

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Ulunar Breezhaler 85 mikrogramov/43 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 143 mikrogramov indakaterolijevega maleata, kar ustreza 110 mikrogramom indakaterola, in 63 mikrogramov glikopironijevega bromida, kar ustreza 50 mikrogramom glikopironija.

En odmerek, ki pride skozi ustnik inhalatorja, vsebuje 110 mikrogramov indakaterolijevega maleata, kar ustreza 85 mikrogramom indakaterola, in 54 mikrogramov glikopironijevega bromida, kar ustreza 43 mikrogramom glikopironija.


### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 23,5 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje, trda kapsula (prašek za inhaliranje)

Kapsule z rumenim prozornim pokrovčkom in brezbarvnim prozornim telesom. Kapsule vsebujejo bel do skoraj bel prašek in imajo na telesu kapsule pod dvema modrima črtama modro tiskano oznako "IGP110.50", na pokrovčku pa črno tiskan zaščitni znak družbe ().

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ulunar Breezhaler je indicirano kot vzdrževalno bronhodilatatorno zdravljenje za lajšanje simptomov pri odraslih bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je inhalacija vsebine ene kapsule enkrat na dan z uporabo inhalatorja Ulunar Breezhaler.

Zdravilo Ulunar Breezhaler je priporočeno uporabiti vsak dan ob istem času. V primeru izpuščenega odmerka je treba zdravilo vzeti čimprej še isti dan. Bolnikom je treba naročiti, naj ne vzamejo več kot enega odmerka v istem dnevu.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Populacija starejših

Starejši bolniki (stari 75 let ali več) lahko uporabljajo zdravilo Ulunar Breezhaler v priporočenem odmerku.

### Okvara ledvic

Bolniki z blago do zmerno okvaro ledvic lahko uporabljajo zdravilo Ulunar Breezhaler v priporočenem odmerku. Bolniki s hudo okvaro ledvic in bolniki, ki imajo končno ledvično odpoved in potrebujejo dializno zdravljenje, ga smejo uporabljati samo v primeru, da pričakovana korist presega potencialno tveganje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### Okvara jeter

Bolniki z blago in zmerno okvaro jeter lahko uporabljajo zdravilo Ulunar Breezhaler v priporočenem odmerku. O uporabi zdravila Ulunar Breezhaler pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni na voljo nobenih podatkov, zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

### Pediatrična populacija

Zdravilo Ulunar Breezhaler ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji (v starosti pod 18 let) za indikacijo KOPB. Varnost in učinkovitost zdravila Ulunar Breezhaler pri otrocih nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Samo za inhaliranje. Kapsul se ne sme pogoltniti.

Kapsule so namenjene samo uporabi z inhalatorjem Ulunar Breezhaler (glejte poglavje 6.6). Vedno je treba uporabiti inhalator, ki je priložen novemu pakiranju zdravila.

Bolnike je treba poučiti, kako naj si pravilno aplicirajo zdravilo. Bolnike, pri katerih ne pride do izboljšanja dihanja, je treba vprašati, ali zdravilo morda pogoltnejo namesto da bi ga inhalirali.

Za navodila glede rokovanja z zdravilom pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravila Ulunar Breezhaler se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo dolgodelujoče agoniste beta adrenergičnih receptorjev ali dolgodelujoče antagonist muskarinskih receptorjev, torej z zdravili iz obeh skupin, v kateri sodita učinkovini zdravila Ulunar Breezhaler (glejte poglavje 4.5).

### Astma

Zdravila Ulunar Breezhaler se ne sme uporabljati za zdravljenje astme, saj o uporabi pri tej indikaciji ni na voljo nobenih podatkov.

Dolgodelujoči agonisti beta-2 adrenergičnih receptorjev lahko pri uporabi za zdravljenje astme povečajo tveganje za resne neželene dogodke, ki so povezani z astmo, med drugim za smrt zaradi astme.

### Zdravilo ni namenjeno akutni uporabi

Zdravilo Ulunar Breezhaler ni indicirano za zdravljenje akutnih epizod bronhospazma.

## Preobčutljivost

Poročali so o primerih takojšnje preobčutljivostne reakcije po odmerjanju indakaterola oziroma glikopironija, ki sta učinkovini zdravila Ulunar Breezhaler. Če pride do znakov, ki kažejo na alergijsko reakcijo, zlasti če pride do angioedema (oteženega dihanja ali požiranja, otekanja jezika, ustnic in obraza), urtikarije ali izpuščaja, je treba zdravljenje takoj ukiniti in ga nadomestiti z drugim zdravljenjem.

## Paradokсни bronhospazem

Odmerjanje zdravila Ulunar Breezhaler lahko povzroči paradokсни bronhospazem, ki je lahko življenjsko nevaren. Če pride do paradoksnega bronhospazma, je treba zdravljenje takoj ukiniti in ga nadomestiti z drugim zdravljenjem.

## Antiholinergično delovanje v povezavi z glikopironijem

### Glavkom zaprtega zakotja

O uporabi pri bolnikih z glavkomom zaprtega zakotja ni na voljo nobenih podatkov, zato je pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi akutnega glavkoma zaprtega zakotja in jim naročiti, naj v primeru pojava teh simptomov ali znakov prenehajo uporabljati zdravilo Ulunar Breezhaler.

### Zastoj urina

O uporabi pri bolnikih z zastojem urina ni na voljo nobenih podatkov, zato je pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler pri teh bolnikih potrebna previdnost.

## Bolniki s hudo okvaro ledvic

Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic so opažali zmerno povečanje povprečne celotne sistemske izpostavljenosti glikopironiju ( $AUC_{last}$ ) za največ 1,4-krat, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in končno ledvično odpovedjo pa za največ 2,2-krat. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije manj kot 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), med katere sodijo tudi tisti s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo dializno zdravljenje, se sme zdravilo Ulunar Breezhaler uporabljati samo v primeru, da pričakovana korist presega potencialno tveganje (glejte poglavje 5.2). Te bolnike je treba skrbno opazovati glede morebitnih neželenih učinkov.

## Kardiovaskularni učinki

Pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi (s koronarno boleznijo, po akutnem miokardnem infarktu, z aritmijami, s hipertenzijo) je potrebna previdnost.

Agonisti beta-2 adrenergičnih receptorjev lahko klinično pomembno vplivajo na kardiovaskularni sistem, kar se kaže kot povečan srčni utrip, zvišan krvni tlak in/ali pojav drugih simptomov. Če pride do takega vpliva pri uporabi tega zdravila, je včasih treba zdravljenje prekiniti. Poleg tega so za agoniste beta-2 adrenergičnih receptorjev poročali, da povzročajo elektrokardiografske (EKG) spremembe, na primer zmanjševanje vala T, podaljšanje intervala QT in depresijo segmenta ST, vendar klinični pomen teh opažanj ni znan. Iz navedenih razlogov je pri uporabi dolgodelujočih agonistov beta-2 adrenergičnih receptorjev (*long-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists* – LABA) oziroma kombiniranih zdravil, ki vsebujejo katerega od dolgodelujočih agonistov beta-2 adrenergičnih receptorjev (kot je zdravilo Ulunar Breezhaler), pri bolnikih z ugotovljenim ali domnevnim podaljšanjem intervala QT in pri tistih, ki prejemajo zdravila z vplivom na interval QT, potrebna previdnost.

Bolniki z nestabilno ishemično boleznijo srca, s popuščanjem levega prekata, z anamnezo miokardnega infarkta, z aritmijo (z izjemo tistih s kronično stabilno atrijsko fibrilacijo), z anamnezo sindroma dolgega intervala QT ali s podaljšanim intervalom QTc (s trajanjem intervala po metodi s korekcijo Fridericia >450 ms) niso bili vključeni v klinične študije, zato pri teh skupinah bolnikov z uporabo zdravila ni nobenih izkušenj. Pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler pri teh skupinah bolnikov je potrebna previdnost.

#### Hipokaliemija

Agonisti beta-2 adrenergičnih receptorjev lahko pri nekaterih bolnikih povzročijo pomembno hipokaliemijo, zaradi katere lahko pride do neželenih kardiovaskularnih učinkov. Znižana koncentracija kalija v serumu je običajno le prehodna in zaradi nje ni treba nadomeščati kalija. Pri bolnikih s hudo KOPB lahko hipoksija in sočasna zdravila še poslabšajo hipokaliemijo, kar lahko poveča možnost za razvoj aritmij (glejte poglavje 4.5).

V kliničnih študijah pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler v priporočenem terapevtskem odmerku niso opažali klinično pomembnih učinkov hipokaliemije (glejte poglavje 5.1).

#### Hiperglikemija

Inhaliranje visokih odmerkov agonistov beta-2 adrenergičnih receptorjev lahko povzroči zvišanje koncentracije glukoze v plazmi. Pri sladkornih bolnikih je treba po začetku zdravljenja z zdravilom Ulunar Breezhaler še bolj natančno spremljati koncentracije glukoze v plazmi.

V dolgoročnih kliničnih študijah so klinično opazne spremembe v koncentraciji glukoze v krvi pogosteje opažali pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Ulunar Breezhaler v priporočenem odmerku, (4,9 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo (2,7 %). Uporabe zdravila Ulunar Breezhaler niso proučevali pri bolnikih, ki niso imeli dobro urejene sladkorne bolezni, zato sta pri uporabi zdravila pri takšnih bolnikih priporočena previdnost in ustrezno spremljanje.

#### Splošne težave

Pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler je potrebna previdnost pri bolnikih s konvulzivnimi motnjami ali s hipertirodizmom in pri bolnikih, ki so neobičajno odzivni na agoniste beta-2 adrenergičnih receptorjev.

#### Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Sočasna uporaba peroralno inhaliranih indakaterola in glikopironija v stanju dinamičnega ravnovesja obeh učinkovin ni vplivala na farmakokinetične lastnosti niti prve niti druge od obeh učinkovin.

Specifičnih študij medsebojnega delovanja z zdravilom Ulunar Breezhaler niso izvedli. Podatki o možnih interakcijah temeljijo na možnih interakcijah vsake posamezne od obeh učinkovin zdravila.

#### Sočasna uporaba ni priporočljiva

##### Antagonisti beta adrenergičnih receptorjev

Antagonisti beta adrenergičnih receptorjev lahko oslabijo ali zavrejo učinke agonistov beta-2 adrenergičnih receptorjev, zato se zdravila Ulunar Breezhaler ne sme uporabljati skupaj z antagonisti beta adrenergičnih receptorjev (kar pomeni tudi s kapljicami za oči), razen če za sočasno uporabo obstajajo nujni razlogi. Kadar je potrebno, je treba izbrati kardioselektivne antagoniste beta adrenergičnih receptorjev, vendar jih je treba uporabljati previdno.

#### Antiholinergična zdravila

Sočasne uporabe zdravila Ulunar Breezhaler z drugimi zdravili, ki vsebujejo antiholinergične učinkovine, niso proučevali in zato ni priporočena (glejte poglavje 4.4).

#### Simpatikomimetiki

Sočasna uporaba drugih simpatikomimetikov (samih ali v sklopu kombinacije zdravil) lahko okrepi neželene učinke indakaterola (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

#### Zdravila, ki lahko povzročijo hipokaliemijo

Sočasno zdravljenje z derivati metilksantina, s steroidi ali z diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem, lahko okrepi možne hipokaliemične učinke agonistov beta-2 adrenergičnih receptorjev, zato je pri sočasni uporabi potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasni uporabi je treba vzeti v obzir

#### Interakcije na podlagi presnove in prenašalcev

Zaviranje delovanja dveh dejavnikov, ki sta bistveno vpletena v izločanje indakaterola - CYP3A4 in P-glikoproteina (P-gp), do dvakrat poveča sistemsko izpostavljenost indakaterolu. Povečanje izpostavljenosti zaradi interakcij ni zaskrbljujoče, in sicer zaradi izkušenj glede varnosti pri uporabi indakaterola v kliničnih študijah s trajanjem do enega leta v odmerkih, ki so dosegali tudi dvakratni najvišji priporočeni odmerek indakaterola.

#### Cimetidin in drugi zaviralci transporta organskih kationov

V klinični študiji z zdravimi prostovoljci je cimetidin, zaviralec transporta organskih kationov, ki je domnevno vpleten v izločanje glikopironija preko ledvic, povečal skupno izpostavljenost (AUC) glikopironiju za 22 %, ledvični očistek pa zmanjšal za 23 %. Glede na velikost teh sprememb ni pričakovati klinično pomembnih interakcij pri sočasni uporabi glikopironija in cimetidina ali drugih zaviralcev transporta organskih kationov.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Ni podatkov o uporabi zdravila Ulunar Breezhaler pri nosečnicah. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja pri klinično pomembnih izpostavljenostih zdravilu (glejte poglavje 5.3).

Indakaterol lahko zavira porod zaradi relaksantnega učinka na gladko mišičje maternice. Iz tega razloga se sme zdravilo Ulunar Breezhaler v nosečnosti uporabiti samo v primeru, da pričakovana korist za bolnico upravičuje potencialno tveganje za plod.

### Dojenje

Ni znano, ali se indakaterol, glikopironij in njuni presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični/toksikološki podatki kažejo, da se indakaterol, glikopironij in njuni presnovki izločajo v mleko doječih podgan. O uporabi zdravila Ulunar Breezhaler v času dojenja je smiselno razmišljati samo v primeru, da pričakovana korist za bolnico presega potencialno tveganje za otroka (glejte poglavje 5.3).

### Plodnost

Rezultati študij vpliva na sposobnost razmnoževanja in drugi podatki iz študij na živalih ne vzbujajo pomislekov glede plodnosti tako pri moških kot pri ženskah.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, v primeru pojavljanja omotičnosti pa vendarle lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

## 4.8 Neželeni učinki

Predstavitev varnostnih lastnosti temelji na izkušnjah z uporabo zdravila Ulunar Breezhaler in njegovih posameznih učinkovin.

### Povzetek varnostnih lastnosti

Izkušnje glede varnosti pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler so pridobljene pri izpostavljenosti zdravilu v trajanju do 15 mesecev v priporočenem terapevtskem odmerku.

Neželeni učinki pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler so bili podobni kot pri uporabi posameznih učinkovin zdravila. Ker zdravilo vsebuje indakaterol in glikopironij, je mogoče pri njegovi uporabi pričakovati enako vrsto in izraženost neželenih učinkov kot pri uporabi posameznih učinkovin.

Pri opisu varnostnih lastnosti so v ospredju značilni antiholinergični in beta adrenergični simptomi, ki jih povzročata posamezni učinkovini kombinacije. Drugi najbolj pogosti neželeni učinki, ki jih povzroča zdravilo (pri najmanj 3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ulunar Breezhaler, in z večjo pogostnostjo kot pri uporabi placeba), so bili kašelj, nazofaringitis in glavobol.

### Tabelarični pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih zaznali v kliničnih preskušanjih in na podlagi virov iz obdobja po prihodu zdravila na trg, so navedeni po MedDRA klasifikaciji organskih sistemov (preglednica 1). Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najbolj pogosti navedeni najprej. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti. Pri tem razvrstitev posameznega neželenega učinka v ustrezno kategorijo pogostnosti temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 1** Neželeni učinki

Neželeni učinki	Kategorija pogostnosti
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	
okužbe zgornjih dihal	zelo pogosti
nazofaringitis	pogosti
okužba sečil	pogosti
sinusitis	pogosti
rinitis	pogosti
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
preobčutljivost	pogosti
angioedem <sup>2</sup>	občasni
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
hiperglikemija in sladkorna bolezen	pogosti
<b>Psihiatrične motnje</b>	
nespečnost	občasni

<b>Bolezni živčevja</b>	
omotičnost	pogosti
glavobol	pogosti
parestezije	redki
<b>Očesne bolezni</b>	
glavkom <sup>1</sup>	občasni
<b>Srčne bolezni</b>	
ishemična bolezen srca	občasni
atrijska fibrilacija	občasni
tahikardija	občasni
palpitacije	občasni
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
kašelj	pogosti
orofaringealna bolečina, vključno z draženjem žrela	pogosti
paradoksní bronhospazem	občasni
hripavost <sup>2</sup>	občasni
krvavitev iz nosu	občasni
<b>Bolezni prebavil</b>	
dispepsija	pogosti
zobni karies	pogosti
gastroenteritis	občasni
suha usta	občasni
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
srbenje/izpuščaj	občasni
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
mišičnoskeletna bolečina	občasni
mišični krči	občasni
bolečine v mišicah	občasni
bolečine v okončinah	občasni
<b>Bolezni sečil</b>	
zapora sečnega mehurja in zastoj urina	pogosti
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
zvišana telesna temperatura <sup>1</sup>	pogosti
bolečina v prsnem košu	pogosti
periferni edemi	občasni
utrujenost	občasni

<sup>1</sup> neželeni učinek, ki so ga opažali pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler, ne pa pri uporabi posameznih učinkovin

<sup>2</sup> po poročilih na podlagi izkušenj z uporabo zdravila po njegovem prihodu na trg, pri čemer so pogostnosti izračunane na osnovi podatkov iz kliničnih preskušanj

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Kašelj se je pojavljal pogosto, vendar je bil običajno le blago izražen.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).



## 4.9 Preveliko odmerjanje

O klinično pomembnem prevelikem odmerjanju zdravila Ulunar Breezhaler ni na voljo nobenih podatkov.

Preveliko odmerjanje lahko povzroča prekomerno izražene učinke, ki so sicer značilni za stimulanse beta-2-adrenergičnega sistema, in sicer: tahikardijo, tremor, palpitacije, glavobol, navzeo, bruhanje, zaspanost, ventrikularne aritmije, presnovno acidozo, hipokaliemijo in hiperglikemijo, oziroma lahko sproži antiholinergične učinke, kot so zvišan intraokularni tlak (ki povzroča bolečine, motnje vida ali rdečino očesa), obstipacijo ali težave pri uriniranju. Indicirano je podporno in simptomatsko zdravljenje. V resnih primerih je treba bolnika sprejeti v bolnišnico. Za zdravljenje učinkov beta-2-adrenergičnega sistema velja razmisliti o uporabi kardioselektivnih antagonistov beta adrenergičnih receptorjev, vendar le pod zdravniškim nadzorom in z izjemno previdnostjo, saj antagonisti beta adrenergičnih receptorjev lahko sprožijo bronhospazem.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, adrenergiki v kombinaciji z antiholinergiki, oznaka ATC: R03AL04

#### Mehanizem delovanja

##### Zdravilo Ulunar Breezhaler

Indakaterol in glikopironij imata pri hkratnem odmerjanju v obliki zdravila Ulunar Breezhaler aditivni učinek, saj z različnima mehanizmoma delujeta na različne receptorje in preko različnih biokemičnih poti omogočata relaksacijo gladkih mišic. Ker se gostota beta-2-adrenergičnih receptorjev in muskarinskih receptorjev M3 v centralnih dihalnih poteh razlikuje od gostote teh receptorjev v perifernih dihalnih poteh, bi morali biti agonisti beta-2 adrenergičnih receptorjev učinkovitejši pri relaksaciji perifernih dihalnih poti, antiholinergična učinkovina pa bi morala biti bolj učinkovita v centralnih dihalnih poteh. Za bronhodilatacijo tako v perifernih kot v centralnih dihalnih poteh človeških pljuč je lahko koristna kombinacija agonista beta-2 adrenergičnih receptorjev in antagonista muskarinskih receptorjev.

##### Indakaterol

Indakaterol je dolgodelujoči agonist beta-2 adrenergičnih receptorjev, ki se odmerja enkrat na dan. Farmakološko delovanje agonistov beta-2 adrenergičnih receptorjev, med katere sodi tudi indakaterol, je vsaj deloma mogoče pripisati stimulaciji znotrajcelične adenilat-ciklaze, encima, ki katalizira pretvorbo adenozin-trifosfata (ATP) v ciklični adenozin-3',5'-monofosfat (ciklični AMP). Zvišana koncentracija cikličnega AMP povzroča relaksacijo gladkih mišic v bronhusih. Rezultati raziskav *in vitro* so pokazali, da ima indakaterol mnogokrat večjo agonistično aktivnost na receptorje beta-2 kot na receptorje beta-1 in beta-3.

Inhaliran indakaterol deluje lokalno v pljučih kot bronhodilatator. Indakaterol je delni agonist humanih beta-2 adrenergičnih receptorjev, ki deluje že v nanomolarni koncentraciji.

Kljub temu, da so v gladkem mišičju bronhusov od adrenergičnih receptorjev prisotni predvsem beta-2 adrenergični receptorji, v človeškem srcu pa predvsem beta-1 adrenergični receptorji, so tudi v človeškem srcu prisotni beta-2 adrenergični receptorji, ki lahko predstavljajo 10-50 % vseh adrenergičnih receptorjev. Zaradi njihove prisotnosti v srcu obstaja možnost, da celo visoko selektivni agonisti beta-2 adrenergičnih receptorjev lahko vplivajo na srce.

### *Glikopironij*

Glikopironij je inhalacijski dolgodelujoči antagonist muskarinskih receptorjev (antiholinergik), ki je namenjen uporabi pri vzdrževalnem bronhodilatatornem zdravljenju KOPB enkrat na dan. Za bronhokonstrikcijo v dihalnih poteh je najbolj pomemben del živčnega sistema parasimpatično živčevje, pri reverzibilni obstrukciji pretoka zraka pri KOPB pa ima ključno vlogo holinergični tonus. Glikopironij deluje tako, da zavira bronhokonstriktorno delovanje acetilholina na gladke mišične celice v dihalnih poteh, s čimer omogoči dilatacijo dihalnih poti.

Glikopironijev bromid je antagonist muskarinskih receptorjev z visoko afiniteto. V študijah z vezavo radioliganda so dokazali, da je za humane M3 receptorje več kot 4-krat bolj selektiven kot za humane M2 receptorje.

### Farmakodinamični učinki

Pokazalo se je, da ima kombinacija indakaterola in glikopironija v zdravilu Ulunar Breezhaler hiter začetek delovanja, saj začne delovati že v 5 minutah po odmerjanju. Delovanje ostaja enako učinkovito v celotnem 24-urnem odmernem intervalu.

Po 26 tednih zdravljenja je povprečni bronhodilatatorni učinek, ki so ga izračunali iz rezultatov serije meritev FEV<sub>1</sub> v času 24 ur, znašal 320 ml. Pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler je bil ta učinek statistično značilno večji v primerjavi s samostojno uporabo indakaterola, glikopironija ali tiotropija (z razliko 110 ml za vsako od primerjav).

Po določenem času uporabe niso opazili nobenih znakov tahifilaksije pri učinkih zdravila Ulunar Breezhaler v primerjavi z uporabo placeba ali posameznih učinkovin zdravila v monoterapiji.

### Učinek na srčno frekvenco

Učinek na srčno frekvenco so raziskovali pri zdravih prostovoljcih po odmerjanju posameznih odmerkov, ki so bili štirikrat višji od priporočenega odmerka zdravila Ulunar Breezhaler, preiskovancem pa so jih odmerjali v štirih odmernih korakih s presledkom po eno uro. Rezultate so primerjali z učinki placeba, indakaterola, glikopironija in salmeterola.

V primerjavi s placebom se je srčna frekvenca pri meritvi ob istem času povečala za največ 5,69 utripov na minuto (90-odstotni IZ [2,71; 8,66]) in zmanjšala za največ 2,51 utripov na minuto (90-odstotni IZ [-5,48; 0,47]). V celoti rezultati opazovanja delovanja na srčno frekvenco v danem času niso potrdili enotnega farmakodinamičnega učinka zdravila Ulunar Breezhaler.

Pri bolnikih s KOPB so raziskovali srčno frekvenco pri uporabi supraterapevtskih odmerkov. V obdobju 24 ur ni prišlo do pomembnega učinka zdravila Ulunar Breezhaler na povprečno srčno frekvenco, niti na izmerjene frekvence v času 30 minut, 4 ure in 24 ur po odmerjanju.

### Interval QT

V študiji TQT, v kateri so temeljito raziskali vpliv na interval QT pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli visoke odmerke inhalacijskega indakaterola (do odmerka, ki je dvakrat presegal najvišji priporočen terapevtski odmerek), niso dokazali klinično pomembnega učinka na interval QT. Podobno tudi pri glikopironiju v študiji TQT niso opazili podaljšanja intervala QT po inhaliranju odmerkov, ki so 8-krat presegali priporočen terapevtski odmerek.

Učinek zdravila Ulunar Breezhaler na interval QTc so raziskovali pri zdravih prostovoljcih po inhaliranju zdravila Ulunar Breezhaler v odmerkih, ki so bili štirikrat višji od priporočenega terapevtskega odmerka, preiskovancem pa so jih odmerjali v štirih odmernih korakih s presledkom po eno uro. Pri meritvi ob istem času je bila največja razlika v primerjavi z uporabo placeba 4,62 ms (90-odstotni IZ 0,40, 8,85 ms), največje skrajšanje intervala v primerjavi z uporabo placeba pa je bilo -2,71 ms (90-odstotni IZ -6,97, 1,54 ms), kar kaže na to, da zdravilo Ulunar Breezhaler nima pomembnega vpliva na interval QT, kot je bilo pričakovati že na podlagi lastnosti njegovih učinkovin.

Pri bolnikih s KOPB se je pri odmerkih zdravila Ulunar Breezhaler, ki so presejali terapevtske (116 mikrogramov/86 mikrogramov in 464 mikrogramov/86 mikrogramov), povečal delež bolnikov s podaljšanjem intervala QTcF (po metodi s korekcijo Fridericia) za 30 ms do 60 ms v primerjavi z izhodiščno vrednostjo (in sicer na 16,0 % do 21,6 % v primerjavi z 1,9 % pri uporabi placeba), vendar v nobenem primeru ni prišlo do podaljšanja intervala QTcF za več kot 60 ms od izhodiščne vrednosti. Pri najvišji ravni odmerka zdravila Ulunar Breezhaler (464 mikrogramov/86 mikrogramov) se je povečal tudi delež tistih bolnikov z absolutnim trajanjem intervala QTcF več kot 450 ms (12,2 % v primerjavi s 5,7 % pri uporabi placeba).

#### Koncentraciji kalija v serumu in glukoze v krvi

Pri zdravih prostovoljcih je bil po odmerjanju zdravila Ulunar Breezhaler v odmerku, ki je bil 4-krat višji od priporočenega terapevtskega odmerka, učinek na koncentracijo kalija v serumu zelo majhen (z največjo razliko  $-0,14$  mmol/l v primerjavi z uporabo placeba). Največji učinek na koncentracijo glukoze v krvi je bil  $0,67$  mmol/l.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Klinični razvojni program študij faze III zdravila Ulunar Breezhaler je vključeval šest študij, v katere je bilo vključenih več kot 8.000 bolnikov: 1) 26-tedensko s placebom in aktivno kontrolirano študijo (indakaterol enkrat na dan, glikopironij enkrat na dan in odprto zdravljenje s tiotropijem enkrat na dan), 2) 26-tedensko aktivno kontrolirano študijo (flutikazon/salmeterol dvakrat na dan), 3) 64-tedensko aktivno kontrolirano študijo (glikopironij enkrat na dan, odprto zdravljenje s tiotropijem enkrat na dan), 4) 52-tedensko s placebom kontrolirano študijo, 5) 3-tedensko s placebom in aktivno (s tiotropijem enkrat na dan) kontrolirano študijo prenašanja napora in 6) 52-tedensko aktivno kontrolirano študijo (flutikazon/salmeterol dvakrat na dan).

V štiri od navedenih študij so bili vključeni bolniki, ki so imeli klinično diagnozo zmerne do hude KOPB. V 64-tedensko študijo so bili vključeni bolniki s hudo do zelo hudo KOPB in anamnezo najmanj enega zmerne ali hudega poslabšanja KOPB v predhodnem letu. V 52-tedensko aktivno kontrolirano študijo so bili vključeni bolniki z zmerno do zelo hudo KOPB in anamnezo najmanj enega zmerne ali hudega poslabšanja KOPB v predhodnem letu.

#### Vpliv na pljučno funkcijo

V številnih kliničnih študijah se je pokazalo, da zdravilo Ulunar Breezhaler klinično pomembno izboljša pljučno funkcijo (kakor so pokazale meritve forsiranega ekspiratornega volumna v prvi sekundi - FEV<sub>1</sub>). V študijah faze III so bronhodilatatorni učinek opazili v prvih 5 minutah po prvem odmerku, pri čemer se je učinek ohranil v celotnem 24-urnem intervalu po prvem odmerku. Bronhodilatatorni učinek se s časom ni zmanjševal.

Velikost učinka je bila odvisna od stopnje reverzibilnosti zmanjšanja pretoka zraka ob izhodišču (kar so testirali z odmerjanjem bronhodilatatorjev, in sicer kratkodelujočega antagonista muskarinskih receptorjev in kratkodelujočega agonista beta-2 adrenergičnih receptorjev): pri bolnikih z najnižjo stopnjo reverzibilnosti ob izhodišču ( $<5$  %) je večinoma prišlo do manjšega bronhodilatatornega odziva kot pri bolnikih z višjo stopnjo reverzibilnosti ob izhodišču ( $\geq 5$  %). Po 26 tednih je zdravilo Ulunar Breezhaler pri bolnikih z najnižjo stopnjo reverzibilnosti ob izhodišču ( $<5$  %) (Ulunar Breezhaler  $n=82$ ; placebo  $n=42$ ) povečalo najnižjo vrednost FEV<sub>1</sub> (kar je bil primarni cilj opazovanja) za 80 ml ( $p=0,053$ ), pri bolnikih z višjo stopnjo reverzibilnosti ob izhodišču ( $\geq 5$  %) (Ulunar Breezhaler  $n=392$ , placebo  $n=190$ ) pa za 220 ml v primerjavi s placebom ( $p<0,001$ ).

#### Najnižje in najvišje vrednosti FEV<sub>1</sub>:

Zdravilo Ulunar Breezhaler je povišalo najnižje vrednosti FEV<sub>1</sub> po odmerjanju za 200 ml v primerjavi s placebom, kar je bil primarni cilj opazovanja po 26 tednih zdravljenja ( $p<0,001$ ), in je doseglo statistično značilno povišanje vrednosti tudi v primerjavi z rezultati v skupinah z monoterapijo z vsako posamezno učinkovino (z indakaterolom oziroma z glikopironijem), pa tudi v primerjavi z rezultati v skupini s tiotropijem, kot je prikazano v spodnji preglednici.

### Najnižje vrednosti FEV<sub>1</sub> po odmerjanju (metoda povprečja najmanjših kvadratov) prvega dne in po 26 tednih zdravljenja (primarni cilj opazovanja)

Razlika med načini zdravljenja	1. dan	po 26 tednih
Ulunar Breezhaler – placebo	190 ml (p<0,001)	200 ml (p<0,001)
Ulunar Breezhaler – indakaterol	80 ml (p<0,001)	70 ml (p<0,001)
Ulunar Breezhaler – glikopironij	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
Ulunar Breezhaler – tiotropij	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

Povprečje vrednosti FEV<sub>1</sub> pred odmerjanjem (povprečje vrednosti, izmerjenih 45 in 15 minut pred jutranjim odmerkom študijskega zdravila) je bilo pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler statistično značilno boljše v primerjavi z uporabo kombinacije flutikazon/salmeterol po 26 tednih (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 100 ml, p<0,001), v primerjavi s placebo po 52 tednih (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 189 ml, p<0,001) in v primerjavi z glikopironijem (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 70-80 ml, p<0,001) ter s tiotropijem (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 60-80 ml, p<0,001) pri vseh obiskih do konca 64. tedna zdravljenja. V 52-tedenski aktivno kontrolirani študiji je bilo povprečje vrednosti FEV<sub>1</sub> pred odmerjanjem statistično značilno boljše pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler kot pri uporabi kombinacije flutikazon/salmeterol pri vseh obiskih do 52. tedna (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 62-86 ml, p<0,001). Po 26 tednih zdravljenja je zdravilo Ulunar Breezhaler doseglo statistično značilno izboljšanje najvišjih vrednosti FEV<sub>1</sub> v primerjavi s placebo v prvih 4 urah po odmerjanju (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 330 ml) (p<0,001).

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

Zdravilo Ulunar Breezhaler je po 26 tednih zdravljenja povečalo AUC<sub>0-12</sub> vrednosti FEV<sub>1</sub> po odmerjanju (kar je bil primarni cilj opazovanja) za 140 ml v primerjavi s kombinacijo flutikazon/salmeterol (p<0,001).

#### Rezultati glede simptomov

##### *Zadihanost:*

Zdravilo Ulunar Breezhaler je statistično značilno zmanjšalo zadihanost po oceni z indeksom spreminjanja dispneje v času (TDI-Transitional Dyspnoea Index); omogočilo je statistično značilno izboljšanje skupne ocene indeksa TDI po 26 tednih zdravljenja, in sicer v primerjavi s placebo (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 1,09, p<0,001), s tiotropijem (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 0,51, p=0,007) in s kombinacijo flutikazon/salmeterol (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 0,76, p=0,003). Izboljšanje v primerjavi z uporabo indakaterola je znašalo 0,26, v primerjavi z uporabo glikopironija pa 0,21.

Po 26 tednih zdravljenja je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli izboljšanje skupne ocene indeksa TDI za 1 točko ali več, statistično značilno večji med bolniki, ki so prejeli zdravilo Ulunar Breezhaler, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo (68,1 % oziroma 57,5 %, p=0,004). Delež bolnikov, pri katerih je prišlo do klinično pomembnega odziva po 26 tednih zdravljenja, je bil večji pri tistih, ki so uporabljali zdravilo Ulunar Breezhaler, v primerjavi s tistimi, ki so uporabljali tiotropij (68,1 % pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler v primerjavi z 59,2 % pri uporabi tiotropija, p=0,016) in v primerjavi s tistimi, ki so uporabljali kombinacijo flutikazon/salmeterol (65,1 % pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler v primerjavi s 55,5 % pri uporabi kombinacije flutikazon/salmeterol, p=0,088).

### *Z zdravjem povezana kakovost življenja:*

Zdravilo Ulunar Breezhaler je statistično značilno vplivalo tudi na z zdravjem povezano kakovost življenja, ki so jo ocenili s pomočjo vprašalnika St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), kar kažejo znižane skupne ocene SGRQ po 26 tednih zdravljenja, in sicer v primerjavi z uporabo placeba (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: -3,01 točke,  $p=0,002$ ) in tiotropija (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: -2,13 točke,  $p=0,009$ ) ter znižanje skupne ocene za 1,09 točke v primerjavi z uporabo indakaterola in za 1,18 točke v primerjavi z uporabo glikopironija. Tudi po 64 tednih zdravljenja je bilo znižanje ocene v primerjavi z uporabo tiotropija statistično značilno (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: -2,69 točke,  $p<0,001$ ). Po 52 tednih je bilo znižanje ocene v primerjavi z uporabo kombinacije flutikazon/salmeterol statistično značilno (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: -1,3,  $p=0,003$ ).

Po 26 tednih je prišlo do odziva s klinično pomembnim izboljšanjem ocene SGRQ (ki je opredeljeno kot znižanje ocene za najmanj 4 točke od izhodiščne) pri višjem odstotku bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ulunar Breezhaler, v primerjavi z uporabo placeba (pri 63,7 % oziroma 56,6 %,  $p=0,088$ ) in v primerjavi z uporabo tiotropija (63,7 % pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler v primerjavi s 56,4 % pri uporabi tiotropija,  $p=0,047$ ), v primerjavi z uporabo glikopironija oziroma tiotropija po 64 tednih (57,3 % pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler v primerjavi z 51,8 % pri uporabi glikopironija,  $p=0,055$ ; oziroma v primerjavi s 50,8 % pri uporabi tiotropija,  $p=0,051$ ), in po 52 tednih v primerjavi z uporabo kombinacije flutikazon/salmeterol (49,2 % pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler v primerjavi s 43,7 % pri uporabi kombinacije flutikazon/salmeterol, razmerje oboj: 1,30,  $p<0,001$ ).

### *Vsakodnevne aktivnosti*

Pokazalo se je, da je zdravilo Ulunar Breezhaler v 26 tednih zdravljenja statistično značilno zvišalo odstotek "dni, v katerih bolniki zmorejo vsakodnevne aktivnosti", v primerjavi s tiotropijem (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 8,45 %,  $p<0,001$ ). Po 64 tednih je zdravilo Ulunar Breezhaler doseglo absolutno višji odstotek takih dni v primerjavi z glikopironijem (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 1,95 %;  $p=0,175$ ) ter statistično značilno višji odstotek takih dni v primerjavi s tiotropijem (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 4,96 %;  $p=0,001$ ).

### *Akutna poslabšanja KOPB*

V 64-tedenski študiji, v kateri so primerjali zdravilo Ulunar Breezhaler ( $n=729$ ), glikopironij ( $n=739$ ) in tiotropij ( $n=737$ ), je zdravilo Ulunar Breezhaler zmanjšalo letno pogostnost zmernih ali hudih akutnih poslabšanj KOPB za 12 % v primerjavi z glikopironijem ( $p=0,038$ ) in za 10 % v primerjavi s tiotropijem ( $p=0,096$ ). V obdobju zdravljenja je bilo število zmernih ali hudih akutnih poslabšanj KOPB na bolnika-letno 0,94 pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler (812 poslabšanj), 1,07 pri uporabi glikopironija (900 poslabšanj) in 1,06 pri uporabi tiotropija (898 poslabšanj). Poleg tega je zdravilo Ulunar Breezhaler statistično značilno zmanjšalo letno pogostnost vseh poslabšanj KOPB (blagih, zmernih ali hudih) za 15 % v primerjavi z glikopironijem ( $p=0,001$ ) in za 14 % v primerjavi s tiotropijem ( $p=0,002$ ). Število vseh poslabšanj KOPB na bolnika-letno je znašalo 3,34 pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler (2.893 poslabšanj), 3,92 pri uporabi glikopironija (3.294 poslabšanj) in 3,89 pri uporabi tiotropija (3.301 poslabšanj).

V 52-tedenski študiji, v kateri so primerjali zdravilo Ulunar Breezhaler ( $n=1.675$ ) in kombinacijo flutikazon/salmeterol ( $n=1.679$ ) so v okviru primarnega cilja študije dokazali neinferiornost zdravila Ulunar Breezhaler v primerjavi s kombinacijo flutikazon/salmeterol glede vpliva na pogostnost vseh poslabšanj KOPB (blagih, zmernih ali hudih). Število vseh poslabšanj KOPB na bolnika-letno je znašalo 3,59 pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler (4.531 poslabšanj) in 4,03 pri uporabi kombinacije flutikazon/salmeterol (4.969 poslabšanj). Poleg tega so dokazali superiornost zdravila Ulunar Breezhaler, ki je zmanjšalo letno pogostnost vseh poslabšanj za 11 % v primerjavi s kombinacijo flutikazon/salmeterol ( $p=0,003$ ).

V primerjavi s kombinacijo flutikazon/salmeterol je zdravilo Ulunar Breezhaler zmanjšalo letno pogostnost zmernih oziroma hudih poslabšanj za 17 % ( $p < 0,001$ ), letno pogostnost hudih poslabšanj (zaradi katerih je potrebna hospitalizacija) pa za 13 % (razlika ni statistično značilna,  $p = 0,231$ ). Število zmernih oziroma hudih poslabšanj KOPB na bolnika-letno je znašalo 0,98 pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler (1.265 poslabšanj) in 1,19 pri uporabi kombinacije flutikazon/salmeterol (1.452 poslabšanj). Zdravilo Ulunar Breezhaler je podaljšalo čas do prvega zmernega oziroma hudega poslabšanja z 22-odstotnim zmanjšanjem tveganja za poslabšanje ( $p < 0,001$ ), čas do prvega hudega poslabšanja pa je podaljšalo z 19-odstotnim zmanjšanjem tveganja za poslabšanje ( $p = 0,046$ ).

Pogostnost pljučnice je v skupini z zdravilom Ulunar Breezhaler znašala 3,2 % v primerjavi s 4,8 % v skupini s kombinacijo flutikazon/salmeterol ( $p = 0,017$ ). Čas do pojava prve pljučnice je bil pri uporabi zdravila Ulunar Breezhaler daljši kot pri uporabi kombinacije flutikazon/salmeterol ( $p = 0,013$ ).

V drugi študiji, v kateri so zdravilo Ulunar Breezhaler ( $n = 258$ ) primerjali s kombinacijo flutikazon/salmeterol ( $n = 264$ ) 26 tednov, je bilo število zmernih ali hudih poslabšanj KOPB na bolnika-letno 0,15 v primerjavi z 0,18 (18 poslabšanj v primerjavi z 22 poslabšanji;  $p = 0,512$ ), število vseh poslabšanj KOPB na bolnika-letno (blagih, zmernih ali hudih) pa je znašalo 0,72 v primerjavi z 0,94, (86 poslabšanj v primerjavi s 113 poslabšanji;  $p = 0,098$ ).

#### *Uporaba hitrih olajševalcev*

V 26 tednih zdravljenja je zdravilo Ulunar Breezhaler statistično značilno zmanjšalo uporabo hitrega olajševalca (salbutamola) za 0,96 vpihov na dan v primerjavi s placebom ( $p < 0,001$ ), za 0,54 vpihov na dan v primerjavi s tiotropijem ( $p < 0,001$ ) in za 0,39 vpihov na dan ( $p = 0,019$ ) v primerjavi s kombinacijo flutikazon/salmeterol. V 64 tednih zdravljenja je zmanjšanje uporabe olajševalcev v primerjavi z zmanjšanjem pri uporabi tiotropija znašalo 0,76 vpihov na dan ( $p < 0,001$ ). V 52 tednih zdravljenja je zdravilo Ulunar Breezhaler zmanjšalo uporabo hitrega olajševalca za 0,25 vpiha na dan v primerjavi s kombinacijo flutikazon/salmeterol ( $p < 0,001$ ).

#### *Prenašanje napora*

Zdravilo Ulunar Breezhaler, ki so ga odmerjali zjutraj, je zmanjšalo dinamično hiperinflacijo pljuč in podaljšalo čas, ko so bolniki lahko izvajali vajo, in sicer od prvega odmerka dalje. Prvi dan zdravljenja se je inspiratorna kapaciteta med naporom statistično značilno povečala v primerjavi z uporabo placeba (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 250 ml,  $p < 0,001$ ). Po treh tednih zdravljenja z zdravilom Ulunar Breezhaler se je inspiratorna kapaciteta še povečala (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 320 ml,  $p < 0,001$ ), čas, ko je bolnik zmožen izvajati vajo, pa se je podaljšal (razlika med obema načinoma zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov: 59,5 sekund,  $p = 0,006$ ) v primerjavi s placebom.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ulunar Breezhaler za vse podskupine pediatrične populacije pri kronični obstruktivni pljučni bolezni (KOPB) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

#### Zdravilo Ulunar Breezhaler

Po inhalaciji zdravila Ulunar Breezhaler znaša mediana vrednost časa, ko indakaterol in glikopironij dosežeta najvišjo koncentracijo v plazmi, približno 15 minut oziroma 5 minut.

Po podatkih dogajanj *in vitro* je mogoče pričakovati, da po uporabi zdravila Ulunar Breezhaler v pljuča prispe podoben odmerek indakaterola, kot pri uporabi zdravila, ki vsebuje samo indakaterol. Izpostavljenost indakaterolu v stanju dinamičnega ravnovesja je bila po inhaliranju zdravila Ulunar Breezhaler bodisi podobna ali nekoliko nižja od sistemske izpostavljenosti indakaterolu po inhaliranju zdravila, ki vsebuje samo indakaterol.

Ocenjujejo, da je po inhaliranju zdravila Ulunar Breezhaler absolutna biološka uporabnost indakaterola v razponu od 61 % do 85 % prejetega odmerka, za glikopironij pa znaša približno 47 % prejetega odmerka.

Izpostavljenost glikopironiju v stanju dinamičnega ravnovesja je bila po inhaliranju zdravila Ulunar Breezhaler podobna sistemski izpostavljenosti glikopironiju po inhaliranju zdravila, ki vsebuje samo glikopironij.

#### *Indakaterol*

Indakaterol je dosegel koncentracijo dinamičnega ravnovesja v 12 do 15 dneh enkrat dnevnega odmerjanja. Pri enkrat dnevnem inhaliranju odmerkov od 60 mikrogramov do 480 mikrogramov (gre za prejete odmerke) je bilo povprečno razmerje kopičenja indakaterola, kar pomeni AUC v 24-urnem odmernem intervalu, na 14. oziroma 15. dan v primerjavi s 1. dnevom v razponu od 2,9 do 3,8.

#### *Glikopironij*

Pri bolnikih s KOPB je do farmakokinetičnega stanja dinamičnega ravnovesja glikopironija prišlo v enem tednu od začetka zdravljenja. Pri uporabi priporočenega odmerka enkrat na dan sta bili povprečni vrednosti najvišje in najnižje koncentracije glikopironija v stanju dinamičnega ravnovesja 166 pikogramov/ml oziroma 8 pikogramov/ml. Izpostavljenost glikopironiju v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC v 24-urnem odmernem intervalu) je bila približno 1,4-krat do 1,7-krat večja kot po prvem odmerku.

#### Porazdelitev

##### *Indakaterol*

Po intravenski infuziji je bil volumen porazdelitve indakaterola v obdobju končne faze izločanja 2.557 litrov, kar kaže na obsežno porazdelitev. *In vitro* je bila vezava na proteine v humanem serumu in plazmi približno 95 %.

##### *Glikopironij*

Po intravenskem odmerjanju je znašal volumen porazdelitve glikopironija v stanju dinamičnega ravnovesja 83 litrov, volumen porazdelitve v terminalni fazi pa je bil 376 litrov. Po inhalaciji je bil navidezni volumen porazdelitve v terminalni fazi skoraj 20-krat večji, kar odraža precej počasnejše izločanje učinkovine po inhalaciji. *In vitro* je pri koncentracijah od 1 do 10 nanogramov/ml vezava glikopironija na beljakovine v človeški plazmi znašala 38 % do 41 %.

#### Biotransformacija

##### *Indakaterol*

V študiji absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja pri ljudeh je bila po peroralnem odmerjanju radioaktivno označenega indakaterola glavna učinkovina v serumu nespremenjeni indakaterol. Predstavljal je približno eno tretjino celotne AUC zdravila v 24 urah. Najbolj izrazit presnovek v serumu je bil hidroksiliran derivat, sledila pa sta mu fenolni O-glukuronid indakaterol in hidroksiliran indakaterol. Določili so še naslednje presnovke: diastereomer hidroksiliranega derivata, N-glukuronid indakaterola ter C- in N-dealkilirana presnovka.

*In vitro* je izooblika UGT1A1 pglavni dejavnik izločanja indakaterola s presnovo. Po podatkih kliničnih študij v populacijah z drugačnimi genotipi za encim UGT1A1 pa vrsta genotipa UGT1A1 ne vpliva bistveno na izpostavljenost indakaterolu.

Pri inkubaciji z rekombinantnimi CYP1A1, CYP2D6 in CYP3A4 so odkrili oksidativne presnovke. Ugotovili so, da je glavni encim za hidroksilacijo indakaterola izoencim CYP3A4. V *in vitro* raziskavah so ugotovili tudi, da je indakaterol substrat izlivne črpalke P-gp, a z majhno afiniteto.

### Glikopironij

V študijah presnove *in vitro* se je pokazalo, da so presnovne poti glikopironijevega bromida enake pri živalih in pri ljudeh. Opažali so hidroksilacijo, s katero nastajajo različni monohidroksilirani in dihidroksilirani presnovki, in direktno hidrolizo, s katero nastaja derivat s karboksilno kislino (M9). *In vivo* M9 nastane iz tiste frakcije inhaliranega glikopironijevega bromida, ki jo oseba pogoltne. Po večkratnem inhaliranju so pri ljudeh v urinu našli glukuronidni in/ali sulfatni konjugat glikopironija, ki sta predstavljal približno 3 % prejetega odmerka.

Več izoencimov sistema CYP je vpletenih v oksidativno biotransformacijo glikopironija. Zaviranje ali indukcija presnove glikopironija skoraj ne more vplivati na sistemsko izpostavljenost učinkovini.

V *in vitro* študijah zaviranja so dokazali, da glikopironijev bromid nima ustreznih lastnosti, da bi lahko zaviral encime CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4/5, izlivne prenašalce MDR1, MRP2 ali MXR in privzemne prenašalce OCT1 ali OCT2. Rezultati *in vitro* študij indukcije encimov ne kažejo, da bi glikopironijev bromid lahko klinično pomembno inducirjal testirane izoencime citokroma P450, encim UGT1A1 ali prenašalca MDR1 in MRP2.

### Izločanje

#### Indakaterol

V kliničnih študijah je bil delež nespremenjenega indakaterola, ki se je izločil z urinom, večinoma manjši od 2,5 % prejetega odmerka. Ledvični očistek indakaterola je bil v povprečju med 0,46 in 1,20 litra/uro. Primerjava s serumskim očistkom indakaterola 23,3 litra/uro jasno kaže, da ima izločanje preko ledvic le majhno vlogo (približno 2 do 5 % sistemskega očistka) pri izločanju sistemsko razpoložljivega indakaterola.

V študiji absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja pri ljudeh se je indakaterol po peroralnem odmerjanju izločal z blatom predvsem v nespremenjeni osnovni obliki (54 % odmerka), v manjši meri pa še v obliki hidroksiliranih presnovkov indakaterola (23 % odmerka).

Koncentracija indakaterola v serumu upada v več fazah s povprečnim končnim razpolovnim časom v razponu od 45,5 do 126 ur. Efektivni razpolovni čas, izračunan iz kopičenja indakaterola po večkratnem odmerjanju, je znašal od 40 do 52 ur, kar se ujema z ugotovljenim časom do stanja dinamičnega ravnovesja, ki je približno 12-15 dni.

#### Glikopironij

Po intravenskem odmerjanju s [<sup>3</sup>H] označenega glikopironijevega bromida se je v 48 urah v urinu izločilo povprečno 85 % radioaktivno označenega odmerka. Nadaljnjih 5 % odmerka so našli v žolču.

Izločanje nespremenjene učinkovine skozi ledvice znaša približno 60 % do 70 % celotnega očistka sistemsko razpoložljivega glikopironija, medtem ko procesi izločanja učinkovine po drugih poteh (neledvični očistek) prispevajo približno 30 % do 40 %. V neledvični očistek je vključeno izločanje z žolčem, večino neledvičnega očistka pa verjetno predstavlja presnova.

Po inhaliranju zdravila je povprečni ledvični očistek glikopironija znašal med 17,4 l/h in 24,4 l/h. Pri izločanju glikopironija preko ledvic je vpletena aktivna tubulna sekrecija. V urinu so prestregli do 23 % prejetega odmerka v obliki nespremenjene učinkovine.

Koncentracija glikopironija v plazmi se znižuje večfazno. Povprečni terminalni razpolovni čas izločanja je precej daljši po inhaliranju zdravila (33 do 57 ur) kot po intravenski (6,2 ure) in peroralni aplikaciji (2,8 ure). Način izločanja kaže, da potekata absorpcija učinkovine v pljučih in/ali prehod glikopironija v sistemski krvni obtok vseh 24 ur in še dlje po inhalaciji zdravila.



## Linearnost/nelinearnost

### Indakaterol

Sistemska izpostavljenost indakaterolu se je povečevala z zviševanjem (prejetega) odmerka (120 mikrogramov do 480 mikrogramov) sorazmerno z višino odmerka.

### Glikopironij

Pri bolnikih s KOPB sta se tako sistemska izpostavljenost glikopironiju kot njegovo celotno izločanje z urinom v farmakokinetičnem stanju dinamičnega ravnovesja povečevala sorazmerno s prejetim odmerkom v okviru odmerjanja od 44 mikrogramov do 176 mikrogramov.

## Posebne skupine bolnikov

### Zdravilo Ulunar Breezhaler

Populacijska farmakokinetična analiza podatkov pri bolnikih s KOPB je pokazala, da starost, spol in (pusta) telesna masa ne vplivajo na sistemske izpostavljenosti indakaterolu in glikopironiju po inhaliranju zdravila Ulunar Breezhaler. Pokazalo se je, da je pusta telesna masa (ki je funkcija telesne mase in telesne višine) moteča spremenljivka. Med sistemske izpostavljenosti in pusto telesno maso (oziroma telesno maso) so namreč opazili negativno korelacijo, vendar na podlagi obsega spremembe oziroma napovedne natančnosti puste telesne mase ni priporočeno nikakršno prilagajanje odmerjanja.

Status kajenja in izhodiščna vrednost FEV<sub>1</sub> nimata opaznega vpliva na sistemske izpostavljenosti indakaterolu in glikopironiju po inhaliranju zdravila Ulunar Breezhaler.

### Indakaterol

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da starost (pri odraslih do 88. leta starosti), spol, telesna masa (32-168 kg) in rasa nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko indakaterola. Na podlagi te analize ne kaže, da bi med posameznimi etničnimi podskupinami te populacije obstajale kakršnekoli razlike.

### Glikopironij

Populacijska farmakokinetična analiza podatkov pri bolnikih s KOPB je pokazala, da sta dejavnika, ki prispevata k interindividualni variabilnosti sistemske izpostavljenosti, telesna masa in starost. Glikopironij je v priporočenem odmerku mogoče varno uporabljati v vseh starostnih skupinah in kategorijah telesne mase bolnikov

Spol, status kajenja in izhodiščna vrednost FEV<sub>1</sub> niso imeli opaznega vpliva na sistemske izpostavljenosti.

### Bolniki z okvaro jeter

#### Zdravilo Ulunar Breezhaler:

Glede na podatke o kliničnih farmakokinetičnih lastnostih posameznih učinkovin v monoterapiji je zdravilo Ulunar Breezhaler pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter mogoče uporabljati v priporočenem odmerku. Podatki o uporabi zdravila pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso na voljo.

#### Indakaterol:

Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter ni prišlo do pomembnih sprememb C<sub>max</sub> ali AUC indakaterola, pa tudi vezava na proteine se pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter ni razlikovala od tiste pri zdravih kontrolah. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso izvajali študij.

#### Glikopironij:

Pri bolnikih z okvaro jeter niso izvajali kliničnih študij. Glikopironij se iz sistema krvnega obtoka izloča pretežno preko ledvic. Motena presnova glikopironija v jetrih po vsej verjetnosti ne povzroči klinično pomembnega povečanja sistemske izpostavljenosti.

### Bolniki z okvaro ledvic

#### Zdravilo Ulunar Breezhaler:

Glede na podatke o kliničnih farmakokinetičnih lastnostih posameznih učinkovin v monoterapiji je zdravilo Ulunar Breezhaler pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic mogoče uporabljati v priporočenem odmerku. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo dializo, se sme zdravilo Ulunar Breezhaler uporabljati samo v primeru, da pričakovana korist presega potencialno tveganje.

#### Indakaterol:

Ker ima izločanje z urinom tako majhen pomen pri celotnem izločanju indakaterolijevega maleata iz organizma, niso izvedli nobene študije pri bolnikih z okvaro ledvic.

#### Glikopironij:

Okvara ledvic vpliva na sistemsko izpostavljenost glikopironijevemu bromidu. Opažali so zmerno povečanje povprečne celotne sistemske izpostavljenosti do zadnje merljive koncentracije ( $AUC_{last}$ ), in sicer do 1,4-kratno povečanje pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic in do 2,2-kratno povečanje pri bolnikih s hudo okvaro ledvic oziroma s končno ledvično odpovedjo. Pri bolnikih s KOPB in blago oziroma zmerno okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije,  $eGFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je glikopironijev bromid mogoče uporabljati v priporočenem odmerku.

### Etnična pripadnost

#### Zdravilo Ulunar Breezhaler:

Med Japonci in belci ni bilo večjih razlik v celotni sistemski izpostavljenosti (AUC) obema posameznima učinkovinama. O uporabi zdravila pri pripadnikih drugih etničnih skupin ali ras ni na voljo dovolj farmakokinetičnih podatkov.

#### Indakaterol:

Razlik med pripadniki etničnih podskupin niso ugotovili. O uporabi v populaciji pripadnikov črne rase je na voljo le malo podatkov.

#### Glikopironij:

Med Japonci in belci ni bilo večjih razlik v celotni sistemski izpostavljenosti (AUC). O uporabi pri pripadnikih drugih etničnih skupin ali ras ni na voljo dovolj farmakokinetičnih podatkov.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Zdravilo Ulunar Breezhaler

Predklinične študije so obsegale študije farmakološke varnosti *in vitro* in *in vivo*, študije toksičnosti pri ponavljajočih se inhalacijskih odmerkih na podganah in psih ter inhalacijsko študijo embrio-fetalnega razvoja na podganah.

Pri psih so opažali zvišanje srčne frekvence pri vseh odmerkih zdravila Ulunar Breezhaler in vsake posamezne učinkovine v monoterapiji. Učinek zdravila Ulunar Breezhaler na srčno frekvenco je bil večji in dolgotrajnejši v primerjavi z učinki vsake posamezne učinkovine, kar kaže na aditivno delovanje. Opažali so tudi krajšanje intervalov pri elektrokardiografiji ter zniževanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka. Pogostnost in izraženost poškodb miokarda pri psih sta bili pri odmerjanju indakaterola posamezno podobni kot pri njegovem odmerjanju v zdravilu Ulunar Breezhaler. Ravni sistemske izpostavljenosti (AUC) pri koncentracijah posameznih učinkovin brez pomembnih neželenih učinkov (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) za poškodbe miokarda sta bili 64-krat oziroma 59-krat večji od izpostavljenosti pri ljudeh.

V študiji embrio-fetalnega razvoja na podganah niso pri nobeni ravni odmerkov zdravila Ulunar Breezhaler opažali vpliva na zarodek oziroma plod. Sistemski izpostavljenosti (AUC) indakaterola in glikopironija brez pomembnih neželenih učinkov sta bili 79-krat oziroma 126-krat večji od izpostavljenosti pri ljudeh.

## Indakaterol

Pri psih so med učinki na kardiovaskularni sistem, ki jih ima indakaterol zaradi svojega agonističnega delovanja na beta-2 receptorje, opažali tahikardijo, aritmije in poškodbe miokarda. Pri glodalcih so opažali blago draženje v nosni votlini in grlu. Do vseh teh izsledkov je prišlo pri izpostavljenosti zdravilu, ki je v zadostni meri preseгла izpostavljenost, predvideno pri ljudeh.

Čeprav indakaterol ni vplival na splošno sposobnost za razmnoževanje v študiji plodnosti na podganah, so v študiji obdobja razvoja in po zaključenem razvoju pri podganah opažali zmanjšano število nosečnosti v generaciji F<sub>1</sub> pri izpostavljenosti zdravilu, ki je bila 14-krat večja kot pri ljudeh, ki prejemajo indakaterol. Indakaterol in njegovi presnovki so hitro prešli v mleko doječih podgan. Pri podganah in kuncih indakaterol ni bil niti embriotoksičen niti teratogen.

V študijah genotoksičnosti se ni pokazalo, da bi bil indakaterol lahko mutagen ali klastogen. Kancerogenost so ocenjevali v dvoletni študiji na podganah in v šestmesečni študiji na transgenskih miših. Pri podganah so opažali povečani incidenti benignega ovarijskega leiomioma in fokalne hiperplazije gladkega mišičja jajčnika, kar se ujema s podobnimi izsledki, ki so jih opisovali pri drugih agonistih beta-2 adrenergičnih receptorjev. Pri miših ni bilo nobenih znakov kancerogenega delovanja. V teh študijah je bila raven sistemske izpostavljenosti (AUC) brez pomembnih neželenih učinkov pri podganah najmanj 7-krat višja, pri miših pa najmanj 49-krat višja od izpostavljenosti pri ljudeh, ki prejemajo indakaterol enkrat na dan v najvišjem priporočenem terapevtskem odmerku.

## Glikopironij

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Učinki, ki jih je pri glikopironijevemu bromidu mogoče pripisati lastnostim antagonista muskarinskih receptorjev, vključujejo blago do zmerno zvišanje srčne frekvence pri psih, motnjavo leče pri podganah in reverzibilne spremembe povezane z zmanjšanim izločanjem žlez pri podganah in psih. Pri podganah so opažali blago obliko draženja ali prilagoditvene spremembe v dihalih. Do vseh navedenih sprememb je prišlo pri izpostavljenosti, ki je v zadostni meri preseğala predvideno izpostavljenost pri ljudeh.

Pri podganah in kuncih glikopironij po inhalaciji ni deloval teratogeno. Pri podganah ni vplival na plodnost ter na prenatalni in postnatalni razvoj. Glikopironijev bromid in njegovi presnovki niso v pomembni meri prehajali skozi posteljico pri nosečih samicah miši, kuncev in psov. Glikopironijev bromid se je (vključno s presnovki) izločal v mleko doječih podgan in je v mleku dosegal do 10-krat višjo koncentracijo kot v krvi samice.

V študijah genotoksičnosti se ni pokazalo, da bi bil glikopironijev bromid lahko mutagen ali klastogen. V študijah kancerogenosti na transgenskih miših, ki so jim učinkovino dajali peroralno, in na podganah, ki so učinkovino prejemale z inhalacijami, ni bilo nobenih znakov kancerogenega delovanja pri sistemske izpostavljenosti (AUC), ki je pri miših približno 53-krat, pri podganah pa 75-krat preseğala izpostavljenost pri ljudeh pri odmerjanju najvišjega priporočenega odmerka enkrat na dan.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule

laktoza monohidrat  
magnezijev stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Inhalator vsakega pakiranja je treba zavreči, ko porabite vse kapsule tega pakiranja.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za zagotovitev zaščite pred vlago je treba kapsule vedno shranjevati v originalnem pretisnem omotu in jih vzeti iz njega šele tik pred uporabo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Telo in pokrovček inhalatorja sta iz akrilonitril-butadien-stirena, potisni gumbi so narejeni iz metil-metakrilat-akrilonitril-butadien-stirena. Igle in vzmeti so iz nerjavečega jekla. Vsak pretisni omot vsebuje 6 ali 10 trdih kapsul.

Perforirani pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerek iz PA/Alu/PVC – Alu.

Posamično pakiranje vsebuje 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 ali 90x1 trdo kapsulo in 1 inhalator.

Skupno pakiranje vsebuje 96 trdih kapsul (4 pakiranja po 24x1) in 4 inhalatorje.

Skupno pakiranje vsebuje 150 trdih kapsul (15 pakiranj po 10x1) in 15 inhalatorjev.

Skupno pakiranje vsebuje 150 trdih kapsul (25 pakiranj po 6x1) in 25 inhalatorjev.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

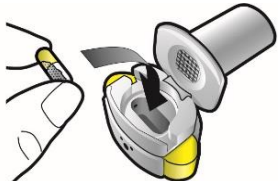
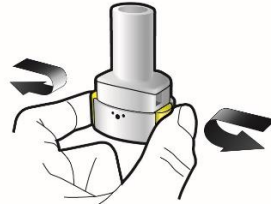
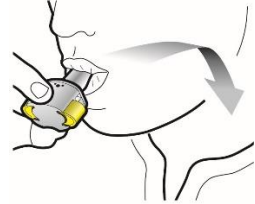

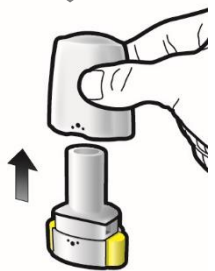

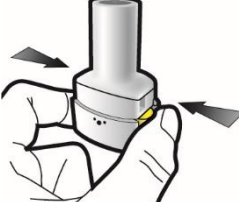






### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

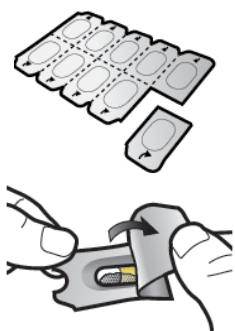
Vedno je treba uporabiti inhalator, ki je priložen novemu pakiranju zdravila. Inhalator vsakega pakiranja je treba zavreči, ko porabite vse kapsule tega pakiranja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## Navodila za rokovanje in uporabo

Prosimo, da pred uporabo zdravila Ulunar Breezhaler v celoti preberete spodnja **navodila za uporabo**.

			
<b>vstavite</b>	<b>predrite in izpustite</b>	<b>globoko vdihnite</b>	<b>preverite, da je kapsula prazna</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>preverite</b>
 <p><b>Korak 1a:</b> <b>Snemite pokrovček.</b></p>  <p><b>Korak 1b:</b> <b>Odprite inhalator.</b></p>	 <p><b>Korak 2a:</b> <b>Enkrat predrite kapsulo.</b> Inhalator držite pokonci. Kapsulo predrete tako, da oba stranska gumba istočasno močno stisnete. Ko se kapsula predre, morate slišati zvok. <u>Kapsulo predrite samo enkrat.</u></p>  <p><b>Korak 2b:</b> <b>Stranska gumba izpustite.</b></p>	 <p><b>Korak 3a:</b> <b>Izdihnite kolikor morete. Ne pihajte v inhalator.</b></p>  <p><b>Korak 3b:</b> <b>Zdravilo globoko vdihnite.</b> Držite inhalator kot kaže slika. Ustnik namestite v usta in ga čvrsto objemite z ustnicami. <u>Pri tem ne pritiskajte stranskih gumbov.</u></p>	 <p><b>Preverite, da je kapsula prazna.</b> Odprite inhalator in pogledajte, ali je v kapsuli ostalo še kaj praška.</p> <p>Če je v kasuli še prašek:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zaprite inhalator.</li><li>• ponovite korake 3a do 3c.</li></ul>  <p><b>ostanki praška</b></p>  <p><b>prazno</b></p>



Korak 1c:

**Vzemite kapsulo.**

Po perforaciji odtrgajte eno enoto s pretisnega omota.

Odlepите zaščitno plast in vzamite kapsulo.

Kapsule ne potiskajte skozi folijo.

Kapsule ne smete pogoltniti.



Korak 1d:

**Vstavite kapsulo.**

Kapsule nikoli ne nameščajte neposredno v ustnik.



Korak 1e:

**Zaprte inhalator.**

Vdihnite hitro in globoko kolikor morete.  
Med vdihovanjem boste slišali brneč zvok.  
Med vdihom lahko začutite okus zdravila.



Korak 3c:

**Zadržite dih.**

Zadržite dih do 5 sekund.



**Odstranite prazno kapsulo.**

Prazno kapsulo odvrzite med gospodinjske odpadke.

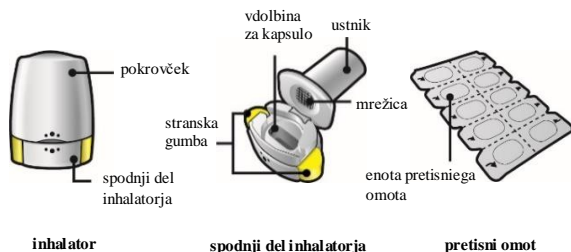
Zaprte inhalator in ga pokrijte s pokrovčkom.

**Pomembne informacije**

- Ulunar Breezhaler kapsule vedno shranjujte v pretisnem omotu in jih vzemite iz njega šele tik pred uporabo.
- Pri jemanju kapsule iz pretisnega omota je ne potiskajte skozi folijo.
- Kapsule ne smete pogoltniti.
- Kapsul Ulunar Breezhaler ne uporabljajte z nobenim drugim inhalatorjem.
- Inhalatorja Ulunar Breezhaler ne uporabljajte za inhaliranje drugih zdravil iz kapsul.
- Kapsule nikoli ne dajajte v usta oziroma je ne nameščajte v ustnik inhalatorja.
- Stranska gumba pritisnite samo enkrat.
- Ne pihajte v ustnik.
- Ko vdihujete skozi ustnik, ne pritiskajte stranskih gumbov.
- Kapsule ne prijemajte z mokrimi rokami.
- Inhalatorja nikoli ne umivajte z vodo.

Vaše pakiranje zdravila Ulunar Breezhaler vsebuje:

- en inhalator Ulunar Breezhaler,
- enega ali več pretisnih omotov, vsak vsebuje 6 ali 10 kapsul zdravila Ulunar Breezhaler, ki jih vstavljate v inhalator.



## Pogosta vprašanja

### Zakaj med inhalacijo ni bilo slišati brnenja inhalatorja?

Kapsula se je morda zataknila v vdolbini. Če se to zgodi, previdno sprostite kapsulo z rahlim trkanjem ob spodnji del inhalatorja. Ponovno inhalirajte zdravilo, tako da ponovite korake 3a do 3c.

### Kaj naj naredim, če je v kapsuli še prašek?

Niste prejeli dovolj zdravila. Zaprite inhalator in ponovite korake 3a do 3c.

### Po inhaliranju kašljam – ali je to pomembno?

To se lahko zgodi. Če ste kapsulo izpraznili, ste prejeli dovolj zdravila.

### Na jeziku sem začutil manjši delec kapsule – ali je to pomembno?

To se lahko zgodi. To vam ne bo škodovalo. Možnost, da se kapsula zdrobi v manjše delce, je večja, če kapsulo nehote predrete več kot enkrat.

## Čiščenje inhalatorja

Ustnik z notranje in zunanje strani očistite s čisto, suho krpico, ki ne pušča vlaken, da odstranite ostanke praška. Inhalator naj bo vedno suh. Inhalatorja nikoli ne umivajte z vodo.

## Odstranjevanje inhalatorja po uporabi

Vsak inhalator je potrebno zavreči, ko porabite vse kapsule iz pakiranja. Vprašajte farmacevta o načinu odstranjevanja inhalatorja po uporabi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/14/917/001-008

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 23. april 2014  
Datum zadnjega podaljšanja: 15. januar 2019

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Nemčija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **ZUNANJA ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA**

#### **1. IME ZDRAVILA**

Ulunar Breezhaler 85 mikrogramov/43 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule indakaterol/glikopironij

#### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 110 mikrogramov indakaterola in 50 mikrogramov glikopironija. Količina inhaliranega indakaterola je 85 mikrogramov (kar ustreza 110 mikrogramom indakaterolijevega maleata), inhaliranega glikopironija pa 43 mikrogramov (kar ustreza 54 mikrogramom glikopironijevega bromida).

#### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi: laktozo in magnezijev stearat.  
Za več podatkov glejte navodilo za uporabo.

#### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za inhaliranje, trda kapsula

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

#### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Uporabljajte samo s priloženim inhalatorjem.  
Kapsul ne smete pogoltniti.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za inhaliranje  
zdravljenje za 90 dni [90 x 1 kapsula + samo 1 inhalator].

#### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

## **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

Inhalator vsakega pakiranja je treba zavreči, ko porabite vse kapsule tega pakiranja.

## **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Kapsule shranjujte v originalnem pretisnem omotu, da jih zaščitite pred vlago, in jih vzemite iz ovojnine šele tik pred uporabo.

## **10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

## **11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

## **13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

## **14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **15. NAVODILA ZA UPORABO**

## **16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ulunar Breezhaler

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)**

#### **1. IME ZDRAVILA**

Ulunar Breezhaler 85 mikrogramov/43 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule indakaterol/glikopironij

#### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 110 mikrogramov indakaterola in 50 mikrogramov glikopironija. Količina inhaliranega indakaterola je 85 mikrogramov (kar ustreza 110 mikrogramom indakaterolijevega maleata), inhaliranega glikopironija pa 43 mikrogramov (kar ustreza 54 mikrogramom glikopironijevega bromida).

#### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi: laktozo in magnezijev stearat.  
Za več podatkov glejte navodilo za uporabo.

#### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za inhaliranje, trda kapsula

Skupno pakiranje: 96 kapsul (4 pakiranja po 24 x 1) in 4 inhalatorji.  
Skupno pakiranje: 150 kapsul (15 pakiranj po 10 x 1) in 15 inhalatorjev.  
Skupno pakiranje: 150 kapsul (25 pakiranj po 6 x 1) in 25 inhalatorjev.

#### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Uporabljajte samo s priloženim inhalatorjem.  
Kapsul ne smete pogoltniti.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za inhaliranje

#### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**



## 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do  
Inhalator vsakega pakiranja je treba zavreči, ko porabite vse kapsule tega pakiranja.

## 9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.  
Kapsule shranjujte v originalnem pretisnem omotu, da jih zaščitite pred vlago, in jih vzemite iz ovojnine šele tik pred uporabo.

## 10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

## 11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

## 12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/917/005	Skupno pakiranje obsega 4 pakiranja (24 kapsul + 1 inhalator)
EU/1/14/917/008	Skupno pakiranje obsega 15 pakiranj (10 kapsul + 1 inhalator)
EU/1/14/917/006	Skupno pakiranje obsega 25 pakiranj (6 kapsul + 1 inhalator)

## 13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

## 14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## 15. NAVODILA ZA UPORABO

## 16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ulunar Breezhaler

## 17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)**

#### **1. IME ZDRAVILA**

Ulunar Breezhaler 85 mikrogramov/43 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule indakaterol/glikopironij

#### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 110 mikrogramov indakaterola in 50 mikrogramov glikopironija. Količina inhaliranega indakaterola znaša 85 mikrogramov (kar ustreza 110 mikrogramom indakaterolijevega maleata), inhaliranega glikopironija pa 43 mikrogramov (kar ustreza 54 mikrogramom glikopironijevega bromida).

#### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi: laktozo in magnezijev stearat.  
Za več podatkov glejte navodilo za uporabo.

#### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za inhaliranje, trda kapsula

24 x 1 kapsula + 1 inhalator. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.  
10 x 1 kapsula + 1 inhalator. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.  
6 x 1 kapsula + 1 inhalator. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

#### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Uporabljajte samo s priloženim inhalatorjem.  
Kapsul ne smete pogoltniti.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za inhaliranje

#### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do  
Inhalator vsakega pakiranja je treba zavreči, ko porabite vse kapsule tega pakiranja.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.  
Kapsule shranjujte v originalnem pretisnem omotu, da jih zaščitite pred vlago, in jih vzemite iz ovojnine šele tik pred uporabo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/14/917/005	Skupno pakiranje obsega 4 pakiranja (24 kapsul + 1 inhalator)
EU/1/14/917/008	Skupno pakiranje obsega 15 pakiranj (10 kapsul + 1 inhalator)
EU/1/14/917/006	Skupno pakiranje obsega 25 pakiranj (6 kapsul + 1 inhalator)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ulunar Breezhaler

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**NOTRANJA STRAN ZAVIHKA ZUNANJE ŠKATLE POSAMIČNEGA PAKIRANJA IN  
VMESNE ŠKATLE SKUPNEGA PAKIRANJA**

**1. DRUGI PODATKI**

- 1           vstavite
  - 2           predrite in izpusite
  - 3           globoko vdihnite
- Preverite   preverite, da je kapsula prazna

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Ulunar Breezhaler 85 µg /43 µg prašek za inhaliranje  
indakaterol/glikopironij

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

samo za inhaliranje

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

### Ulunar Breezhaler 85 mikrogramov/43 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule indakaterol/glikopironij

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovo prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Ulunar Breezhaler in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ulunar Breezhaler
3. Kako uporabljati zdravilo Ulunar Breezhaler
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ulunar Breezhaler
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Navodila za uporabo inhalatorja Ulunar Breezhaler

#### **1. Kaj je zdravilo Ulunar Breezhaler in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo Ulunar Breezhaler**

To zdravilo vsebuje dve zdravilni učinkovini, ki ju imenujemo indakaterol in glikopironij. Sodita v skupino zdravil z imenom bronhodilatatorji.

##### **Za kaj uporabljamo zdravilo Ulunar Breezhaler**

To zdravilo uporabljamo za lajšanje dihanja pri odraslih bolnikih, ki imajo težave z dihanjem zaradi bolezni, ki se imenuje kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB). Pri KOPB se mišice okrog dihalnih poti stisnejo, kar otežuje dihanje. To zdravilo zmanjša napetost teh mišic v pljučih, tako da zrak lažje vstopi v pljuča in izstopi iz njih.

Če boste to zdravilo uporabljali enkrat na dan, vam bo pomagalo pri zmanjševanju vpliva KOPB na vaše vsakodnevno življenje.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ulunar Breezhaler**

##### **Ne uporabljajte zdravila Ulunar Breezhaler**

- če ste alergični na indakaterol, glikopironij ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Ulunar Breezhaler se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če kaj od navedenega velja za vas:

- če imate astmo - tega zdravila ne smete uporabljati za zdravljenje astme,
- če imate težave s srcem,
- če imate epileptične napade ali krče,
- če imate težave s ščitnico (hipertiroidizem),
- če imate sladkorno bolezen,
- če za svojo pljučno bolezen uporabljate katero od zdravil, ki vsebuje zdravilno učinkovino, ki je podobna (je iz iste skupine zdravil) kot učinkovini v zdravilu Ulunar Breezhaler (glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo Ulunar Breezhaler"),
- če imate težave z ledvicami,
- če imate hude težave z jetri,
- če imate očesno bolezen, ki se imenuje glavkom zaprtega zakotja,
- če imate težave pri uriniranju.

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas (oziroma o tem niste prepričani), **se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden začnete uporabljati to zdravilo.**

## **Med zdravljenjem z zdravilom Ulunar Breezhaler**

- Če pride do česarkoli od spodaj navedenega, **takoj prenehajte uporabljati to zdravilo in poiščite zdravniško pomoč:**
  - če vas začne boleti ali ščemeti v očeh, če se vam začasno zamegli vid, če opazate svetlobne ali živobarvne kolobarje okrog luči, pri tem pa so vaše oči pordele - to so lahko znaki napada akutnega glavkoma zaprtega zakotja;
  - če težko dihate ali požirate, če vam otekajo jezik, ustnice ali obraz, če imate izpuščaj srbečico ali koprivnico (znaki alergijske reakcije);
  - če vas začne takoj po uporabi tega zdravila stiskati v prsih, če začnete kašljati, če vam v pljučih piska ali vam zmanjkuje sape – to so lahko znaki stanja, ki ga imenujemo paradoksní bronhospazem.
- **Takoj obvestite zdravnika**, če se simptomi KOPB, kot so zadihanost, piskanje v pljučih ali kašelj, ne izboljšajo ali če se poslabšajo.

Zdravilo Ulunar Breezhaler je namenjeno rednemu zdravljenju vaše KOPB. Tega zdravila ne uporabljajte za zdravljenje nenadnih napadov zadihanosti ali piskajočega dihanja.

## **Otroci in mladostniki**

Tega zdravila ne dajajte otrokom ali mladostnikom, ki so stari manj kot 18 let, ker uporaba zdravila v tej starostni skupini ni bila proučena.

## **Druga zdravila in zdravilo Ulunar Breezhaler**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še posebno pomembno je, da zdravniku poveste, če:

- uporabljate katero od zdravil, ki so morda podobna zdravilu Ulunar Breezhaler (vsebujejo podobne učinkovine);
- jemljete zdravila, ki jih imenujemo antagonisti beta adrenergičnih receptorjev in jih lahko uporabljamo pri zdravljenju visokega krvnega tlaka ali drugih težav s srcem (na primer propranolol) ali pa pri bolezni oči, ki jo imenujemo glavkom (na primer timolol);
- jemljete zdravila, ki znižujejo raven kalija v krvi. Med njimi so:
  - steroidi (na primer prednizolon),
  - diuretiki (tablete za odvajanje vode) za zdravljenje visokega krvnega tlaka (na primer hidroklorotiazid),
  - zdravila za težave z dihanjem (na primer teofilin).

### **Nosečnost in dojenje**

O uporabi tega zdravila v nosečnosti ni na voljo nobenih podatkov in prav tako ni znano, ali zdravilni učinkovini tega zdravila prehajata v materino mleko. Indakaterol, ki je ena od učinkovin v zdravilu Ulunar Breezhaler, lahko zaradi svojega delovanja na maternico zavira porod.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravila Ulunar Breezhaler ne smete uporabljati, razen če vam tako naroči zdravnik.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Malo verjetno je, da bi to zdravilo vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Lahko pa to zdravilo povzroča omotičnost (glejte poglavje 4). Če v času jemanja tega zdravila čutite omotičnost, ne vozite in ne upravljajte strojev.

### **Zdravilo Ulunar Breezhaler vsebuje laktozo**

To zdravilo vsebuje laktozo (23,5 mg na kapsulo). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Ulunar Breezhaler**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Koliko zdravila Ulunar Breezhaler je treba uporabljati**

Običajni odmerek je inhaliranje vsebine ene kapsule vsak dan.

To zdravilo morate inhalirati samo enkrat na dan, saj deluje 24 ur. Ne uporabljajte večjega odmerka, kot vam je naročil vaš zdravnik.

### **Starejši (stari 75 let ali več)**

Če ste stari 75 let ali več, lahko uporabljate to zdravilo v enakem odmerku kot drugi odrasli.

### **Kdaj je treba inhalirati zdravilo Ulunar Breezhaler**

To zdravilo uporabljajte vsak dan ob istem času. Tako se boste tudi lažje spomnili, da morate vzeti zdravilo.

Zdravilo Ulunar Breezhaler lahko inhalirate kadarkoli, pred ali po uživanju hrane oziroma pijače.

### **Kako inhalirati zdravilo Ulunar Breezhaler**

- Zdravilo Ulunar Breezhaler je namenjeno inhaliranju.
- V škatli boste našli inhalator in kapsule (v pretisnih omotih), ki vsebujejo zdravilo v obliki praška za inhaliranje. Kapsule uporabljajte samo z inhalatorjem, ki je priložen v škatli (inhalator Ulunar Breezhaler). Kapsule do uporabe pustite v pretisnem omotu.
- Z enote pretisnega omota odlepите zaščitno plast - kapsul ne potiskajte skozi folijo.
- Ko odprete novo škatlo z zdravilom, začnite uporabljati tudi nov inhalator Ulunar Breezhaler, ki je priložen pakiranju.
- Inhalator vsakega pakiranja zavržite, ko porabite vse kapsule tega pakiranja.
- Kapsul ne smete pogoltniti.
- Več o uporabi inhalatorja boste našli v navodilih na koncu tega Navodila za uporabo.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Ulunar Breezhaler, kot bi smeli**

Če ste vdihnili preveč tega zdravila ali če kdo drug pomotoma uporabi vaše kapsule, takoj obvestite zdravnika ali pojdite do najbližjega oddelka za nujno pomoč. Tam pokažite škatlo z zdravilom Ulunar Breezhaler. Morda bo potrebna zdravniška pomoč. Morda boste opazili, da vam srce bije hitreje kot običajno, morda vas bo bolela glava ali pa boste zaspani, vam bo slabo ali vas bo sililo na bruhanje, morda pa boste opazili motnje vida, zaprtost ali oteženo odvajanje urina.

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Ulunar Breezhaler**

Če pozabite inhalirati odmerek ob običajnem času, ga inhalirajte čimprej istega dne. Naslednjega dne inhalirajte odmerek kot običajno. Na isti dan ne inhalirajte več kot en odmerek zdravila.

### **Kako dolgo je treba nadaljevati z uporabo zdravila Ulunar Breezhaler**

- Zdravljenje z zdravilom Ulunar Breezhaler nadaljujte tako dolgo, kot vam naroči zdravnik.
- KOPB je dolgotrajna bolezen in zdravilo Ulunar Breezhaler morate uporabljati **vsak dan**, ne le takrat, ko težko dihate ali imate katerega od drugih simptomov KOPB.

Če vas zanima, kako dolgo je treba nadaljevati z uporabo tega zdravila, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Nekateri neželeni učinki so lahko resni:**

### **Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)**

- oteženo dihanje ali požiranje, otekanje jezika, ustnic ali obraza, koprivnica, izpuščaj - to so lahko znaki alergijske reakcije;
- občutek utrujenosti ali hude žeje, povečan apetit brez povečanja telesne mase in odvajanje večjih količin urina kot običajno - to so lahko znaki zvišane ravni sladkorja v krvi (hiperglikemije).

### **Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)**

- stiskajoča bolečina v prsih s povečanim znojenjem – lahko gre za resne težave s srcem (za ishemično bolezen srca);
- otekanje, zlasti jezika, ustnic, obraza ali grla oziroma žrela (kar so lahko znaki angioedema);
- oteženo dihanje s piskanjem v pljučih ali s kašljem;
- bolečina ali ščemenje v očeh, začasno zamegljen vid, zaznavanje svetlobnih ali živobarvnih kolobarjev okrog luči v povezavi s pordelostjo oči - to so lahko znaki glavkoma;
- nepravilno bitje srca.

Če pride do katerega od navedenih resnih neželenih učinkov, **takoj poiščite zdravniško pomoč.**

## **Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:**

### **Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

- zamašen nos, kihanje, kašelj, glavobol z zvišano telesno temperaturo ali brez nje - to so lahko znaki okužbe zgornjih dihal.

### **Pogosti**

- kombinacija vnetega žrela in izcedka iz nosu - to sta lahko znaka nazofaringitisa
- boleče in pogosto uriniranje – to sta lahko znaka okužbe sečil, ki se imenuje cistitis
- občutek pritiska ali bolečine pod očmi ali v čelu – to je lahko znak vnetja sinusov, ki se imenuje sinusitis
- izcedek iz nosu ali zamašen nos
- omotičnost
- glavobol
- kašelj
- vnetje žrela in grla
- bolečine v trebuhu, prebavne težave
- zobna gniloba
- ovirano in boleče uriniranje – to sta lahko znaka zapore sečnega mehurja ali zastoja urina
- zvišana telesna temperatura
- bolečina v prsih

### **Občasni**

- nespečnost
- hiter srčni utrip
- palpitacije – znak nepravilnega bitja srca
- spremembe glasu (hripavost)
- krvavitve iz nosu
- driska ali bolečine v trebuhu
- suha usta
- srbenje ali izpuščaj
- bolečine v mišicah, sklepnih vezeh, kitah, sklepih in kosteh
- mišični krči
- bolečine ali prekomerna občutljivost mišic
- bolečine v rokah ali nogah
- otekanje rok, gležnjev in stopal
- utrujenost

### **Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov)**

- mravljinčenje ali odrevenelost

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Ulunar Breezhaler

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "Uporabno do"/"EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Kapsule shranjujte v originalnem pretisnem omotu, da jih zaščitite pred vlago, in jih vzemite iz ovojnine šele tik pred uporabo.

Inhalator vsakega pakiranja je treba zavreči, ko porabite vse kapsule tega pakiranja.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali da je bila že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Ulunar Breezhaler

- Učinkovini sta indakaterol (v obliki maleata) in glikopironijev bromid. Ena kapsula vsebuje 143 mikrogramov indakaterolijevega maleata, kar ustreza 110 mikrogramom indakaterola, in 63 mikrogramov glikopironijevga bromida, kar ustreza 50 mikrogramom glikopironija. Prejeti odmerek (ki pride skozi ustnik inhalatorja) ustreza 85 mikrogramom indakaterola (kar ustreza 110 mikrogramom indakaterolijevega maleata) in 43 mikrogramom glikopironija (kar ustreza 54 mikrogramom glikopironijevga bromida).
- Drugi sestavini inhalacijskega praška sta laktoza monohidrat in magnezijev stearat (glejte poglavje 2 pod "Zdravilo Ulunar Breezhaler vsebuje laktozo").

### Izgled zdravila Ulunar Breezhaler in vsebina pakiranja

Ulunar Breezhaler 85 mikrogramov/43 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule so prozorne in rumene ter vsebujejo bel do skoraj bel prašek. Na telesu kapsule imajo pod dvema modrima črtama modro tiskano oznako zdravila "IGP1 10.50", na pokrovčku pa črno tiskan zaščitni znak družbe (℞).

Pakiranje vsebuje inhalator skupaj s kapsulami v pretisnih omotih. Vsak pretisni omot vsebuje 6 ali 10 trdih kapsul.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:

Posamično pakiranje vsebuje 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 ali 90x1 trdo kapsulo in 1 inhalator.

Skupno pakiranje vsebuje 96 trdih kapsul (4 pakiranja po 24x1) in 4 inhalatorje.

Skupno pakiranje vsebuje 150 trdih kapsul (15 pakiranj po 10x1) in 15 inhalatorjev.

Skupno pakiranje vsebuje 150 trdih kapsul (25 pakiranj po 6x1) in 25 inhalatorjev.

V vaši državi morda niso na voljo vse velikosti pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Proizvajalec**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Nemčija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

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

**Deutschland**

APONTIS PHARMA Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: +49 2173 8955 4949

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

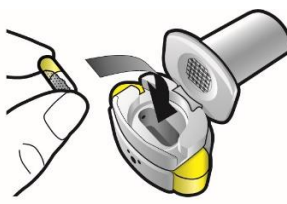
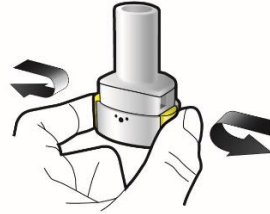
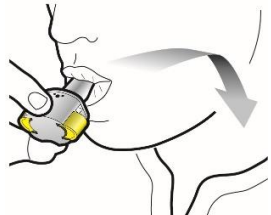
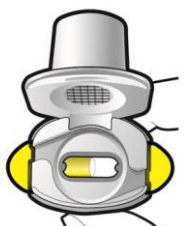
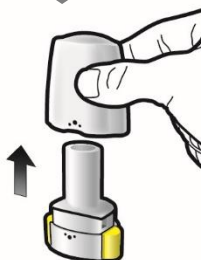

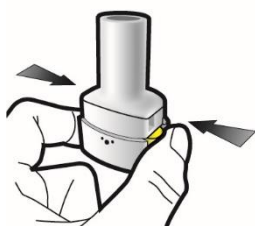

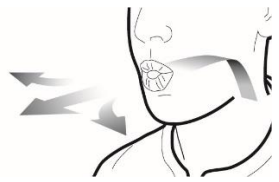

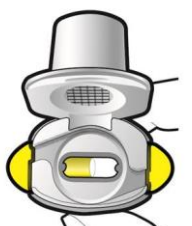


**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>



Prosimo, da pred uporabo zdravila Ulunar Breezhaler v celoti preberete spodnja **navodila za uporabo**.

			
<p><b>vstavite</b></p> <p><b>1</b></p>	<p><b>predrite in izpustite</b></p> <p><b>2</b></p>	<p><b>globoko vdihnite</b></p> <p><b>3</b></p>	<p><b>preverite, da je kapsula prazna</b></p> <p><b>preverite</b></p>
 <p><b>Korak 1a:</b> <b>Snemite pokrovček.</b></p>  <p><b>Korak 1b:</b> <b>Odprite inhalator.</b></p>	 <p><b>Korak 2a:</b> <b>Enkrat predrite kapsulo.</b> Inhalator držite pokonci. Kapsulo predrete tako, da oba stranska gumba istočasno močno stisnete. Ko se kapsula predre, morate slišati zvok. <u>Kapsulo predrite samo enkrat.</u></p>  <p><b>Korak 2b:</b> <b>Stranska gumba izpustite.</b></p>	 <p><b>Korak 3a:</b> <b>Izdihnite kolikor morete. Ne pihajte v inhalator.</b></p>  <p><b>Korak 3b:</b> <b>Zdravilo globoko vdihnite.</b> Držite inhalator kot kaže slika. Ustnik namestite v usta in ga čvrsto objemite z ustnicami. <u>Pri tem ne pritiskajte stranskih gumbov.</u></p>	 <p><b>Preverite, da je kapsula prazna.</b> Odprite inhalator in pogledajte, ali je v kapsuli ostalo še kaj praška.</p> <p>Če je v kasuli še prašek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaprite inhalator.</li> <li>• ponovite korake 3a do 3c.</li> </ul>  <p><b>ostanki praška</b></p>  <p><b>prazno</b></p>



Korak 1c:

**Vzemite kapsulo.**

Po perforaciji odtrgajte eno enoto s pretisnega omota.

Odlepите zaščitno plast in vzamite kapsulo.

Kapsule ne potiskajte skozi folijo.

Kapsule ne smete pogoltniti.



Korak 1d:

**Vstavite kapsulo.**

Kapsule nikoli ne nameščajte neposredno v ustnik.



Korak 1e:

**Zaprte inhalator.**

Vdihnite hitro in globoko kolikor morete.  
Med vdihovanjem boste slišali brneč zvok.  
Med vdihom lahko začutite okus zdravila.



Korak 3c:

**Zadržite dih.**

Zadržite dih do 5 sekund.



**Odstranite prazno kapsulo.**

Prazno kapsulo odvrzite med gospodinske odpadke.

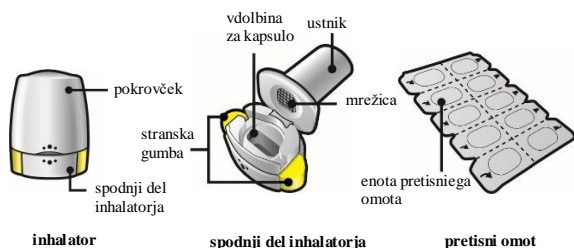
Zaprte inhalator in ga pokrijte s pokrovčkom.

**Pomembne informacije**

- Ulunar Breezhaler kapsule vedno shranjujte v pretisnem omotu in jih vzemite iz njega šele tik pred uporabo.
- Pri jemanju kapsule iz pretisnega omota je ne potiskajte skozi folijo.
- Kapsule ne smete pogoltniti.
- Kapsul Ulunar Breezhaler ne uporabljajte z nobenim drugim inhalatorjem.
- Inhalatorja Ulunar Breezhaler ne uporabljajte za inhaliranje drugih zdravil iz kapsul.
- Kapsule nikoli ne dajajte v usta oziroma je ne nameščajte v ustnik inhalatorja.
- Stranska gumba pritisnite samo enkrat.
- Ne pihajte v ustnik.
- Ko vdihujete skozi ustnik, ne pritiskajte stranskih gumbov.
- Kapsule ne prijemajte z mokrimi rokami.
- Inhalatorja nikoli ne umivajte z vodo.

Vaše pakiranje zdravila Ulunar Breezhaler vsebuje:

- en inhalator Ulunar Breezhaler,
- enega ali več pretisnih omotov, vsak vsebuje 6 ali 10 kapsul zdravila Ulunar Breezhaler, ki jih vstavljate v inhalator.



## Pogosta vprašanja

### Zakaj med inhalacijo ni bilo slišati brnenja inhalatorja?

Kapsula se je morda zataknila v vdolbini. Če se to zgodi, previdno sprostite kapsulo z rahlim trkanjem ob spodnji del inhalatorja. Ponovno inhalirajte zdravilo, tako da ponovite korake 3a do 3c.

### Kaj naj naredim, če je v kapsuli še prašek?

Niste prejeli dovolj zdravila. Zaprite inhalator in ponovite korake 3a do 3c.

### Po inhaliranju kašljam – ali je to pomembno?

To se lahko zgodi. Če ste kapsulo izpraznili, ste prejeli dovolj zdravila.

### Na jeziku sem začutil manjši delec kapsule – ali je to pomembno?

To se lahko zgodi. To vam ne bo škodovalo. Možnost, da se kapsula zdrobi v manjše delce, je večja, če kapsulo nehote predrete več kot enkrat.

## Čiščenje inhalatorja

Ustnik z notranje in zunanje strani očistite s čisto, suho krpico, ki ne pušča vlaken, da odstranite ostanke praška. Inhalator naj bo vedno suh. Inhalatorja nikoli ne umivajte z vodo.

## Odstranjevanje inhalatorja po uporabi

Vsak inhalator je potrebno zavreči, ko porabite vse kapsule iz pakiranja. Vprašajte farmacevta o načinu odstranjevanja inhalatorja po uporabi.