nekādu pamatu bažām par drošumu, ņemot vērā datus par ārstēšanas drošumu ar indakaterolu klīniskajos pētījumos, kuru ilgums bija līdz vienam gadam un kuros devas līdz divām reizēm pārsniedza maksimālo ieteikto indakaterola devu.

#### Cimetidīns vai citi organiskā katjona transporta inhibitori

Klīniskā pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem cimetidīns, kas inhibē organisko katjonu transportu, par ko tiek uzskatīts, ka tas veicina glikopironija ekskrēciju caur nierēm, par 22% palielināja glikopironija kopējo iedarbības intensitāti (AUC) un par 23% palēnināja tā klīrensu caur nierēm. Ņemot vērā šo pārmaiņu lielumu, gadījumos, kad glikopironijs tiek lietots vienlaikus ar cimetidīnu vai citiem organisko katjonu transporta inhibitoriem, klīniski nozīmīga mijiedarbība nav paredzama.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Nav pieejami dati par Ulunar Breezhaler lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar klīniskās iedarbības izraisītu reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Indakaterols var aizkavēt dzemdības atslābinošās iedarbības uz dzemdes gludo muskulatūru dēļ. Tādēļ, grūtniecības laikā Ulunar Breezhaler atļauts lietot tikai tad, ja pacientei paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku auglim.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai indakaterols, glikopironijs un to metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakokinētiskie/toksikoloģiskie dati liecina par indakaterola, glikopironija un to metabolītu izdalīšanos žurku pienā laktācijas periodā. Ulunar Breezhaler lietošanu sievietēm, kuras baro ar krūti, atļauts apsvērt tikai tad, ja paredzamais ieguvums sievietei ir lielāks par jebkuru iespējamo risku zīdāinim (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### Fertilitāte

Reprodukcijas pētījumu rezultāti un citi par dzīvniekiem iegūtie dati neliecina par dzīvnieku tēviņu vai mātišu fertilitātes traucējumiem.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Šīs zāles neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr reibonis var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Aprakstītais drošuma profils pamatojas uz Ulunar Breezhaler un tā atsevišķo aktīvo vielu lietošanas pieredzi.

##### Drošuma profila kopsavilkums

Ir iegūta Ulunar Breezhaler drošuma pieredze par ieteicamo terapeitisko devu iedarbību līdz 15 mēnešu garumā.

Ulunar Breezhaler blakusparādības bija līdzīgas tām, kas ir raksturīgas atsevišķām sastāvdaļām, proti indakaterolam un glikopironijam. Blakusparādību veids un smaguma pakāpe, kas raksturīga katrai no sastāvdaļām, var būt sagaidāma, ja tiek lietota indakaterola un glikopironija kombinācija.

Drošuma profilu var raksturot ar tipiskajiem antiholīnērgiskajiem un bēta adrenergiskajiem simptomiem, ko izraisa kombinācijas atsevišķās sastāvdaļas. Citas visbiežākās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības (vismaz 3% Ulunar Breezhaler lietojušo pacientu, un ir bijušas biežāk nekā placebo lietotājiem) bija klepus, nazofaringīts un galvassāpes.

##### Tabulā apkopoto klīnisko pētījumu laikā novēroto nevēlamo blakusparādību saraksts

Nevēlamās blakusparādības, kuras novērotas klīnisko pētījumu laikā un no pēcreģistrācijas avotiem, norādītas atbilstoši *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijai (1. tabula). Visās orgānu sistēmās nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas pēc sastopamības, vispirms norādot visbiežākās. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to nopietnības samazinājuma secībā. Turklāt visu nevēlamo blakusparādību sastopamības grupas ir definētas, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

#### 1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

<b>Nevēlamās blakusparādības</b>	<b>Sastopamības grupa</b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
Augšējo elpceļu infekcija	Ļoti bieži
Nazofaringīts	Bieži
Urīnceļu infekcija	Bieži
Sinusīts	Bieži
Rinīts	Bieži
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	
Paaugstinātas jutības reakcijas	Bieži
Angioedēma <sup>2</sup>	Retāk
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Hiperglikēmija un cukura diabēts	Bieži
<b>Psihiskie traucējumi</b>	
Bezmiegs	Retāk
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Reibonis	Bieži
Galvassāpes	Bieži
Parestēzija	Reti
<b>Acu bojājumi</b>	
Glaukoma <sup>1</sup>	Retāk

**Sirds funkcijas traucējumi**

Koronārā sirds slimība	Retāk
Priekškambaru fibrilācija	Retāk
Tahikardija	Retāk
Sirdsklauves	Retāk

**Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības**

Klepus	Bieži
Mutes dobuma un rīkles sāpes, tai skaitā rīkles kairinājums	Bieži
Paradoksālas bronhu spazmas	Retāk
Disfonija <sup>2</sup>	Retāk
Deguna asiņošana	Retāk

**Kuņģa-zarnu trakta traucējumi**

Dispepsija	Bieži
Zobu kariess	Bieži
Gastroenterīts	Retāk
Mutes sausums	Retāk

**Ādas un zemādas audu bojājumi**

Nieze/izsitumi	Retāk
----------------	-------

**Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi**

Sāpes skeleta muskuļos	Retāk
Muskuļu spazmas	Retāk
Mialģija	Retāk
Sāpes ekstremitātēs	Retāk

**Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi**

Urīnpušļa aizsprostojums un urīna aizture	Bieži
---	-------

**Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā**

Pireksija <sup>1</sup>	Bieži
Sāpes krūšu kurvī	Bieži
Perifēra tūska	Retāk
Nespēks	Retāk

<sup>1</sup> Blakusparādība, kas novērota, lietojot Ulunar Breezhaler, bet ne tā atsevišķās sastāvdaļas.

<sup>2</sup> Ziņojumi, kuri saņemti no pēcreģistrācijas pieredzes; sastopamības biežums tomēr aprēķināts, balstoties uz klīnisko pētījumu datiem.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Klepus bija bieža, bet parasti viegla blakusparādība.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.



## 4.9. Pārdozēšana

Nav pieejama informācija par klīniski būtiskiem pārdozēšanas gadījumiem ar Ulunar Breezhaler.

Indakaterola pārdozēšana var būt par celoni izteiktai tipisko beta<sub>2</sub> adrenoreceptoru stimulantu iedarbībai, tas ir, tahikardija, trīce, sirdsklauves, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, miegainība, ventrikulāra aritmija, metaboliskā acidoze, hipokaliēmija un hiperglikēmija vai var pastiprināt antiholīnērgisko iedarbību, piemēram, paaugstināts intraokulārais spiediens (izraisot sāpes, redzes pasliktināšanos un acs apsārtumu), aizcietējums vai apgrūtināta defekācija. Indicēta atbalstoša un simptomātiska ārstēšana. Smagākos gadījumos pacients jāhospitalizē. Var apsvērt kardioselektīvu beta blokatoru lietošanu beta<sub>2</sub> adrenerģiskās iedarbības ārstēšanai, taču tikai ārsta uzraudzībā un ievērojot ārkārtēju piesardzību, jo beta adrenoreceptoru blokatoru lietošana var veicināt bronhu spazmu rašanos.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, adrenerģiskie līdzekļi kombinācijā ar antiholīnērgiskajiem līdzekļiem, ATĶ kods: R03AL04

#### Darbības mehānisms

##### Ulunar Breezhaler

Kad tiek inhalēts Ulunar Breezhaler, vienlaikus tiek inhalēti indakaterols un glikopironijs un tiem ir raksturīga savstarpēji papildinoša iedarbība – to nodrošina atšķirīgais darbības mehānisms, kas iedarbojas uz atšķirīgiem receptoriem un impulsu pārvades ceļiem, izraisot gludās muskulatūras atslābināšanos. Tā kā centrālajos un perifērajos elpceļos atšķiras beta<sub>2</sub> adrenoreceptoru un M<sub>3</sub> receptoru blīvums, beta<sub>2</sub> receptoru agonistiem jābūt efektīvākiem, atslābinot perifēros elpceļus, bet antiholīnērgiskā sastāvdaļa var būt efektīvāka centrālajos elpceļos. Tādēļ beta<sub>2</sub> adrenoreceptoru agonista un muskarīna receptoru antagonista kombinācija var palīdzēt paplašināt bronhus gan perifērajos, gan centrālajos elpceļos cilvēka plaušās.

##### Indakaterols

Indakaterols ir ilgstošas darbības beta<sub>2</sub> adrenoreceptoru agonists lietošanai vienu reizi dienā. Beta<sub>2</sub> adrenoreceptoru agonistu, tostarp indakaterola, farmakoloģiskā darbība vismaz daļēji ir saistīta ar intracelulārās adenilciklāzes, enzīma, kas katalizē adenoziņa trifosfāta (ATF) pārvēršanu cikliskajā 3', 5'-adenoziņa monofosfātā (cikliskajā AMF), stimulāciju. Paaugstināts cikliskā AMF līmenis izraisa bronhu gludās muskulatūras atslābināšanos. Pētījumos *in vitro* ir pierādīts, ka indakaterolam piemīt vairāku desmitu reizu izteiktāka agonista aktivitāte pret beta<sub>2</sub> receptoriem nekā pret beta<sub>1</sub> un beta<sub>3</sub> receptoriem.

Pēc inhalēšanas indakaterols darbojas vietēji plaušās kā bronhodilatators. Indakaterols ir daļējs cilvēka beta<sub>2</sub> adrenoreceptoru agonists ar nanomolāru potenci.

Lai gan beta<sub>2</sub> adrenoreceptori ir dominējošie adrenoreceptori bronhu gludajā muskulatūrā un beta<sub>1</sub> adrenoreceptori ir dominējošie receptori cilvēka sirdī, beta<sub>2</sub> adrenoreceptori ir arī cilvēka sirdī, kur veido 10-50% no visiem adrenoreceptoriem. To klātbūtne sirdī ļauj domāt, ka pat izteikti selektīviem beta<sub>2</sub> adrenoreceptoru agonistiem varētu piemist kardiāla iedarbība.

##### Glikopironijs

Glikopironijs ir inhalējams muskarīna receptoru antagonists (antiholīnērgiska viela) ar ilgstošu darbību, kas pacientiem ar HOPS balstterapijas veidā vienu reizi dienā jālieto bronhu paplašināšanai. Parasimpātiskie nervi ir galvenais neirālais ceļš, kas saistīts ar bronhu sašaurināšanos elpceļos, un holīnērgisko receptoru tonuss ir galvenais atgriezeniskais faktors, kas HOPS gadījumā izraisa gaisa plūsmas traucējumus. Glikopironijs iedarbojas, bloķējot acetilholīna bronhus sašaurinošo iedarbību uz elpceļu gludās muskulatūras šūnām, tādā veidā paplašinot elpceļus.

Glikopironija bromīds ir muskarīna receptoru antagonists ar augstu afinitāti. Pētījumos par radioligandu piesaisti ir novērota vairāk nekā četras reizes lielāka selektivitāte pret cilvēka M3 receptoriem nekā pret M2 receptoriem.

### Farmakodinamiskā iedarbība

Ir novērots, ka Ulunar Breezhaler sastāvā esošā indakaterola un glikopironija kombinācija iedarbojas ātri – 5 minūšu laikā pēc devas ievadīšanas. 24 stundas starp devu ievadīšanu saglabājas stabila iedarbība.

Vidējais bronhus paplašinošās iedarbības intensitātes rezultāts, kas iegūts pēc sērijveidā izdarītu FEV<sub>1</sub> mērījumu rezultātiem, ir izelpas tilpuma palielināšanās par 320 mililitriem pēc 26 nedēļas ilgas ārstēšanas. Salīdzinājumā ar indakaterolu, glikopironiju vai tiotropiju monoterapijas veidā lietots Ulunar Breezhaler izraisīja ievērojami izteiktāku iedarbību (katrā salīdzinājumā atšķirība bija 110 mililitri).

Salīdzinājumā ar placebo vai kombinācijas sastāvdaļu lietošanu monoterapijas veidā nav iegūti pierādījumi tam, ka Ulunar Breezhaler iedarbība ar laiku izraisa tahifilaksi.

### Ietekme uz sirdsdarbības ātrumu

Ietekme uz veselu brīvprātīgo sirdsdarbības ātrumu tika pētīta, lietojot zāļu vienreizēju devu, kas ir 4 reizes lielākas par ieteiktajām terapeitiskajām Ulunar Breezhaler devām, tās ievadot četrās daļās ar vienu stundu ilgu starplaiku un iedarbību salīdzinot ar placebo, indakaterola, glikopironija un salmeterola iedarbību.

Vislielākais laikam atbilstošais sirdsdarbības paātrinājums salīdzinājumā ar placebo bija +5,69 sitiens minūtē (90% TI [2,71, 8,66]), bet vislielākais samazinājums bija -2,51 sitiens minūtē (90% TI [-5,48, 0,47]). Kopumā ietekme uz sirdsdarbības ātrumu laika gaitā neparādīja pastāvīgu Ulunar Breezhaler farmakodinamisko iedarbību uz šo parametru.

Tika pētīts sirdsdarbības ātrums pēc supratrapeitisku devu lietošanas pacientiem, kam ir HOPS. Ulunar Breezhaler nozīmīgi neietekmēja vidējo sirdsdarbības ātrumu 24 stundu laikā, ne arī pēc 30 minūtēm vai 4 un 24 stundām noteikto sirdsdarbības ātrumu.

### QT intervāls

Plašā QT (*thorough QT (TQT)*) intervāla pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem, kas lietoja līdz pat divām reizēm lielākas inhalējamā indakaterola devas nekā maksimālā ieteicamā terapeitiskā deva, netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz QT intervālu. Tāpat arī *TQT* intervāla pētījumā, pēc tam kad bija inhalēta glikopironija deva, kas ir astoņreiz lielāka par ieteicamo terapeitisko devu, netika novērota QT intervāla pagarināšanās.

Ulunar Breezhaler ietekme uz QTc intervālu tika pētīta ar veseliem brīvprātīgajiem, līdz četrām reizēm ik pēc stundas inhalējot ieteicamās Ulunar Breezhaler terapeitiskās devas. Vislielākā laikam atbilstošā atšķirība salīdzinājumā ar placebo bija 4,62 ms (90% TI 0,40, 8,85 ms), un vislielākā laikam atbilstošā saīsināšanās bija -2,71 ms (90% TI -6,97, 1,54 ms). Tas liecina, ka Ulunar Breezhaler nav raksturīga nozīmīga ietekme uz QT intervālu, kā bija paredzams, ņemot vērā zāļu sastāvdaļu īpašības.

Pacientiem ar HOPS, kuri lietoja Ulunar Breezhaler supratrapeitiskas devas sākot no 116 mikrogramiem/86 mikrogramiem līdz 464 mikrogramiem/86 mikrogramiem, lielākam īpatsvaram pacientu novēroja QTcF palielinājumu sākot no 30 ms līdz 60 ms (diapazonā no 16,0% līdz 21,6% salīdzinot ar 1,9% [placebo]), salīdzinot ar sākumstāvokli, bet nebija QTcF palielinājumu >60 ms, salīdzinot ar sākumstāvokli. Lietojot visaugstākās 464 mikrogramu/86 mikrogramu Ulunar Breezhaler devas, arī novērots lielāks absolūto QTcF vērtību >450 ms (12,2% salīdzinot ar 5,7% [placebo]) īpatsvars.

### Kālija līmenis serumā un glikozes līmenis asinīs

Veseliem brīvprātīgajiem, pēc tam kad bija inhalēta Ulunar Breezhaler deva, kas ir četreiz lielāka par ieteicamo terapeitisko devu, ietekme uz kālija līmeni asinīs bija ļoti maza (salīdzinājumā ar placebo atšķirība bija  $-0,14$  mmol/l). Glikozes līmenis asinīs mainījās ne vairāk kā par  $0,67$  mmol/l.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Ulunar Breezhaler klīniskās izstrādes III fāzē tika veikti seši pētījumi, kuros piedalījās vairāk nekā 8 000 pacientu: 1) 26 nedēļas ilgš ar placebo un aktīvo vielu (vienu reizi dienā lietotu indakaterolu, vienu reizi dienā lietotu glikopironiju vai vienu reizi dienā nemaskēti lietotu tiotropiju) kontrolēts pētījums; 2) 26 nedēļas ilgš ar aktīvo vielu (divas reizes dienā lietotu flutikazonu/salmeterolu) kontrolēts pētījums; 3) 64 nedēļas ilgš ar aktīvo vielu (vienu reizi dienā lietotu glikopironiju un vienu reizi dienā nemaskēti lietotu tiotropiju) kontrolēts pētījums; 4) 52 nedēļas ilgš ar placebo kontrolēts pētījums; 5) 3 nedēļas ilgš ar placebo un aktīvo vielu (vienu reizi dienā lietotu tiotropiju) kontrolēts fizisko aktivitāšu panesamības pētījums; un 6) 52 nedēļas ilgš ar aktīvo vielu (divas reizes dienā lietotu flutikazonu/salmeterolu) kontrolēts pētījums.

Četros no šiem pētījumiem tika iekļauti pacienti ar klīnisku vidēji smagu līdz smagu HOPS diagnozi. 64 nedēļas ilgajā pētījumā tika iekļauti pacienti ar smagu līdz ļoti smagu HOPS, kuriem iepriekšējā gadā bijis  $\geq 1$  vidēji smags vai smags HOPS paasinājums. 52 nedēļu ilgajā un ar aktīvo vielu kontrolētajā pētījumā iekļāva pacientus, kuriem bija vidēji smaga līdz ļoti smaga HOPS, kuriem iepriekšējā gadā bijis  $\geq 1$  vidēji smags vai smags HOPS paasinājums.

### Ietekme uz plaušu darbību

Daudzos klīniskajos pētījumos ir novērots, ka Ulunar Breezhaler klīniski nozīmīgi uzlabo plaušu funkciju (vērtējot pēc forsētās izelpas tilpuma minūtē jeb FEV<sub>1</sub>). III fāzes pētījumu laikā bronhus paplašinošā iedarbība tika novērota ne vēlāk kā piecas minūtes pēc pirmās devas un pēc pirmās devas lietošanas saglabājās visu 24 stundas ilgo laiku starp devu ievadīšanu. Bronhus paplašinošā iedarbība laika gaitā nemainījās.

Iedarbības apjoms bija atkarīgs no gaisa plūsmas traucējumu atgriezeniskuma pakāpes sākumstāvoklī (pārbaudīts, lietojot īslaicīgas darbības muskarīna receptoru antagonistu-bronhodilatatoru un īslaicīgas darbības beta<sub>2</sub> agonistu-bronhodilatatoru): Pacientiem ar vismazāko atgriezeniskuma pakāpi sākumstāvoklī ( $<5\%$ ) kopumā novēroja vājāku bronhodilatāciju nekā pacientiem ar lielāku atgriezeniskuma pakāpi sākumstāvoklī ( $\geq 5\%$ ). 26. nedēļā (primārais mērķa kritērijs) Ulunar Breezhaler palielināja minimālo FEV<sub>1</sub> par 80 ml pacientiem (Ulunar Breezhaler  $n=82$ ; placebo  $n=42$ ) ar vismazāko atgriezeniskuma pakāpi sākumstāvoklī ( $<5\%$ ) ( $p=0,053$ ) un par 220 ml pacientiem (Ulunar Breezhaler  $n=392$ , placebo  $n=190$ ) ar lielāku atgriezeniskuma pakāpi sākumstāvoklī ( $\geq 5\%$ ), salīdzinot ar placebo ( $p<0,001$ ).

### Minimālais un maksimālais FEV<sub>1</sub>:

Kā redzams nākamajā tabulā, pēc 26 nedēļām Ulunar Breezhaler salīdzinājumā ar placebo par 200 ml uzlaboja primāro mērķa kritēriju raksturojošā parametra vērtību – minimālo FEV<sub>1</sub> pēc devas ievadīšanas ( $p<0,001$ ), kā arī izraisīja statistiski nozīmīgu stāvokļa uzlabošanu salīdzinājumā ar visām grupām, kurās zāļu sastāvdaļas (indakaterols un glikopironijs) tika lietotas monoterapijas veidā.

### **FEV<sub>1</sub> pēc devas ievadīšanas (vidējā mazāko kvadrātu vērtība) 1. dienā un 26. nedēļā (primārais mērķa kritērijs)**

<b>Zāļu atšķirība</b>	<b>1. diena</b>	<b>26. nedēļa</b>
Ulunar Breezhaler salīdzinājumā ar placebo	190 ml ( $p<0,001$ )	200 ml ( $p<0,001$ )
Ulunar Breezhaler salīdzinājumā ar indakaterolu	80 ml ( $p<0,001$ )	70 ml ( $p<0,001$ )
Ulunar Breezhaler salīdzinājumā ar glikopironiju	80 ml ( $p<0,001$ )	90 ml ( $p<0,001$ )
Ulunar Breezhaler salīdzinājumā ar tiotropiju	80 ml ( $p<0,001$ )	80 ml ( $p<0,001$ )

Vidējais FEV<sub>1</sub> pirms devas ievadīšanas (vidējā vērtība 45 un 15 minūtes pirms pētāmo zāļu rīta devas ievadīšanas) 26. nedēļā parādīja, ka Ulunar Breezhaler ir statistiski nozīmīgi iedarbīgāks par flutikazonu/salmeterolu (vidējā mazāko kvadrātu [*least squares* – LS] ārstēšanas atšķirība - 100 ml, p<0,001), 52. nedēļā parādīja, ka zāles ir iedarbīgākas par placebo (vidējā LS ārstēšanas atšķirība - 189 ml, p<0,001), un visās vizītēs līdz 64. nedēļai parādīja, ka zāles ir iedarbīgākas par glikopironiju (vidējā LS ārstēšanas atšķirība - 70–80 ml, p<0,001) un tiotropiju (vidējā LS ārstēšanas atšķirība - 60–80 ml, p<0,001). 52 nedēļu ilgajā, ar aktīvo vielu kontrolētajā pētījumā, vidējais FEV<sub>1</sub> pirms devas ievadīšanas Ulunar Breezhaler visās vizītēs līdz 52. nedēļai bija statistiski nozīmīgi pārkāps salīdzinājumā ar flutikazonu/salmeterolu (vidējā LS ārstēšanas atšķirība - 62–86 ml, p<0,001). Laikā līdz 26. nedēļai Ulunar Breezhaler pirmajās 4 stundās pēc devas ievadīšanas bija izraisījis statistiski nozīmīgu maksimālā FEV<sub>1</sub> uzlabošanu salīdzinājumā ar placebo (vidējā LS ārstēšanas atšķirība - 330 ml) (p<0,001).

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

26. nedēļā Ulunar Breezhaler pēc devas ievadīšanas (140 ml, p<0,001) uzlaboja FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0–12</sub> (primāro mērķa kritēriju raksturojošā parametra vērtību) salīdzinājumā ar flutikazonu/salmeterolu.

#### *Ar simptomiem saistītais galarezultāts*

##### *Elpas trūkums:*

Saskaņā ar rezultātiem kas iegūti pēc dinamiskā elpas trūkuma indeksa (*Transitional Dyspnoea Index (TDI)*), Ulunar Breezhaler statistiski nozīmīgi samazināja elpas trūkumu. 26. nedēļā tika novērots, ka statistiski nozīmīgi ir uzlabojies pēc *TDI* iegūto vērtējumpunktu skaits salīdzinājumā ar placebo (vidējā LS ārstēšanas atšķirība - 1,09, p<0,001), tiotropiju (vidējā LS ārstēšanas atšķirība - 0,51, p=0,007) un flutikazonu/salmeterolu (vidējā LS ārstēšanas atšķirība - 0,76, p=0,003). Uzlabojums salīdzinājumā ar indakaterolu un glikopironiju bija attiecīgi par 0,26 un 0,21.

26. nedēļā procentuāli ievērojami vairāk Ulunar Breezhaler saņēmušo pacientu (salīdzinājumā ar placebo) reaģēja ar fokālo vērtējumpunktu, iegūtiem pēc *TDI*, skaita palielināšanos par vismaz vienu punktu (attiecīgi 68,1 un 57,5%, p=0,004). 26. nedēļā lielākai Ulunar Breezhaler saņēmušo pacientu daļai tika novērota klīniski nozīmīga atbildreakcija (salīdzinājumā ar tiotropiju un flutikazonu/salmeterolu, attiecīgi 68,1 salīdzinājumā ar 59,2%, p=0,016, un 65,1 salīdzinājumā ar 55,5%, p=0,088).

##### *Ar veselības stāvokli saistītā dzīves kvalitāte:*

Turklāt Ulunar Breezhaler statistiski nozīmīgi ietekmēja ar veselības stāvokli saistīto dzīves kvalitāti, kas tika vērtēta pēc Svētā Džordža slimnīcas elpceļu funkcijas anketas (*St. George's Respiratory Questionnaire* jeb *SGRQ*). Par to liecina ar *SGRQ* palīdzību iegūto vērtējumpunktu skaita samazināšanās salīdzinājumā ar placebo (vidējā LS ārstēšanas atšķirība -3,01, p=0,002) un tiotropiju (vidējā LS ārstēšanas atšķirība 2,13, p=0,009) 26. nedēļā, un samazināšanās salīdzinājumā ar indakaterolu un glikopironiju bija attiecīgi 1,09 un 1,18. Samazināšanās salīdzinājumā ar tiotropiju 64. nedēļā bija statistiski nozīmīga (vidējā LS ārstēšanas atšķirība - 2,69, p<0,001). 52 nedēļās samazinājums salīdzinājumā ar flutikazonu/salmeterolu bija statistiski nozīmīgs (vidējā LS ārstēšanas atšķirība – 1,3, p=0,003).

26. nedēļā procentuāli ievērojami vairāk Ulunar Breezhaler saņēmušo pacientu reaģēja ar klīniski nozīmīgu pēc *SGRQ* iegūto vērtējumpunktu skaita uzlabošanu (definēta kā samazināšanās par vismaz četrām vienībām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) salīdzinājumā ar placebo (attiecīgi 63,7 un 56,6%, p=0,088) un tiotropiju (63,7% Ulunar Breezhaler grupā pret 56,4% tiotropija grupā, p=0,047), 64. nedēļā – salīdzinājumā ar glikopironiju un tiotropiju (57,3% Ulunar Breezhaler grupā pret 51,8% glikopironija un 50,8% tiotropija grupā, p vērtība attiecīgi 0,055 un 0,051), un 52. nedēļā – salīdzinājumā ar flutikazonu/salmeterolu (49,2% Ulunar Breezhaler pret 43,7% flutikazonu/salmeterolu; krusteniskā attiecība: 1,30, p<0,001).

### *Ikdienas aktivitāte*

Ulunar Breezhaler 26. nedēļu laikā salīdzinājumā ar tiotropiju nodrošināja statistiski nozīmīgu uzlabojumu, procentuāli vērtējot „dienu skaitu, kad bija iespējamās parastās ikdienas darbības” (vidējā LS ārstēšanas atšķirība - 8,45%,  $p < 0,001$ ). 64. nedēļa tika novērots skaitlisks uzlabojums ar Ulunar Breezhaler salīdzinājumā ar glikopironiju (vidējā LS ārstēšanas atšķirība - 1,95%,  $p = 0,175$ ) un statistisks uzlabojums salīdzinājumā ar tiotropiju (vidējā LS ārstēšanas atšķirība - 4,96%,  $p = 0,001$ ).

### *HOPS paasinājumi*

64 nedēļu pētījumā, kurā salīdzināja Ulunar Breezhaler ( $n = 729$ ), glikopironiju ( $n = 739$ ) un tiotropiju ( $n = 737$ ), Ulunar Breezhaler samazināja vidēji smagu vai smagu HOPS paasinājumu biežumu, kas izteikts gados, – par 12% salīdzinājumā ar glikopironiju ( $p = 0,038$ ) un par 10% salīdzinājumā ar tiotropiju ( $p = 0,096$ ). Vidēji smagu vai smagu HOPS paasinājumu/pacientgadu skaits bija 0,94, ja lietots Ulunar Breezhaler (812 gadījumi), 1,07, ja lietots glikopironijs (900 gadījumi) un 1,06, ja lietots tiotropijs (898 gadījumi). Ulunar Breezhaler arī statistiski nozīmīgi samazināja HOPS paasinājumu (vieglu, vidēji smagu un smagu) biežumu, kas izteikts gados, – par 15% salīdzinājumā ar glikopironiju ( $p = 0,001$ ) un par 14% salīdzinājumā ar tiotropiju ( $p = 0,002$ ). Visu HOPS paasinājumu/pacientgadu skaits bija 3,34, ja lietots Ulunar Breezhaler (2 893 gadījumi), 3,92, ja lietots glikopironijs (3 294 gadījumi), un 3,89, ja lietots tiotropijs (3 301 gadījumi).

52 nedēļu ilgajā pētījumā, kurā salīdzināja Ulunar Breezhaler ( $n = 1 675$ ) un flutikazonu/salmeterolu ( $n = 1 679$ ), Ulunar Breezhaler visu pakāpju HOPS paasinājumus (vieglu, vidēji smagu vai smagu) sasniedza primāros mērķa kritērijus, kas apliecina līdzvērtīgumu salīdzinājumā ar flutikazonu/salmeterolu. Visu HOPS paasinājumu /pacientgadu skaits bija 3,59, ja lietots Ulunar Breezhaler (4 531 gadījumi), un 4,03, ja lietots flutikazons/salmeterols (4 969 gadījumi). Ulunar Breezhaler uzrādīja pārākumu, samazinot paasinājumu biežumu, kas izteikts gados, – par 11% salīdzinājumā ar flutikazonu/salmeterolu ( $p = 0,003$ ).

Salīdzinot ar flutikazonu/salmeterolu, Ulunar Breezhaler samazināja vidēji smagu vai smagu HOPS paasinājumu biežumu, kas izteikts gados, – par 17% ( $p < 0,001$ ), un smagu paasinājumu (nepieciešama hospitalizācija) par 13% (nav statistiski nozīmīgi;  $p = 0,231$ ). Vidēji smagu vai smagu HOPS paasinājumu/pacientgadu skaits bija 0,98, ja lietots Ulunar Breezhaler (1 265 gadījumi), un 1,19, ja lietots flutikazons/salmeterols (1 452 gadījumi). Ulunar Breezhaler pagarināja laiku līdz pirmajam vidēji smagam vai smagam paasinājumam par 22%, samazinot paasinājuma risku ( $p < 0,001$ ), un pagarināja laiku līdz pirmajam smagajam paasinājumam, samazinot paasinājuma risku ( $p = 0,046$ ) par 19%.

Pneimonijas sastopamības biežums Ulunar Breezhaler grupā bija 3,2%, salīdzinot ar 4,8% flutikazonu/salmeterola grupā ( $p = 0,017$ ). Laiks līdz pirmajai pneimonijai bija garāks, lietojot Ulunar Breezhaler salīdzinot ar flutikazonu/salmeterolu ( $p = 0,013$ ).

Citā pētījumā, kurā salīdzināja Ulunar Breezhaler ( $n = 258$ ) un flutikazonu/salmeterolu ( $n = 264$ ) 26 nedēļas, vidēji smagu vai smagu HOPS paasinājumu/pacientgadu skaits bija attiecīgi 0,15 salīdzinājumā ar 0,18 (18 gadījumi salīdzinājumā ar 22 gadījumiem) ( $p = 0,512$ ), un visu HOPS paasinājumu/pacientgadu (vieglu, vidēji smagu un smagu) skaits bija attiecīgi 0,72 salīdzinājumā ar 0,94 (86 gadījumi salīdzinājumā ar 113 gadījumiem) ( $p = 0,098$ ).

### *Glābšanas zāļu lietošana*

26 nedēļu laikā Ulunar Breezhaler statistiski nozīmīgi samazināja glābšanas zāļu (salbutamola) lietošanu – salīdzinājumā ar placebo, tiotropiju un flutikazonu/salmeterolu attiecīgi par 0,96 ( $p < 0,001$ ), 0,54 ( $p < 0,001$ ) un 0,39 ( $p = 0,019$ ) pūtieniem dienā. 64 nedēļu laikā šis samazinājums salīdzinājumā ar tiotropiju bija 0,76 pūtieni dienā ( $p < 0,001$ ). 52 nedēļu laikā Ulunar Breezhaler samazināja glābšanas zāļu lietošanu par 0,25 pūtieniem dienā salīdzinājumā ar flutikazonu/salmeterolu ( $p < 0,001$ ).

### Slodzes panesība

Lietots no rīta, Ulunar Breezhaler samazināja plaušu pārmērīgu piepūšanos un uzlaboja slodzes panesības ilgumu, kas var saglabāties jau pēc pirmās devas. Terapijas pirmajā dienā salīdzinājumā ar placebo ievērojami (vidējā LS ārstēšanas atšķirība 250 ml,  $p < 0,001$ ) uzlabojās maksimālais ieelpas tilpums. Pēc trīs nedēļas ilgas terapijas ar Ulunar Breezhaler salīdzinājumā ar placebo izteiktāk (vidējā LS ārstēšanas atšķirība 320 ml,  $p < 0,001$ ) uzlabojās maksimālais ieelpas tilpums un slodzes panesības ilgums (vidējā LS ārstēšanas atšķirība 59,5 sekundēm,  $p = 0,006$ ).

### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Ulunar Breezhaler visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS) (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

#### Ulunar Breezhaler

Pēc Ulunar Breezhaler inhalācijas vidējais laiks, līdz tiek sasniegta indakaterola un glikopironija maksimālā koncentrācija plazmā, ir attiecīgi 15 un 5 minūtes.

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti *in vitro*, ir paredzams, ka plaušās ievadītā indakaterola deva, lietojot Ulunar Breezhaler vai tikai indakaterolu, ir līdzīga. Līdzsvara apstākļos indakaterola iedarbības intensitāte pēc Ulunar Breezhaler lietošanas bija vai nu līdzīga, vai nedaudz mazāka par sistēmiskās iedarbības intensitāti pēc indakaterola zāļu inhalācijas monoterapijas veidā.

Aprēķināts, ka pēc Ulunar Breezhaler inhalācijas indakaterola devas absolūtā biopieejamība ir 61–85%, un glikopironija devas absolūtā biopieejamība – aptuveni 47%.

Līdzsvara apstākļos glikopironija iedarbības intensitāte pēc Ulunar Breezhaler lietošanas bija līdzīga glikopironija iedarbības intensitātei pēc glikopironija zāļu inhalācijas monoterapijas veidā.

#### Indakaterols

Līdzsvara stāvokļa indakaterola koncentrācija plazmā tika sasniegta 12-15 dienu laikā pēc vienu reizi dienā lietošanas. Vidējā indakaterola uzkrāšanās attiecība, tas ir, AUC 14. vai 15. dienā salīdzinājumā ar 1. dienu ar zāļu lietošanas intervālu 24 h, vienu reizi dienā inhalējamām devām, sākot no 60 mikrogramiem līdz 480 mikrogramiem (ievadītā deva), bija robežās no 2,9 līdz 3,8.

#### Glikopironijs

Pacientiem ar HOPS glikopironija farmakokinētikas līdzsvara koncentrācija tika sasniegta vienas nedēļas laikā pēc ārstēšanas sākuma. Lietojot glikopironiju ieteicamajām devās vienu reizi dienā, vidējā maksimālā un minimālā līdzsvara koncentrācija plazmā bija attiecīgi 166 un 8 pikogrami/ml. Glikopironija iedarbība līdzsvara koncentrācijā (AUC, zāles lietojot ik pēc 24 stundām) bija aptuveni 1,4-1,7 reizes lielāka nekā pēc pirmās devas.

### Izkliede

#### Indakaterols

Pēc intravenozas infūzijas indakaterola izklijes tilpums terminālās eliminācijas fāzē bija 2 557 litri, kas liecina par plašu izklijedi. *In vitro* spēja saistīties ar cilvēka seruma un plazmas olbaltumvielām bija aptuveni 95%.

### Glikopironijs

Pēc intravenozas ievadīšanas glikopironija izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā bija 83 litri, bet eliminācijas terminālajā fāzē – 376 litri. Pēc inhalācijas šķietamais izkliedes tilpums eliminācijas terminālajā fāzē bija gandrīz 20 reizes lielāks, kas liecina, ka pēc inhalācijas eliminācija ir daudz lēnāka. Ja glikopironija koncentrācija *in vitro* ir 1 līdz 10 nanogrami/ml, ar cilvēka plazmas proteīniem saistās 38 līdz 41% vielas.

### Biotransformācija

#### Indakaterols

Pēc radioloģiski iezīmēta indakaterola perorālas lietošanas cilvēkiem pētījumā ADME (uzsūkšanās, izkliedes, metabolisma un izdalīšanās pētījumā) nemainīts indakaterols bija galvenais komponents serumā, kas veidoja aptuveni vienu trešo daļu no kopējā ar zālēm saistītā AUC 24 stundu laikā. Nozīmīgākais metabolīts serumā bija hidroksilētais atvasinājums. Nākamie pamanāmākie metabolīti bija indakaterola fenola O-glikuronīdi un hidroksilētais indakaterols. Citi identificētie metabolīti bija hidroksilētā atvasinājuma diastereomērs, indakaterola N-glikuronīds un C- un N-dealkilētie produkti.

*In vitro* UGT1A1 izoforma visvairāk piedalās indakaterola metaboliskajā klīrensā. Tomēr, kā pierādīts klīniskā pētījumā, populācijās ar citiem UGT1A1 genotipiem, UGT1A1 genotipa ietekme uz indakaterola sistēmisko iedarbību nav nozīmīga.

Oksidatīvie metabolīti tika konstatēti inkubācijās ar rekombinantiem CYP1A1, CYP2D6 un CYP3A4. Ir konstatēts, ka CYP3A4 ir galvenais par indakaterola hidroksilāciju atbildīgais izoenzīms. Pētījumi *in vitro* liecināja arī par to, ka indakaterols ir substrāts ar zemu afinitāti pret izplūdes sūkni P-gp.

#### Glikopironijs

*In vitro* veiktu metabolisma pētījumu laikā ir novērots, ka dzīvnieku un cilvēka organismā glikopironija bromīda metabolisma procesi ir līdzīgi. Ir novērota hidroksilēšana, kuras laikā veidojas daudzveidīgi mono- un dihidroksilmetabolīti, un tieša hidrolīze, kuras laikā veidojas karboksilskābes atvasinājums (metabolīts M9). *In vivo* no norītās inhalētā glikopironija bromīda daļas veidojas metabolīts M9. Pēc atkārtotām inhalācijām cilvēka urīnā ir konstatēti glikopironija glikuronīdu un/vai sulfātu tipa konjugāti, uz kuriem attiecas aptuveni 3% ievadītās devas.

Glikopironija oksidatīvajā biotransformācijā piedalās daudzi CYP izoenzīmi. Ir maz ticams, ka glikopironija metabolisma inhibīcija vai indukcija var izraisīt nozīmīgas tā metabolisma pārmaiņas.

*In vitro* veiktu inhibīcijas pētījumu laikā ir novērots, ka glikopironija bromīdam nav raksturīga spēja nozīmīgi inhibēt CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vai CYP3A4/5, izvades transportsistēmas MDR1, MRP2 vai MXR, un uzsūkšanās transportsistēmas OCT1 vai OCT2. *In vitro* veiktu enzīmu indukcijas pētījumu laikā nav novērota klīniski nozīmīga analizētu citohroma P450 izoenzīmu, UGT1A1 vai transportsistēmu MDR1 un MRP2 indukcija, ko izraisa glikopironija bromīds.

### Eliminācija

#### Indakaterols

Klīniskajos pētījumos nemainītā veidā ar urīnu izdalītā indakaterola daudzums bija mazāks par 2,5% no ievadītās devas. Indakaterola renālais klīrenss vidēji bija robežās no 0,46 līdz 1,20 litriem stundā. Salīdzinot šo rādītāju ar indakaterola seruma klīrensu, kas ir 23,3 litri stundā, ir redzams, ka renālajam klīrensam sistēmiski pieejamā indakaterola eliminācijā ir niecīga loma (aptuveni 2-5% no sistēmiskā klīrensa).

ADME pētījumā perorāli lietots indakaterols, tika izvadīts ar fecēm galvenokārt neizmainīta pamatsavienojuma veidā (54% no devas) un -mazākā apjomā -hidroksilēto indakaterola metabolītu veidā (23% no devas).

Indakaterola koncentrācija serumā pazeminājās vairākās fāzēs, un tā terminālais eliminācijas pusperiods variē no 45,5 līdz 126 stundām. Efektīvais eliminācijas pusperiods, ko aprēķina pēc indakaterola uzkrāšanās pēc atkārtotu devu lietošanas, bija 40-52 stundas, un šis rādītājs atbilst novērotajam laikam līdz līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai, kas ir aptuveni 12-15 dienas.

#### Glikopironijs

Pēc intravenozas ar [<sup>3</sup>H]-iezīmēta glikopironija bromīda ievadīšanas pēc 48 stundām vidējais ar urīnu izvadītais radioaktivitātes daudzums atbilda 85% devas. Vēl 5% devas tika konstatēti žultī.

Uz pamatsavienojuma elimināciju caur nierēm attiecas aptuveni 60-70% sistēmiski pieejamā glikopironija kopējā daudzuma, bet uz klīrensa procesiem, kas nav saistīti ar nierēm, attiecas aptuveni 30-40%. Klīrensu, kas nav saistīts ar nierēm, nodrošina eliminācija kopā ar žulti, tomēr tiek uzskatīts, ka lielāko ar nierēm nesaistītā klīrensa daļu nodrošina metabolisms.

Pēc inhalācijas vidējais glikopironija nieru klīrensa ātrums ir robežās no 17,4 līdz 24,4 l/h. Glikopironija elimināciju caur nierēm veicina aktīva tubulāra sekrēcija. Urīnā līdz 23% no ievadītās devas ir pamatsavienojuma formā.

Glikopironija koncentrācija plazmā samazinās vairākās fāzēs. Pēc inhalācijas vidējais terminālais eliminācijas pusperiods (33 līdz 57 stundas) ir daudz ilgāks nekā pēc intravenozas un perorālas lietošanas (attieciņi 6,2 un 2,8 stundas). Eliminācijas veids liecina par ilgstošu absorbciju no plaušām un/vai glikopironija pāriešanu sistēmiskā aprītē 24 stundas un vēl vēlāk pēc inhalācijas.

#### Linearitāte/nelinearitāte

##### Indakaterols

120 mikrogramu līdz 480 mikrogramu lielu devu diapazonā indakaterola iedarbības intensitāte palielinājās proporcionāli ievadītās devas palielināšanai.

##### Glikopironijs

HOPS pacientiem, gan sistēmiskā iedarbība, gan kopējā glikopironija ekskrecija ar urīnu farmakokinētiskajā līdzsvara koncentrācijā palielinās proporcionāli (ievadītajai) devai robežās no 44 līdz 176 mikrogramiem.

#### Īpašas populācijas

##### Ulnar Breezhaler

Populācijas farmakokinētikas analīzes dati par pacientiem, kam ir HOPS, liecina, ka pēc Ulnar Breezhaler inhalācijas vecumam, dzimumam un mazai ķermeņa masai nav nozīmīgas ietekmes uz indakaterola un glikopironija sistēmiskās iedarbības intensitāti. Kā neatkarīgais mainīgais parametrs ir identificēts kalsnums (ķermeņa masas un auguma garuma funkcija). Ir novērota negatīva korelācija starp sistēmiskās iedarbības intensitāti un nelielu ķermeņa masu vai ķermeņa masu. Tomēr nav ieteicams pielāgot devu atkarībā no pārmaiņu intensitātes vai paredzama kalsnuma.

Smēķēšanas ieradumiem un sākotnējam FEV<sub>1</sub> nav raksturīga manāma ietekme uz indakaterola glikopironija sistēmiskās iedarbības intensitāti pēc Ulnar Breezhaler inhalācijas.

##### Indakaterols

Populācijas farmakokinētikas analīzē tika konstatēts, ka indakaterola farmakokinētiku būtisku neietekmē vecums (pieaugušie līdz 88 gadu vecumam), dzimums, ķermeņa masa (32-168 kg) vai rase. Tās neliecināja ne par kādām atšķirībām starp etniskajām apakšgrupām šajā populācijā.

##### Glikopironijs

Analizējot farmakokinētiku HOPS slimnieku populācijā, ir konstatēts, ka faktori, kas veicina sistēmiskās iedarbības intensitātes atšķirības dažādu pacientu organismā, ir ķermeņa masa un vecums. Glikopironiju ieteicamajās devās var droši lietot visās vecuma un ķermeņa masas grupās.



Dzimumam, tam, vai pacients smēķē, kā arī  $FEV_1$  pirms ārstēšanas sākuma nav redzamas ietekmes uz sistēmisko iedarbību.

#### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

##### Ulunar Breezhaler:

Pamatojoties uz Ulunar Breezhaler atsevišķo sastāvdaļu farmakokinētiskajām īpašībām, ieteicamās zāļu devas ir atļauts lietot pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

##### Indakaterols:

Pacientiem ar viegli līdz mēreni pavājinātu aknu darbību netika konstatētas būtiskas indakaterola  $C_{max}$  vai AUC izmaiņas, un tāpat indivīdiem ar viegli līdz mēreni pavājinātu aknu darbību un veselajiem kontroles grupas dalībniekiem netika novērotas atšķirības attiecībā uz zāļu spēju saistīties ar olbaltumvielām. Nav veikti pētījumi ar indivīdiem, kam ir izteikti pavājināta aknu darbība.

##### Glikopironijs:

Klīniskie pētījumi ar pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi, nav veikti. Glikopironija ekskrēcija no sistēmiskās asinsrites galvenokārt notiek caur nierēm. Netiek uzskatīts, ka aknās notiekošo glikopironija metabolisma procesu traucējumi izraisa klīniski nozīmīgu sistēmiskās iedarbības palielināšanos.

#### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

##### Ulunar Breezhaler:

Pamatojoties uz Ulunar Breezhaler atsevišķo sastāvdaļu farmakokinētiskajām īpašībām, ieteicamās zāļu devas ir atļauts lietot pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā, kad nepieciešama dialīze, Ulunar Breezhaler jālieto tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku.

##### Indakaterols:

Tā kā izdalīšanās ar urīnu veido tikai nelielu daļu no kopējās indakaterola daudzuma izvades no organisma, pētījums ar indivīdiem, kam ir pavājināta nieru darbība, nav veikts.

##### Glikopironijs:

Nieru darbības traucējumi ietekmē glikopironija bromīda sistēmisko iedarbību. Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem/smagiem nieru darbības traucējumiem un nieru slimību terminālā stadijā ir novērots vidējās kopējās sistēmiskās iedarbības ( $AUC_{last}$ ) pieaugums par attiecīgi līdz 1,4 un 2,2 reizēm. Pacientiem, kuriem ir HOPS un viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums jeb  $aGF\ddot{A} \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), atļauts lietot glikopironija bromīdu ieteiktās devas.

#### Etniskā piederība

##### Ulunar Breezhaler:

Abu vielu kopējās sistēmiskās iedarbības intensitāte (AUC) aziātu un eiropiešu rases pacientiem nozīmīgi neatšķiras. Par citām tautībām un rasēm pieejamie farmakokinētikas dati nav pietiekami.

##### Indakaterols:

Dažādās etniskajās apakšgrupās atšķirības nav novērotas. Pieredze par melnādainu pacientu populācijas ārstēšanu ir ierobežota.

##### Glikopironijs:

Nav novērotas nozīmīgas kopējās sistēmiskās iedarbības (AUC) atšķirības starp japāņiem un baltās rases indivīdiem. Par citām tautībām un rasēm pieejamie farmakokinētikas dati nav pietiekami.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

#### Ulunar Breezhaler

Neklīniskajos pētījumos *in vitro* un *in vivo* tika vērtēts farmakoloģiskais drošums un pētīta atkārtoti inhalētu devu toksicitāte žurkām un suņiem, kā arī inhalēto zāļu ietekme uz žurku embriju un augļa attīstību.

Pēc visu Ulunar Breezhaler un tā atsevišķo sastāvdaļu devu ievadīšanas suņiem tika novērota sirdsdarbības ātruma palielināšanās. Salīdzinājumā ar pārmaiņām, kas tika novērotas pēc katras atsevišķās zāļu sastāvdaļas ievadīšanas, pēc Ulunar Breezhaler lietošanas sirdsdarbības ātruma palielināšanās bija izteiktāka un ilgāka, un tas liecina par papildinošu iedarbību. Turklāt tika novērota intervālu saīsināšanās elektrokardiogrammā, kā arī sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanās. Tikai indakaterola vai Ulunar Breezhaler ievadīšanas izraisīto miokarda bojājumu sastopamība suņiem bija līdzīga. Katras atsevišķās sastāvdaļas sistēmiskās iedarbības intensitātes (AUC) līmenis, kas neizraisa novērojamas nevēlamas blakusparādības (NOAEL) saistībā ar miokarda bojājumiem, bija attiecīgi 64 un 59 reizes augstāks nekā cilvēkam.

Pētījumā par žurku embriju un augļa attīstību nevienā Ulunar Breezhaler devu līmenī netika novērota ietekme uz embriju vai augli. Indakaterola un glikopironija sistēmiskās iedarbības intensitātes (AUC) līmenis, kas neizraisa novērojamas nevēlamas blakusparādības (NOAEL), bija attiecīgi 79 un 126 reizes augstāks nekā cilvēkam.

#### Indakaterols

Suņiem ietekme uz sirds un asinsvadu sistēmu, kas saistīta ar indakaterola beta<sub>2</sub> agonista īpašībām, ietvēra tahikardiju, aritmiju un miokarda bojājumus. Grauzējiem novēroja vieglu deguna dobuma un balsenes kairinājumu. Visas šīs atrades novēroja pie iedarbības, kas pietiekamā apjomā pārsniedza cilvēkiem paredzamo iedarbību.

Lai gan pētījumā ar žurkām indakaterols neietekmēja vispārējo reproduktīvo funkciju vai auglību, peri- un post-attīstības pētījumā ar žurkām, lietojot devu kas 14 reizes bija augstāka nekā cilvēkiem, kuri ārstēti ar Onbrez Breezhaler, F<sub>1</sub> paaudzes pēcnācējiem novēroja grūtniecības gadījumu skaita samazināšanos. Indakaterols un tā metabolīti ātri izdalījās pienā žurkām laktācijas laikā. Indakaterols nebija embriotoksisks vai teratogēns žurkām vai trušiem.

Genotoksicitātes pētījumos netika atklāts nekāds mutagēnas vai klastogēnas iedarbības potenciāls. Kancerogenitāti novērtēja divu gadu pētījumā ar žurkām un sešu mēnešu pētījumā ar transgēnām pelēm. Palielināts labdabīgas olnīcu leiomiomas un olnīcu gludās muskulatūras perēkļveida hiperplāzijas biežums žurkām atbilst līdzīgām atradēm, par ko ziņots saistībā ar citiem beta<sub>2</sub> adrenoreceptoru agonistiem. Pētījumos ar pelēm netika konstatēta kancerogēna darbība. Sistēmiskā iedarbība (AUC) žurkām un pelēm, pie kuras nenovēroja nevēlamu iedarbību, šajos pētījumos bija attiecīgi vismaz 7 un 49 reizes augstāka nekā cilvēkiem, kas ārstēti ar indakaterolu vienu reizi dienā, lietojot maksimāli ieteicamo terapeitisko devu.

#### Glikopironijs

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Blakusparādības, kas saistītas ar glikopironija bromīda kā muskarīna receptoru antagonista īpašībām, ir viegla vai mērena sirdsdarbības ātruma palielināšanās suņiem, acs lēcas apduļķošanās žurkām, kā arī atgriezeniskas izmaiņas žurku un suņu organismā, ko izraisa samazināta dziedzeru sekrēcija. Žurkām ir novērots viegls elpceļu kairinājums vai adaptīvās elpceļu izmaiņas. Visas šīs parādības attīstījās, kad iedarbība bija ievērojami lielāka par to, kas paredzama cilvēka organismā.

Pēc ievadīšanas inhalācijas veidā glikopironijs žurkām vai trušiem nebija teratogēns. Netika novērota ietekme uz žurku fertilitāti, kā arī pre- vai postnatālo attīstību. Glikopironija bromīds un tā metabolīti maznozīmīgi šķērso grūsnu peļu, trušu un suņu placentāro barjeru. Glikopironija bromīds un tā metabolīti laktācijas periodā izdalījās žurku pienā, kur to koncentrācija bija līdz 10 reizēm lielāka nekā mātišu asinīs.

Glikopironija bromīda genotoksicitātes pētījumos netika atklāts nekāds mutagens vai klastogens potenciāls. Kanceroogenitātes pētījumos, kuru laikā zāles tika perorāli ievadītas transgēniskām pelēm un inhalācijas veidā ievadīts žurkām, apstākļos, kad sistēmiskā iedarbība (AUC) peļu un žurku organismā bija attiecīgi 53 un 75 reizes lielāka par to, kas cilvēka organismā novērota pēc maksimālās ieteicamās devas lietošanas vienu reizi dienā, netika iegūti pierādījumi par zāļu kanceroogenitāti.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Kapsulas saturs

Laktozes monohidrāts  
Magnija stearāts

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

Inhalators, kas atrodas katrā iepakojumā, jāiznīcina pēc tam, kad ir izlietotas esošā iepakojuma kapsulas.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Kapsulas vienmēr jāglabā oriģinālajā blisterī, lai pasargātu no mitruma, un tās drīkst izņemt tikai tieši pirms lietošanas.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Inhalatora korpuss un vāciņš izgatavoti no akrilnitrilbutadiēnstirola, pogas izgatavotas no metilmetakrilāta akrilnitrilbutadiēnstirola. Adatas un atsperes ir izgatavotas no nerūsējošā tērauda.

PA/alumīnija/PVH – alumīnija perforēti dozējami vienību blisteri. Katrs blisters satur 6 vai 10 cietās kapsulas.

Atsevišķs iepakojums, kas satur 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 vai 90x1 cietās kapsulas un 1 inhalatoru.

Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 96 (4 iepakojumi pa 24x1) cietās kapsulas un 4 inhalatorus.  
Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 150 (15 iepakojumi pa 10x1) cietās kapsulas un 15 inhalatorus.  
Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 150 (25 iepakojumi pa 6x1) cietās kapsulas un 25 inhalatorus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.


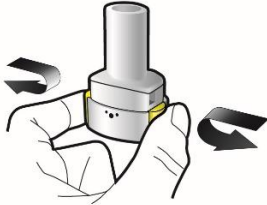
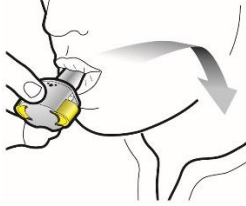

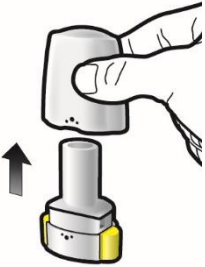
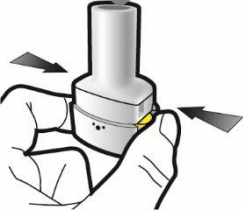


## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

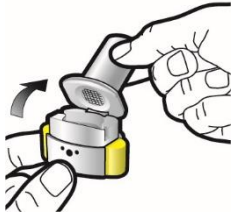
Jālieto inhalators, kas tiek izsniegts kopā ar katru jauno recepti. Inhalators, kas atrodas katrā iepakojumā, jāiznīcina pēc tam, kad ir izlietotas esošā iepakojuma kapsulas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

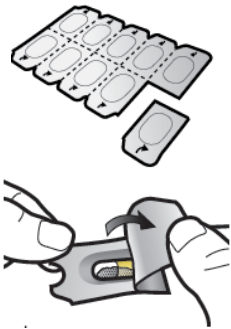
### Lietošanas norādījumi

Lūdzu izlasiet visus **lietošanas norādījumus** pirms Ulunar Breezhaler lietošanas.

			
<b>Ievietojiet</b>	<b>Pārduriet un atlaidiet</b>	<b>Dziļi ieelpojiet</b>	<b>Pārbaudiet, vai kapsula ir tukša</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Pārbaude</b>
			
<b>Solis 1a:</b> <b>Noņemiet vāciņu</b>	<b>Solis 2a:</b> <b>Pārduriet kapsulu vienu reizi</b> Turiet inhalatoru vertikāli. Pārduriet kapsulu, vienlaicīgi un stingri saspiežot kopā abas sānu pogas.	<b>Solis 3a:</b> <b>Veiciet dziļu izelpu</b> <u>Nepūtiēt gaisu inhalatorā.</u>	<b>Pārbaudiet, vai kapsula ir tukša</b> Atveriet inhalatoru, lai redzētu, vai kapsulā nav palicis pulveris.



Solis 1b:  
**Atveriet inhalatoru**

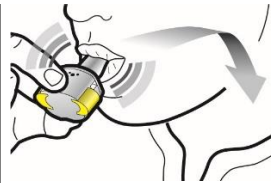


Solis 1c:  
**Izņemiet kapsulu**  
Atdaliet vienu blisteri no plāksnītes.  
Atlobiet aizsargpamatni un izņemiet kapsulu.  
Nespiediet kapsulu cauri folijai. Nenorijiet kapsulu.

Pārdurot kapsulu, Jums jādzird troksnis.  
Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.



Solis 2b:  
**Atlaidiet sānu pogas**



Solis 3b:  
**Dziļi ieelpojiet zāles**  
Turiet inhalatoru, kā parādīts šajā attēlā.  
Ievietojiet iemutni mutē un cieši aptveriet to ar lūpām.  
Nespiediet sānu pogas.

Veiciet strauju un pēc iespējas dziļu ieelpu. Inhalācijas laikā Jūs dzirdēsiet švīkstošu skaņu. Inhalējot Jūs varat sajust zāļu garšu.



Solis 3c:  
**Aizturiet elpu**  
Aizturiet elpu līdz 5 sekundēm.

Ja kapsulā ir palicis pulveris:  
• Aizveriet inhalatoru.  
• Atkārtojiet soļus no 3a līdz 3c .



**Pulveris palicis**



**Tukša kapsula**



**Izņemiet tukšo kapsulu**  
Ievietojiet tukšo kapsulu sadzīves atkritumu tvertnē.

Aizveriet inhalatoru un no jauna uzlieciet vāciņu.



Solis 1d:

**Ievietojiet kapsulu**

Nekādā gadījumā neievietojiet kapsulu tieši iemutnī.



Solis 1e:

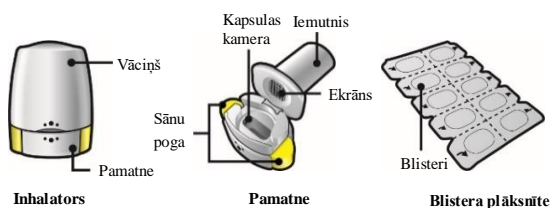
**Aizveriet inhalatoru**

**Svarīga informācija**

- Ulunar Breezhaler kapsulas vienmēr jāuzglabā blisterī, un tās drīkst izņemt tikai tieši pirms lietošanas.
- Nespiediet kapsulu cauri folijai, lai izņemtu to no blistera.
- Nenorijiet kapsulu.
- Nelietojiet Ulunar Breezhaler kapsulas ne ar vienu citu inhalatoru.
- Nelietojiet Ulunar Breezhaler inhalatoru nekādu citu kapsulās iepildītu zāļu lietošanai.
- Nekādā gadījumā neievietojiet kapsulu mutē vai inhalatora iemutnī.
- Nespiediet sānu pogas vairāk kā vienu reizi.
- Nepūtiet gaisu iemutnī.
- Nespiediet sānu pogas, kamēr veicat inhalāciju caur iemutni.
- Neņemiet kapsulas ar mitrām rokām.
- Nekādā gadījumā nemazgājiet inhalatoru ar ūdeni.

Jūsu Ulunar Breezhaler inhalatora iepakojumā ir:

- Viens Ulunar Breezhaler inhalators;
- Viens vai vairāki blisteri, katrs satur 6 vai 10 Ulunar Breezhaler kapsulas, kas paredzētas lietošanai inhalatorā.



## Biežāk uzdotie jautājumi

### Kāpēc inhalators nerada skaņu, kad es inhalēju?

Kapsula var būt iesprūdusi kapsulas kamerā. Ja tā notiek, uzmanīgi atbrīvojiet kapsulu, uzsitot pa inhalatora pamatni. Vēlreiz veiciet zāļu inhalāciju, atkārtojot soļus 3a līdz 3c.

### Ko man darīt, ja kapsulā ir palicis pulveris?

Jūs neesat saņēmis pietiekamu daudzumu Jūsu zāļu. Aizveriet inhalatoru un atkārtojiet soļus no 3a līdz 3c.

### Pēc inhalēšanas es klepoju – vai tas ir svarīgi?

Tā var gadīties. Ja vien kapsula ir tukša, Jūs esat saņēmis pietiekamu daudzumu Jūsu zāļu.

### Es sajutu sīkas kapsulas daļiņas uz mēles – vai tas ir svarīgi?

Tā var gadīties. Tas nav bīstami. Kapsulas sadalīšanās iespēja būs lielāka, ja tā caurdurta vairāk par vienu reizi.

## Inhalatora tīrīšana

Iemutni no iekšpuses un ārpusi notīriet ar tīru, sausu neplūkošu drāniņu, lai notīrītu visas pulvera paliekas. Turiet inhalatoru sausu. Nemazgājiet inhalatoru ar ūdeni.

## Inhalatora likvidēšana pēc lietošanas

Katrs Inhalators jāiznīcina pēc tam, kad ir izlietotas visas kapsulas. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu un inhalatoru likvidēšanu.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/14/917/001-008

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2014. gada 23. aprīlis  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 15. janvāris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI  
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU  
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Vācija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ulunar Breezhaler 85 mikrogrami/43 mikrogrami inhalācijas pulveris cietās kapsulās  
*indacaterolum/glycopyrronium*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra kapsula satur 110 mikrogramus indakaterola un 50 mikrogramus glikopironija. Inhalētā indakaterola un glikopironija daudzums ir attiecīgi 85 mikrogrami (atbilst 110 mikrogramiem indakaterola maleāta) un 43 mikrogrami (atbilst 54 mikrogramiem glikopironija bromīda).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Sastāvā arī: laktoze un magnija stearāts.  
Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Inhalācijas pulveris, cietā kapsula

6 x 1 kapsulas + 1 inhalators

10 x 1 kapsulas + 1 inhalators

12 x 1 kapsulas + 1 inhalators

30 x 1 kapsulas + 1 inhalators

90 x 1 kapsulas + 1 inhalators

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)**

Lietošanai tikai ar inhalatoru, kas atrodams iepakojumā.

Kapsulas aizliegts norīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Inhalācijām.

90 dienu ārstēšanai [90 x 1 kapsulas + tikai 1 inhalators].

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Inhalators, kas atrodas katrā iepakojumā, jāiznīcina pēc tam, kad ir izlietotas esošā iepakojuma kapsulas.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt kapsulas oriģinālajā blisterī, lai pasargātu no mitruma. Izņemt tikai pirms lietošanas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/14/917/001	6 kapsulas + 1 inhalators
EU/1/14/917/007	10 kapsulas + 1 inhalators
EU/1/14/917/002	12 kapsulas + 1 inhalators
EU/1/14/917/003	30 kapsulas + 1 inhalators
EU/1/13/917/004	90 kapsulas + 1 inhalators

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ulunar Breezhaler

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ulunar Breezhaler 85 mikrogrami/43 mikrogrami inhalācijas pulveris cietās kapsulās  
*indacaterolum/glycopyrronium*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra kapsula satur 110 mikrogramus indakaterola un 50 mikrogramus glikopironija. Inhalētā indakaterola un glikopironija daudzums ir attiecīgi 85 mikrogrami (atbilst 110 mikrogramiem indakaterola maleāta) un 43 mikrogrami (atbilst 54 mikrogramiem glikopironija bromīda).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Sastāvā arī: laktoze un magnija stearāts.  
Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Inhalācijas pulveris, cietā kapsula

Vairāku kastīšu iepakojums: 96 (4 iepakojumi pa 24 x 1) kapsulas un 4 inhalatori.  
Vairāku kastīšu iepakojums: 150 (15 iepakojumi pa 10 x 1) kapsulas un 15 inhalatori.  
Vairāku kastīšu iepakojums: 150 (25 iepakojumi pa 6 x 1) kapsulas un 25 inhalatori.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)**

Lietošanai tikai ar inhalatoru, kas atrodams iepakojumā.  
Kapsulas aizliegts norīt.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Inhalācijām.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**



**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Inhalators, kas atrodas katrā iepakojumā, jāiznīcina pēc tam, kad ir izlietotas esošā iepakojuma kapsulas.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt kapsulas oriģinālajā blisterī, lai pasargātu no mitruma. Izņemt tikai pirms lietošanas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/14/917/005

Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 4 iepakojumus (katrā pa 24 kapsulām un 1 inhalatoram).

EU/1/14/917/008

Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 15 iepakojumus (katrā pa 10 kapsulām un 1 inhalatoram).

EU/1/14/917/006

Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 25 iepakojumus (katrā pa 6 kapsulām un 1 inhalatoram).

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ulunar Breezhaler

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ulunar Breezhaler 85 mikrogrami/43 mikrogrami inhalācijas pulveris cietās kapsulās  
*indacaterolum/glycopyrronium*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra kapsula satur 110 mikrogramus indakaterola un 50 mikrogramus glikopironija. Inhalētā indakaterola un glikopironija daudzums ir attiecīgi 85 mikrogrami (atbilst 110 mikrogramiem indakaterola maleāta) un 43 mikrogrami (atbilst 54 mikrogramiem glikopironija bromīda).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Sastāvā arī: laktoze un magnija stearāts.  
Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Inhalācijas pulveris, cietā kapsula

24 x 1 kapsulas + 1 inhalators. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.  
10 x 1 kapsulas + 1 inhalators. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.  
6 x 1 kapsulas + 1 inhalators. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)**

Lietošanai tikai ar inhalatoru, kas atrodams iepakojumā.  
Kapsulas aizliegts norīt.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Inhalācijām.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

## 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Inhalators, kas atrodas katrā iepakojumā, jāiznīcina pēc tam, kad ir izlietotas esošā iepakojuma kapsulas.

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt kapsulas oriģinālajā blisterī, lai pasargātu no mitruma. Izņemt tikai pirms lietošanas.

## 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

## 11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

## 12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/917/005

Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 4 iepakojumus (katrā pa 24 kapsulām un 1 inhalatoram).

EU/1/14/917/008

Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 15 iepakojumus (katrā pa 10 kapsulām un 1 inhalatoram).

EU/1/14/917/006

Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 25 iepakojumus (katrā pa 6 kapsulām un 1 inhalatoram).

## 13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

## 14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

## 15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

## 16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ulunar Breezhaler

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**VIENA IEPAKOJUMA KASTĪTES UN STARPIEPAKOJUMA VAIRĀKU KASTIŠU  
IEPAKOJUMAM IEKŠĒJAIS VĀCIŅŠ**

**1. CITA**

- |          |                                  |
|----------|----------------------------------|
| 1        | Ievietojiet                      |
| 2        | Pārduriet un atlaidiet           |
| 3        | Dziļi ieelpojiet                 |
| Pārbaude | Pārbaudiet, vai kapsula ir tukša |

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ulunar Breezhaler 85 µg/43 µg inhalācijas pulveris  
*indacaterolum/glycopyrronium*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Tikai inhalācijām.

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Ulunar Breezhaler 85 mikrogrami/43 mikrogrami inhalācijas pulveris cietās kapsulās *indacaterolum/glycopyrronium*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Ulunar Breezhaler un kādam nolūkam tās/to lieto
  2. Kas Jums jāzina pirms Ulunar Breezhaler lietošanas
  3. Kā lietot Ulunar Breezhaler
  4. Iespējamās blakusparādības
  5. Kā uzglabāt Ulunar Breezhaler
  6. Iepakojuma saturs un cita informācija
- Ulunar Breezhaler lietošanas instrukcija

#### **1. Kas ir Ulunar Breezhaler un kādam nolūkam tās/to lieto**

##### **Kas ir Ulunar Breezhaler**

Šīs zāles satur divas aktīvās vielas, kas sauktas par indakaterolu un glikopironiju. Tās pieder pie zāļu grupas, kas saukta par bronhu paplašinātājiem.

##### **Kādam nolūkam tiek lietots Ulunar Breezhaler**

Šīs zāles tiek lietotas, lai atvieglotu elpošanu pieaugušiem pacientiem, kuriem ir slimība, kas saukta par hronisku obstruktīvu plaušu slimību jeb HOPS, ar elpošanas nepietiekamību. HOPS gadījumā sasprindzinās muskuļi ap elpceļiem. Tas apgrūtina elpošanu. Šīs zāles novērš plaušu muskulatūras kontrakcijas, ļaujot gaisam vieglāk ieplūst plaušās un to tām izplūst.

Ja vienu reizi dienā lietosiet šīs zāles, tās palīdzēs mazināt HOPS ietekmi uz Jūsu ikdienas dzīvi.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Ulunar Breezhaler lietošanas**

##### **Nelietojiet Ulunar Breezhaler šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret indakaterolu vai glikopironiju vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Ulunar Breezhaler lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums:

- ja Jums ir astma – šīs zāles nedrīkst lietot astmas ārstēšanai;
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi;
- ja Jums ir krampji vai lēkmes;
- ja Jums ir vairogdziedzera funkcijas traucējumi (tireotoksikoze);
- ja Jums ir cukura diabēts;
- ja Jūs lietojat kādas zāles Jūsu plaušu slimības ārstēšanai, kas satur aktīvo vielu, kas ir līdzīga (pieder pie tās pašas zāļu grupas) Ulunar Breezhaler lietotajai (skatīt „Citas zāles un Ulunar Breezhaler”);
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir nopietnas aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir acu slimība, kas saukta par slēgta kakta glaukomu;
- ja Jums ir urinācijas traucējumi.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai ja neesat pārliecināts), **konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms šo zāļu lietošanas.**

## **Ārstējoties ar Ulunar Breezhaler**

- **Pārtrauciet šo zāļu lietošanu un nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību**, ja Jums rodas kaut kas no minētā:
  - ja Jums ir acu sāpes vai diskomforta sajūta acīs, īslaicīga redzes miglošanās, vizuālas oreolas ap gaismu vai krāsaini plankumi redzeslaukā un vienlaicīgs acu apsārtums – minētais var būt akūtas slēgta kakta glaukomas pazīmes;
  - apgrūtināta elpošana vai rīšana, mēles, lūpu vai sejas pietūkums, izsitumi uz ādas, nieze un nātrene (alerģiskas reakcijas pazīmes);
  - tūlīt pēc šo zāļu lietošanas ir spiediena sajūta krūškurvī, klepus, sēkšana vai elpas trūkums – minētais var būt t.s.paradoksālo bronhu spazmu pazīmes.
- **Nekavējoties informējiet ārstu**, ja Jūsu HOPS simptomi, piemēram, elpas trūkums, sēcoša elpošana, klepus neuzlabojas vai pastiprinās.

Ulunar Breezhaler tiek lietots Jūsu HOPS balstterapijai. Nelietojiet šīs zāles pēkšņa elpas trūkuma vai sēkšanas ārstēšanai.

## **Bērni un pusaudži**

Nedodiet šīs zāles bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Tas ir tāpēc, ka zāles šajā vecuma grupā nav pētītas.

## **Citas zāles un Ulunar Breezhaler**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Jo īpaši pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat:

- jebkādas zāles, kas varētu būt līdzīgas Ulunar Breezhaler (kas satur līdzīgu aktīvo vielu);
- zāles, ko sauc par beta blokatoriem un kurus varētu lietot augsta asinsspiediena vai citu sirdsdarbības traucējumu gadījumā (piemēram, propranololu) vai acu slimības glaukomas gadījumā (piemēram, timololu);
- zāles, kas samazina kālija daudzumu Jūsu asinīs. Pie tādām zālēm pieder:
  - kortikosteroīdi (piemēram, prednizolons),
  - diurētiskie (urīndzenošie) līdzekļi, ko lieto augsta asinsspiediena gadījumā, piemēram, hidrohlorotiazīds,
  - zāles elpošanas traucējumu ārstēšanai, (piemēram, teofilīns).

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Nav datu par šo zāļu lietošanu grūtniecēm, turklāt nav zināms, vai šo zāļu aktīvā viela izdalās mātes pienā. Indakaterols, viena no Ulunar Breezhaler aktīvajām vielām, var aizkavēt dzemdības tā iedarbības uz dzemdi dēļ.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jūs nedrīkstat lietot Ulunar Breezhaler, ja vien to nenorāda darīt Jūsu ārsts.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ir maz ticams, ka šīs zāles ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Tomēr šīs zāles var izraisīt reiboni (skatīt 4. punktu). Ja Jums ir reibonis šo zāļu lietošanas laikā, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

### **Ulunar Breezhaler satur laktozi**

Šīs zāles satur laktozi (23,5 mg katrā kapsulā). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

## **3. Kā lietot Ulunar Breezhaler**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Cik daudz Ulunar Breezhaler lietot**

Parastā inhalējamā deva ir vienas kapsulas saturs vienu reizi dienā.

Šīs zāles Jums jāinhalē vienu reizi dienā, jo zāļu iedarbība ilgst 24 stundas. Nelietojiet vairāk nekā ieteicis Jūsu ārsts.

### **Gados vecāki cilvēki (75 gadus veci un vecāki)**

Ja esat 75 gadus vecs vai vecāks, Jūs varat lietot tās pašas šo zāļu devas, ko lieto citi pieaugušie.

### **Kad inhalēt Ulunar Breezhaler**

Šīs zāles katru dienu jālieto vienā un tajā pašā laikā. Arī tas Jums palīdzēs atcerēties lietot šīs zāles. Ulunar Breezhaler varat inhalēt jebkurā laikā pirms vai pēc ēšanas/dzeršanas.

### **Kā inhalēt Ulunar Breezhaler**

- Ulunar Breezhaler ir paredzēts lietošanai inhalācijas veidā.
- Šajā iepakojumā Jūs atradīsiet inhalatoru un kapsulas (blisteros), kurās ir zāles - pulveris inhalācijām. Kapsulas drīkst lietot tikai ar šim iepakojumam pievienoto inhalatoru (Ulunar Breezhaler inhalatoru). Kapsulām jāpaliek blisterī, līdz Jums tās jālieto.
- Atlobiet aizsargpamatni no blistera lai to atvērtu – nespiediet kapsulu cauri folijai.
- Sākot jaunu iepakojumu, lietojiet jauno Ulunar Breezhaler inhalatoru, kas ir pievienots attiecīgajam iepakojumam.
- Inhalators, kas atrodas katrā iepakojumā, jāiznīcina pēc tam, kad ir izlietotas esošā iepakojuma kapsulas.
- Kapsulas aizliegts norīt.
- Lai uzzinātu vairāk informācijas par to, kā lietot inhalatoru, lūdzu, izlasiet norādījumus šīs lietošanas instrukcijas beigās.

### **Ja esat lietojis Ulunar Breezhaler vairāk nekā noteikts**

Ja esat inhalējis pārāk daudz šo zāļu vai ja kāds cits nejauši lietojis Jūsu kapsulas, Jums par to nekavējoties jāpastāsta ārstam vai jādodas uz tuvāko pirmās palīdzības dienestu. Parādiet Ulunar Breezhaler iepakojumu. Var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Jūs varat ievērot, ka Jūsu sirds darbība ir ātrāka kā parasti, vai arī Jums var būt galvassāpes, miegainība, slikta dūša vai vemšana, vai arī var būt redzes traucējumi, aizcietējums vai apgrūtināta urinēšana.

### **Ja esat aizmirsis lietot Ulunar Breezhaler**

Ja esat aizmirsis inhalēt devu parastajā dienas laikā, izdariet to pēc iespējas drīzāk tajā pašā dienā. Pēc tam nākamajā dienā parastajā laikā inhalējiet nākamo devu. Neinhalējiet vairāk nekā vienu devu vienā un tajā pašā dienā.

### **Cik ilgi Jums jāturpina ārstēties ar Ulunar Breezhaler**

- Turpiniet lietot Ulunar Breezhaler tik ilgi, cik to noteicis Jūsu ārsts.
- HOPS ir ilgstoša slimība, un Jums Ulunar Breezhaler jālieto **katru dienu**, nevis tikai tad, kad Jums ir elpošanas traucējumi vai citi HOPS simptomi.

Ja Jums ir jautājumi par to, cik ilgi jāturpina ārstēties ar šīm zālēm, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Dažas blakusparādības var būt nopietnas:**

#### **Bieži (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 10 cilvēkiem)**

- apgrūtināta elpošana vai rīšana, mēles, lūpu vai sejas tūska, nātrene vai ādas izsitumi (tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes);
- noguruma vai izteikta slāpju sajūta, pastiprināta ēstgriba bez ķermeņa masas palielināšanās un lielāks izvadītā urīna daudzums nekā parasti – šīs pazīmes var liecināt par augstu cukura līmeni asinīs (hiperglikēmija).

#### **Retāk (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 100 cilvēkiem)**

- plēsošas sāpes krūškurvī ar pastiprinātu svīšanu – tās var norādīt uz nopietniem sirds darbības traucējumiem (išēmiska sirds slimība);
- galvenokārt mēles, lūpu, sejas vai rīkles pietūkums (iespējamās angioedēmas pazīmes);
- apgrūtināta elpošana ar sēkšanu vai klepu;
- acu sāpes vai diskomforts, īslaicīga redzes miglošanās, redzes halo vai krāsaini plankumi redzes laukā kopā ar acu apsarkumu (tās var būt glaukomas pazīmes);
- neregulāra sirds darbība.

Ja Jums ir kāda no šīm nopietnajām blakusparādībām, **nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.**

## Citas iespējamās blakusparādības:

### Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā vienam no katriem 10 cilvēkiem)

- aizlikts deguns, šķavas, klepus un galvassāpes kopā ar drudzi vai bez tā (tās var būt augšējo elpceļu infekcijas pazīmes).

### Bieži

- kakla iekaisums kopā ar iesnām (tās var būt nazofaringīta pazīmes);
- sāpīga un bieža urinēšana (tā var būt urīnceļu iekaisuma jeb cistīta pazīme);
- spiediena sajūta vai sāpes vaigos un pierē (tās var būt sinusu iekaisuma jeb sinusīta pazīmes);
- iesnas vai aizlikts deguns;
- reibonis;
- galvassāpes;
- klepus;
- kakla iekaisums;
- kuņģa darbības traucējumi, gremošanas traucējumi;
- zobu kariess;
- apgrūtināta un sāpīga urinēšana (urīnpūšļa aizsprostojuma vai urīna aiztures pazīme);
- drudzis;
- sāpes krūšu kurvī.

### Retāk

- miega traucējumi;
- ātra sirdsdarbība;
- sirdsklauves (sirdsdarbības traucējumu pazīme);
- izmainīta balss (aizsmakums);
- deguna asiņošana;
- caureja vai sāpes kuņģī;
- mutes sausums;
- nieze vai izsitumi;
- muskuļu, saišu, cīpslu, locītavu un kaulu sāpes;
- muskuļu spazmas;
- muskuļu sāpes vai stīvums;
- sāpes rokās vai kājās;
- plaukstu, potīšu un pēdu tūska;
- noguruma sajūta.

### Reti (var rasties ne vairāk kā vienam no katriem 1000 cilvēkiem)

- tirpšana vai nejutīgums.

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Ulunar Breezhaler

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt kapsulas oriģinālajā blisterī, lai pasargātu no mitruma. Izņemt tikai pirms lietošanas.

Inhalators, kas atrodas katrā iepakojumā, jāiznīcina pēc tam, kad ir izlietotas esošā iepakojuma kapsulas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts vai ja uz tā ir atvēršanas pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Ulunar Breezhaler satur

- Aktīvās vielas ir indakaterols (maleāta sāls veidā) un glikopironija bromīds. Katra kapsula satur 143 mikrogramus indakaterola maleāta, kas atbilst 110 mikrogramiem indakaterola, un 63 mikrogramus glikopironija bromīda, kas atbilst 50 mikrogramiem glikopironija. Ievadītā deva (deva, kas atstāj inhalatora iemutni) atbilst 85 mikrogramiem indakaterola (atbilst 110 mikrogramiem indakaterola maleāta) un 43 mikrogramiem glikopironija (atbilst 54 mikrogramiem glikopironija bromīda).
- Citas inhalācijas pulvera sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts un magnija stearāts (skatīt 2. punktu “Ulunar Breezhaler satur laktozi”).

### Ulunar Breezhaler ārējais izskats un iepakojums

Kapsulas ir caurspīdīgas un dzeltenas un satur baltu vai gandrīz baltu pulveri. Tām uz korpusa zem divām zilām joslām ar zilu krāsu iespiests produkta kods „IGP110.50” un uz vāciņa ar melnu krāsu iespiests uzņēmuma logotips (ℓ).

Šajā iepakojumā ir ierīce, kas tiek saukta par inhalatoru, un blisteros iepakotas kapsulas. Katrs blisters satur 6 vai 10 cietās kapsulas.

Pieejami šāda lieluma iepakojumi:

Atsevišķs iepakojums, kas satur 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 vai 90x1 cietās kapsulas un 1 inhalatoru.

Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 96 (4 iepakojumi pa 24x1) cietās kapsulas un 4 inhalatorus.

Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 150 (15 iepakojumi pa 10x1) cietās kapsulas un 15 inhalatorus.

Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 150 (25 iepakojumi pa 6x1) cietās kapsulas un 25 inhalatorus.

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valsts tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Vācija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

**Belgiē/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

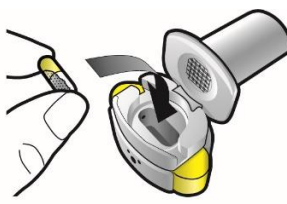
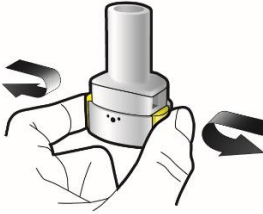
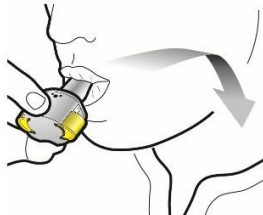
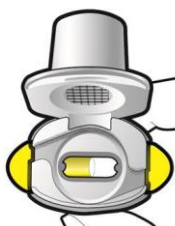
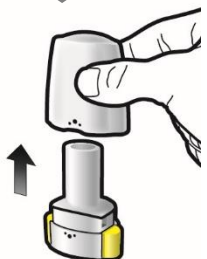
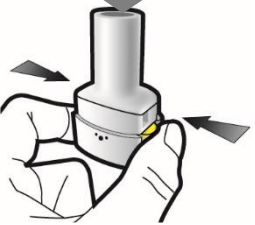


**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.



Lūdzu izlasiet visus **lietošanas norādījumus** pirms Ulunar Breezhaler lietošanas.

			
<p><b>Ievietojiet</b></p>	<p><b>Pārduriet un atlaidiet</b></p>	<p><b>Dziļi ieelpojiet</b></p>	<p><b>Pārbaudiet, vai kapsula ir tukša</b></p>
<p><b>1</b></p>	<p><b>2</b></p>	<p><b>3</b></p>	<p><b>Pārbaude</b></p>
			
<p><b>Solis 1a:</b> <b>Noņemiet vāciņu</b></p>	<p><b>Solis 2a:</b> <b>Pārduriet kapsulu vienu reizi</b></p>	<p><b>Solis 3a:</b> <b>Veiciet dziļu izelpu</b></p>	<p><b>Pārbaudiet, vai kapsula ir tukša</b></p>
<p>Turiet inhalatoru vertikāli.</p>	<p>Turiet inhalatoru vertikāli.</p>	<p><u>Nepūtiet gaisu inhalatorā.</u></p>	<p>Atveriet inhalatoru, lai redzētu, vai kapsulā nav palicis pulveris.</p>
<p>Pārduriet kapsulu, vienlaicīgi un stingri saspiežot kopā abas sānu pogas.</p>	<p>Pārdurot kapsulu, Jums jādzird troksnis.</p>	<p><u>Ja kapsulā ir palicis pulveris:</u></p>	<p>Ja kapsulā ir palicis pulveris:</p>
<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p>• Aizveriet inhalatoru.</p>	<p>• Atkārtojiet soļus no 3a līdz 3c.</p>
<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p>• <b>Pulveris palicis</b></p>	<p>• <b>Tukša</b></p>
<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p>• <b>Pulveris palicis</b></p>	<p>• <b>Tukša</b></p>
<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p>• <b>Pulveris palicis</b></p>	<p>• <b>Tukša</b></p>
<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p>• <b>Pulveris palicis</b></p>	<p>• <b>Tukša</b></p>
<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p>• <b>Pulveris palicis</b></p>	<p>• <b>Tukša</b></p>
<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p>• <b>Pulveris palicis</b></p>	<p>• <b>Tukša</b></p>
<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p>• <b>Pulveris palicis</b></p>	<p>• <b>Tukša</b></p>
<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p>• <b>Pulveris palicis</b></p>	<p>• <b>Tukša</b></p>
<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p>• <b>Pulveris palicis</b></p>	<p>• <b>Tukša</b></p>
<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p>• <b>Pulveris palicis</b></p>	<p>• <b>Tukša</b></p>
<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p><u>Pārduriet kapsulu tikai vienu reizi.</u></p>	<p>• <b>Pulveris palicis</b></p>	<p>• <b>Tukša</b></p>



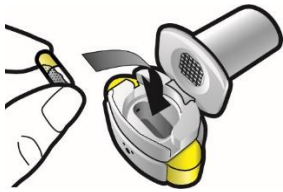
Solis 1c:

**Izņemiet kapsulu**

Atdaliet vienu blisteri no plāksnītes.

Atlobiet aizsargpamatni un izņemiet kapsulu.

Nespiediet kapsulu cauri folijai. Nenorijiet kapsulu.



Solis 1d:

**Ievietojiet kapsulu**

Nekādā gadījumā neievietojiet kapsulu tieši iemutnī.



Solis 1e:

**Aizveriet inhalatoru**

Veiciet strauju un pēc iespējas dziļu ieelpu. Inhalācijas laikā Jūs dzirdēsiet švīkstošu skaņu. Inhalējot Jūs varat sajukt zāļu garšu.



Solis 3c:

**Aizturiet elpu**

Aizturiet elpu līdz 5 sekundēm.



**Izņemiet tukšo kapsulu**

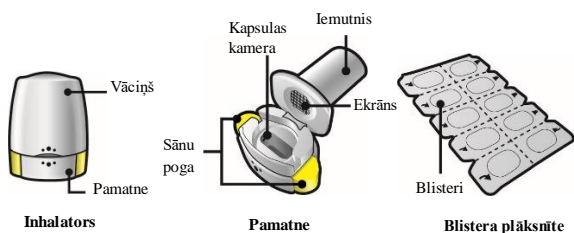
Ievietojiet tukšo kapsulu sadzīves atkritumu tvertnē. Aizveriet inhalatoru un no jauna uzlieciet vāciņu.

**Svarīga informācija**

- Ulunar Breezhaler kapsulas vienmēr jāuzglabā blisterī, un tās drīkst izņemt tikai tieši pirms lietošanas.
- Nespiediet kapsulu cauri folijai, lai izņemtu to no blistera.
- Nenorijiet kapsulu.
- Nelietojiet Ulunar Breezhaler kapsulas ne ar vienu citu inhalatoru.
- Nelietojiet Ulunar Breezhaler inhalatoru nekādu citu kapsulās iepildītu zāļu lietošanai.
- Nekādā gadījumā neievietojiet kapsulu mutē vai inhalatora iemutnī.
- Nespiediet sānu pogas vairāk kā vienu reizi.
- Nepūtiet gaisu iemutnī.
- Nespiediet sānu pogas, kamēr veicat inhalāciju caur iemutni.
- Neņemiet kapsulas ar mitrām rokām.
- Nekādā gadījumā nemazgājiet inhalatoru ar ūdeni.

Jūsu Ulunar Breezhaler inhalatora iepakojumā ir:

- Viens Ulunar Breezhaler inhalators;
- Viens vai vairāki blisteri, katrs satur 6 vai 10 Ulunar Breezhaler kapsulas, kas paredzētas lietošanai inhalatorā.



## Biežāk uzdotie jautājumi

### Kāpēc inhalators nerada skaņu, kad es inhalēju?

Kapsula var būt iesprūdusi kapsulas kamerā. Ja tā notiek, uzmanīgi atbrīvojiet kapsulu, uzsitot pa inhalatora pamatni. Vēlreiz veiciet zāļu inhalāciju, atkārtojot soļus 3a līdz 3c.

### Ko man darīt, ja kapsulā ir palicis pulveris?

Jūs neesat saņēmis pietiekamu daudzumu Jūsu zāļu. Aizveriet inhalatoru un atkārtojiet soļus no 3a līdz 3c.

**Pēc inhalēšanas es klepoju – vai tas ir svarīgi?** Tā var gadīties. Ja vien kapsula ir tukša, Jūs esat saņēmis pietiekamu daudzumu Jūsu zāļu.

### Es sajutu sīkas kapsulas daļiņas uz mēles – vai tas ir svarīgi?

Tā var gadīties. Tas nav bīstami. Kapsulas sadalīšanās iespēja būs lielāka, ja tā caurdurta vairāk par vienu reizi.

## Inhalatora tīrīšana

Iemutni no iekšpuses un ārpusi notīriet ar tīru, sausu neplūkošu drāniņu, lai notīrītu visas pulvera paliekas. Turiet inhalatoru sausu. Nemazgājiet inhalatoru ar ūdeni.

## Inhalatora likvidēšana pēc lietošanas

Katrs Inhalators jāiznīcina pēc tam, kad ir izlietotas visas kapsulas. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu un inhalatoru likvidēšanu.