

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ulunar Breezhaler 85 mikrogram/43 mikrogram, inhalationspulver, hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 143 µg indakaterolmaleat motsvarande 110 µg indakaterol och 63 µg glykopyrroloniumbromid motsvarande 50 µg glykopyrrolonium.

Varje avgiven dos (den dos som lämnar inhalatorns munstycke) innehåller 110 µg indakaterolmaleat motsvarande 85 µg indakaterol och 54 µg glykopyrroloniumbromid motsvarande 43 µg glykopyrrolonium.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje kapsel innehåller 23,5 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationspulver, hård kapsel

Kapslar med transparent, gul överdel och naturell, transparent underdel innehållande ett vitt till nästan vitt pulver, med produktkoden ”IGP110.50” tryckt med blått under två blå streck på underdelen och företagets logotyp (†) tryckt med svart på överdelen.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ulunar Breezhaler är indicerat som bronkvidgande underhållsbehandling för att lindra symtom hos vuxna patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Rekommenderad dos är inhalation av innehållet i en kapsel en gång dagligen med Ulunar Breezhaler inhalator.

Ulunar Breezhaler bör administreras vid samma tidpunkt varje dag. Om en dos glöms bort, ska nästa dos tas så snart som möjligt. Patienterna ska informeras om att inte ta mer än en dos dagligen.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre population*

Äldre patienter (75 år och äldre) kan använda rekommenderad dos av Ulunar Breezhaler.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning kan använda rekommenderad dos av Ulunar Breezhaler. Patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning eller terminal, dialyskrävande njursvikt ska endast använda det om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning kan använda rekommenderad dos av Ulunar Breezhaler. Data saknas för Ulunar Breezhaler avseende patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och därför ska försiktighet iakttas för dessa patienter (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrik population*

Det finns ingen relevant användning av Ulunar Breezhaler för en pediatrik population (under 18 år) vid indikationen KOL. Säkerhet och effekt för Ulunar Breezhaler för barn har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Endast för inhalation. Kapslarna får inte sväljas.

Kapslarna får endast administreras med Ulunar Breezhaler inhalator (se avsnitt 6.6).

Patienterna ska informeras om hur produkten administreras korrekt. Patienter som inte upplever att andningen förbättras bör tillfrågas om de sväljer läkemedlet i stället för att inhalera det.

Anvisningar om användning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Ulunar Breezhaler ska inte administreras samtidigt med läkemedel som innehåller andra långverkande beta-agonister eller långverkande antikolinergika, vilka är de farmakoterapeutiska komponenterna som ingår i Ulunar Breezhaler (se avsnitt 4.5).

#### Astma

Ulunar Breezhaler ska inte användas för behandling av astma eftersom data saknas för denna indikation.

Långverkande beta<sub>2</sub>-agonister kan, i samband med astmabehandling, öka risken för allvarliga astmarelaterade biverkningar inklusive astmarelaterade dödsfall.

#### Ej för akut användning

Ulunar Breezhaler är inte indicerat för behandling av akuta episoder av bronkospasm.

#### Överkänslighet

Akuta överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter administrering av indakaterol eller glykopyrronium, vilka är komponenterna i Ulunar Breezhaler. Om tecken som tyder på allergiska reaktioner uppkommer, i synnerhet angioödem (svårigheter att andas eller svälja, svullnad av tunga, läppar och ansikte), urtikaria eller hudutslag, ska behandlingen avbrytas omedelbart och alternativ behandling sättas in.

#### Paradoxal bronkospasm

Liksom med annan inhalationsbehandling kan administrering av Ulunar Breezhaler leda till paradoxal bronkospasm, som kan vara livshotande. Om detta händer, ska behandlingen omedelbart sättas ut och alternativ behandling sättas in.

### Antikolinerga effekter associerade med glykopyrronium

#### *Trångvinkelglaukom*

Data saknas för patienter med trångvinkelglaukom. Ulunar Breezhaler ska därför användas med försiktighet hos dessa patienter.

Patienterna ska informeras om tecken och symtom på trångvinkelglaukom samt instrueras att sluta använda Ulunar Breezhaler vid något av dessa tecken eller symtom.

#### *Urinretention*

Data saknas för patienter med urinretention. Ulunar Breezhaler ska därför användas med försiktighet hos dessa patienter.

### Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild eller måttlig njurfunktionsnedsättning sågs en måttlig genomsnittlig ökning av den totala systemiska exponeringen ( $AUC_{last}$ ) för glykopyrronium på upp till 1,4 gånger och hos patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning eller terminal njursvikt på upp till 2,2 gånger. Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (skattad glomerulär filtrationshastighet under 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), inklusive patienter med terminal, dialyskrävande njursvikt, ska endast använda Ulunar Breezhaler om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken (se avsnitt 5.2). Dessa patienter ska följas noga med avseende på potentiella biverkningar.

### Kardiovaskulära effekter

Ulunar Breezhaler användas med försiktighet hos patienter med hjärtkärlsjukdom (kranskärlssjukdom, akut myokardinfarkt, hjärtarytmier, hypertoni).

Beta<sub>2</sub>-agonister kan orsaka kliniskt signifikanta kardiovaskulära effekter hos vissa patienter såsom ökad puls, förhöjt blodtryck och/eller symtom. Om sådana effekter uppträder med detta läkemedel kan det vara nödvändigt att avbryta behandlingen. Dessutom har beta-agonister rapporterats orsaka elektrokardiografiska (EKG) förändringar, såsom avflackning av T-vågen, förlängning av QT-intervallet och sänkning av ST-segmentet. Den kliniska betydelsen av dessa observationer är emellertid okänd. Därför bör långverkande beta<sub>2</sub>-agonister användas med försiktighet hos patienter med känd eller misstänkt förlängning av QT-intervallet eller hos de som behandlas med läkemedel som påverkar QT-intervallet.

Patienter med instabil ischemisk hjärtsjukdom, vänsterkammarsvikt, tidigare hjärtinfarkt, arytmier (förutom kroniskt stabilt förmaksflimmer), anamnes på långt QT-syndrom eller de vars QTc (Fridericia-metoden) var förlängt (>450 ms) exkluderades från kliniska prövningar, varför det inte finns någon erfarenhet från dessa patientgrupper. Ulunar Breezhaler ska användas med försiktighet hos dessa patientgrupper.

### Hypokalemi

Hos vissa patienter kan beta<sub>2</sub>-agonister orsaka signifikant hypokalemi som kan ha ogynnsamma effekter på hjärtkärlsystemet. Sänkningen av serumkalium är vanligen övergående och kräver inte substitution. Hos patienter med svår KOL kan hypokalemi förstärkas av hypoxi och annan samtidig behandling, vilket kan leda till ökad benägenhet för hjärtarytmier (se avsnitt 4.5).

Inga fall av kliniskt relevant hypokalemi har observerats i kliniska studier av Ulunar Breezhaler vid rekommenderad terapeutisk dos (se avsnitt 5.1).

### Hyperglykemi

Inhalation av höga doser beta<sub>2</sub>-agonister kan höja glukoshalten i plasma. När diabetespatienter påbörjar behandling med Ulunar Breezhaler bör plasmaglukos kontrolleras noggrant.

I kliniska långtidsstudier fick fler patienter kliniskt betydande förändringar i blodglukos (4,9 %) vid behandling med rekommenderad dos av Ulunar Breezhaler än vid behandling med placebo (2,7 %). Ulunar Breezhaler har inte undersökts på patienter med icke välreglerad diabetes mellitus.

### Generella rubbningar

Ulunar Breezhaler ska användas med försiktighet hos patienter med krampsjukdomar eller tyreotoxikos och hos patienter som svarar ovanligt kraftigt på beta<sub>2</sub>-agonister.

### Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samtidig administrering av oralt inhalerat indakaterol och glykopyrronium, vid steady state för båda komponenterna, påverkade inte farmakokinetiken för någon av komponenterna.

Inga specifika interaktionsstudier har genomförts med Ulunar Breezhaler. Informationen om interaktioner bygger på risken för var och en av de två komponenterna.

### Samtidig användning som inte rekommenderas

#### *Beta-adrenerga blockerare*

Beta-adrenerga blockerare kan försvaga eller motverka effekten av beta<sub>2</sub>-agonister. Därför bör Ulunar Breezhaler inte ges tillsammans med beta-adrenerga blockerare (inklusive ögondroppar) om inte tvingande skäl föreligger. Om sådan behandling är nödvändig ska hjärtsелеktiva beta-adrenerga blockerare väljas i första hand och administreras med försiktighet.

#### *Antikolinergika*

Samtidig administrering av Ulunar Breezhaler med andra antikolinerga läkemedel har inte studerats och rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

#### *Sympatomimetika*

Samtidig administrering av andra sympatomimetika (ensamma eller som del i kombinationsterapi) kan förstärka biverkningarna av indakaterol (se avsnitt 4.4).

### Samtidig användning som kräver försiktighet

#### *Behandling som kan medföra hypokalemi*

Behandling med metylxantinderivat, steroider eller icke-kaliumsparande diuretika kan medföra hypokalemi. Samtidig behandling kan således förstärka beta<sub>2</sub>-agonisters möjliga hypokalemiska effekter och ska därför ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

### Samtidig användning som kräver särskild hänsyn

#### *Metabola och transportörrelaterade interaktioner*

Hämning av de mekanismer som framförallt bidrar till clearance av indakaterol, CYP3A4 och P-glykoprotein (P-gp), ökar den systemiska exponeringen för indakaterol med upp till två gånger. Mot bakgrund av den erfarenhet av indakaterol som erhållits i kliniska studier, med den dubbla högsta rekommenderade indakateroldosen i upp till ett år, väcker storleken på den interaktionsorsakade exponeringsökningen inte några farhågor vad beträffar säkerheten.

#### *Cimetidin eller andra hämmare av organisk katjontransport*

Cimetidin, en hämmare av organisk katjontransport som anses bidra till den renala utsöndringen av glykopyrronium, ökade den totala exponeringen (AUC) för glykopyrronium med 22 % och minskade njurclearance med 23 % i en klinisk studie på friska frivilliga. Baserat på omfattningen av dessa förändringar förväntas ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion vid samtidig administrering av glykopyrronium och cimetidin eller andra hämmare av organisk katjontransport.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Ulunar Breezhaler saknas. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer (se avsnitt 5.3).

Indakaterol kan hämma värkarbetet på grund av en relaxerande effekt på glatt muskulatur i livmodern. Ulunar Breezhaler ska därför endast användas under graviditet om den förväntade nyttan för patienten överväger den potentiella risken för fostret.

### Amning

Det är inte känt om indakaterol, glykopyrronium eller deras metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakokinetiska/toxikologiska data har visat att indakaterol, glykopyrronium och deras metaboliter utsöndras i mjölk hos digivande råttor. Användning av Ulunar Breezhaler hos ammande kvinnor bör endast övervägas om den förväntade nyttan för kvinnan överväger den eventuella risken för spädbarnet (se avsnitt 5.3).

### Fertilitet

Reproduktionsstudier och andra data från djur tyder inte på någon påverkan på fertiliteten hos vare sig män eller kvinnor.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Detta läkemedel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Förekomst av yrsel kan dock påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

## 4.8 Biverkningar

Säkerhetsprofilen bygger på erfarenhet av Ulunar Breezhaler och de enskilda komponenterna.

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Erfarenheten av säkerheten består av exponering för Ulunar Breezhaler under upp till 15 månader vid rekommenderad terapeutisk dos.

Ulunar Breezhaler visade likartade biverkningar som de enskilda komponenterna. Eftersom det innehåller indakaterol och glykopyrronium, kan biverkningar av samma typ och svårighetsgrad som associeras med var och en av dessa komponenter förväntas för kombinationen.

Säkerhetsprofilen karakteriseras av typiska antikolinerga och beta-adrenerga symtom relaterade till de enskilda komponenterna i kombinationen. Andra mycket vanliga biverkningar relaterade till läkemedlet (hos minst 3 % av patienterna på Ulunar Breezhaler och även i högre grad än för placebo) var hosta, nasofaryngit och huvudvärk.

### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar som har setts i kliniska studier och efter försäljningsgodkännande anges enligt MedDRAs organsystemklass (tabell 1). Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med den oftast förekommande biverkningen först. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom bygger frekvenskategorin för varje biverkning på följande konvention: mycket vanliga (>1/10), vanliga (>1/100, <1/10), mindre vanliga (>1/1 000, <1/100), sällsynta (>1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1 Biverkningar**

| <b>Biverkningar</b>                            | <b>Frekvenskategori</b> |
|--|-------------------------|
| <b>Infektioner och infestationer</b>           |                         |
| Övre luftvägsinfektion                         | Mycket vanliga          |
| Nasofaryngit                                   | Vanliga                 |
| Urinvägsinfektion                              | Vanliga                 |
| Sinuit   | Vanliga                 |
| Rinit  | Vanliga                 |
| <b>Immunsystemet</b>                           |                         |
| Överkänslighet                                 | Vanliga                 |
| Angioödem <sup>2</sup>                         | Mindre vanliga          |
| <b>Metabolism och nutrition</b>                |                         |
| Hyperglykemi och diabetes mellitus             | Vanliga                 |
| <b>Psykiska störningar</b>                     |                         |
| Insomni  | Mindre vanliga          |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>      |                         |
| Yrsel  | Vanliga                 |
| Huvudvärk                                      | Vanliga                 |
| Parestesi                                      | Sällsynta               |
| <b>Ögon</b>                                    |                         |
| Glaukom <sup>1</sup>                           | Mindre vanliga          |
| <b>Hjärtat</b>                                 |                         |
| Ischemisk hjärtsjukdom                         | Mindre vanliga          |
| Förmaksflimmer                                 | Mindre vanliga          |
| Takykardi                                      | Mindre vanliga          |
| Hjärtklappning                                 | Mindre vanliga          |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> |                         |
| Hosta  | Vanliga                 |
| Orofaryngeal smärta inklusive halsirritation   | Vanliga                 |
| Paradoxal bronkospasm                          | Mindre vanliga          |
| Dysfoni <sup>2</sup>                           | Mindre vanliga          |
| Näsblod  | Mindre vanliga          |
| <b>Magtarmkanalen</b>                          |                         |
| Dyspepsi                                       | Vanliga                 |
| Karies   | Vanliga                 |
| Gastroenterit                                  | Mindre vanliga          |
| Muntorrhet                                     | Mindre vanliga          |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                 |                         |
| Klåda/hudutslag                                | Mindre vanliga          |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>   |                         |
| Muskuloskeletal smärta                         | Mindre vanliga          |
| Muskelspasm                                    | Mindre vanliga          |
| Myalgi   | Mindre vanliga          |
| Smärta i extremitet                            | Mindre vanliga          |
| <b>Njurar och urinvägar</b>                    |                         |
| Blåsobstruktion och urinretention              | Vanliga                 |

### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

|                      |                |
|----------------------|----------------|
| Pyrexia <sup>1</sup> | Vanliga        |
| Bröstmärta           | Vanliga        |
| Perifert ödem        | Mindre vanliga |
| Trötthet             | Mindre vanliga |

<sup>1</sup> Biverkningar observerade med Ulunar Breezhaler men inte med de enskilda komponenterna.

<sup>2</sup> Rapporter som mottagits efter försäljningsgodkännande; frekvensen är dock beräknad utifrån data i kliniska studier.

#### Beskrivning av vissa biverkningar

Hosta var vanligt, men i de flesta fall av lindrig karaktär.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Det finns ingen information avseende kliniskt relevant överdosering med Ulunar Breezhaler.

En överdos av indakaterol kan leda till uttalade effekter typiska för beta<sub>2</sub>-adrenerga stimulantia, dvs. takykardi, tremor, hjärtklappning, huvudvärk, illamående, kräkning, dåsighet, kammararytmier, metabol acidosis, hypokalemi och hyperglykemi eller kan inducera antikolinerga effekter såsom ökat intraokulärt tryck (som orsakar smärta, synrubbingar eller rodnad i ögat), förstoppning eller svårigheter att tömma urinblåsan. Understödjande och symptomatisk behandling är indicerad. I allvarliga fall bör patienten läggas in på sjukhus. Användning av hjärtselektiva betablockerare kan övervägas för att behandla beta<sub>2</sub>-adrenerga effekter, men endast under överinseende av läkare och med yttersta försiktighet eftersom betablockerare kan framkalla bronkospasm.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika i kombination med antikolinergika, ATC-kod: R03AL04

#### Verkningsmekanism

##### *Ulunar Breezhaler*

När indakaterol och glykopyrronium administreras tillsammans i Ulunar Breezhaler, ger de en additiv effekt på grund av deras olika verkningsmekanismer, som är riktade mot olika receptorer och vägar för att uppnå relaxation av glattmuskulatur. På grund av skillnaden i täthet av beta<sub>2</sub>-adrenoreceptorer och M3-receptorer i centrala kontra perifera luftvägar, bör beta<sub>2</sub>-agonister ha större relaxerande effekt i perifera luftvägar medan en antikolinerg substans kan ha större effekt i centrala luftvägar. En kombination av en beta<sub>2</sub>-agonist och en muskarin antagonist kan därför vara gynnsam för att uppnå bronkvidgning i både perifera och centrala luftvägar i lungan.

##### *Indakaterol*

Indakaterol är en långverkande beta<sub>2</sub>-agonist som administreras en gång dagligen. Beta<sub>2</sub>-agonisters farmakologiska effekter, inklusive indakaterol, kan åtminstone delvis hänföras till stimulering av intracellulärt adenylycyklas, det enzym som katalyserar omvandlingen av adenosintrifosfat (ATP) till cykliskt 3'-5'-adenosinmonofosfat (cykliskt AMP). Höjda nivåer av cykliskt AMP leder till relaxation av bronkernas glatta muskulatur. Studier *in vitro* har påvisat en flerfaldigt högre agonistisk aktivitet av indakaterol för beta<sub>2</sub>-receptorer än för beta<sub>1</sub> och beta<sub>3</sub>-receptorer.



Inhalerat indakaterol verkar lokalt i lungan som bronkvidgare. Indakaterol är en partiell agonist med nanomolär potens på humana beta<sub>2</sub>-receptorer.

Även om beta<sub>2</sub>-receptorer är de dominerande adrenerga receptorerna i bronkernas glatta muskulatur och beta<sub>1</sub>-receptorer är de dominerande receptorerna i människans hjärta, finns även beta<sub>2</sub>-receptorer i hjärtat där de utgör 10-50 % av det samlade antalet adrenerga receptorer. På grund av deras förekomst i hjärtat kan man inte utesluta att även mycket selektiva beta<sub>2</sub>-agonister kan påverka hjärtat.

#### *Glykopyrronium*

Glykopyrronium en långverkande muskarinreceptorantagonist (antikolinergikum) för inhalation och bronkvidgande underhållsbehandling av KOL, vilken administreras en gång dagligen. Parasimpatiska nerver är den huvudsakliga neurala reaktionsvägen för bronkkonstriktion i luftvägarna och kolinerg tonus är den viktigaste reversibla komponenten i luftvägsobstruktion vid KOL. Glykopyrronium verkar genom att blockera acetylkolins bronsammandragande effekt på luftvägarnas glatta muskelceller, vilket därmed vidgar luftvägarna.

Glykopyrroniumbromid är en antagonist med hög affinitet till muskarinreceptorer. I studier med radioligandbindning påvisades en mer än 4 gånger högre selektivitet för humana M3-receptorer än för humana M2-receptorer.

#### Farmakodynamiska effekter

Kombinationen av indakaterol och glykopyrronium i Ulunar Breezhaler har en snabbt insättande effekt inom 5 minuter från dosering. Effekten kvarstår under hela doseringsintervallet på 24 timmar.

Efter 26 veckors behandling var den genomsnittliga bronkvidgande effekten 320 ml beräknad på basis av seriella FEV<sub>1</sub>-mätningar under 24 timmar. Ulunar Breezhaler hade signifikant större effekt än indakaterol, glykopyrronium eller tiotropium i monoterapi (skillnad 110 ml för varje jämförelse).

Det finns inga tecken på att effekten av Ulunar Breezhaler avtar över tid (takyfylaxi) vid jämförelser med placebo eller de enskilda komponenterna i monoterapi.

#### *Effekter på hjärtfrekvens*

Effekter på hjärtfrekvens hos friska frivilliga undersöktes efter en engångsdos som var 4 gånger högre än den rekommenderade terapeutiska dosen av Ulunar Breezhaler, administrerad i fyra dossteg, vart och ett med en timmes mellanrum, och jämfördes med effekten av placebo, indakaterol, glykopyrronium och salmeterol.

Den största tidsmatchade ökningen av hjärtfrekvensen jämfört med placebo var +5,69 slag/minut (90 % CI, [2,71, 8,66]) och den största minskningen var -2,51 slag/minut (90 % CI [-5,48, 0,47]). Effekten på hjärtfrekvensen över tid visade totalt sett inte någon konsekvent farmakodynamisk effekt av Ulunar Breezhaler.

Hjärtfrekvensen hos KOL-patienter vid supratherapeutiska dosnivåer undersöktes. Ulunar Breezhaler hade inga relevanta effekter på genomsnittlig hjärtfrekvens under 24 timmar eller på hjärtfrekvensen utvärderad efter 30 minuter, 4 timmar och 24 timmar.

#### *QT-intervall*

Komponenterna i Ulunar Breezhaler har ingen känd risk för QT-förlängning vid kliniska doser. En full QT-studie (TQT) på friska frivilliga med höga doser inhalerat indakaterol (upp till två gånger den maximala rekommenderade terapeutiska dosen) visade ingen kliniskt relevant effekt på QT-intervallet. Inte heller för glykopyrronium observerades någon QT-förlängning i en TQT-studie efter en inhalerad dos på 8 gånger den rekommenderade terapeutiska dosen.

Effekterna av Ulunar Breezhaler på QTc-intervallet undersöktes hos friska frivilliga efter inhalation av Ulunar Breezhaler upp till 4 gånger den rekommenderade terapeutiska dosen i fyra dossteg, vart och ett med en timmes mellanrum. Den största tidsmatchade skillnaden mot placebo var 4,62 ms (90 % CI, 0,40, 8,85 ms), den största tidsmatchade minskningen var -2,71 ms (90 % CI -6,97, 1,54 ms) vilket

visar att Ulunar Breezhaler inte hade någon relevant effekt på QT-intervallet, vilket var förväntat med tanke på komponenternas egenskaper.

Supraterapeutiska doser på mellan 116 mikrog/86 mikrog och 464 mikrog/86 mikrog av Ulunar Breezhaler, administrerat till KOL-patienter, visade att en högre andel patienter hade QTcF-ökningar på mellan 30 ms och 60 ms från baslinjen (intervall 16,0 %-21,6 % mot 1,9 % för placebo). Inga QTcF-ökningar >60 ms från baslinjen sågs. Den högsta dosen på 464 mikrog/86 mikrog av Ulunar Breezhaler gav också ett absolut QTcF-värde >450 ms hos en högre andel patienter (12,2 % mot 5,7 % för placebo).

#### *Serumkalium och blodglukos*

Efter administrering av 4 gånger den rekommenderade terapeutiska dosen Ulunar Breezhaler till friska frivilliga, var effekten på serumkalium mycket liten (maximal skillnad 0,14 mmol/l jämfört med placebo). Den maximala effekten på blodglukos var 0,67 mmol/l.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska fas III-programmet för Ulunar Breezhaler omfattade sex studier som inkluderade över 8 000 patienter: 1) en 26-veckorsstudie med placebo och aktiva kontroller (indakaterol en gång dagligen, glykopyrronium en gång dagligen, öppet tiotropium en gång dagligen), 2) en 26-veckors kontrollerad studie (flutikason/salmeterol två gånger dagligen), 3) en 64-veckors kontrollerad studie (glykopyrronium en gång dagligen, öppet tiotropium en gång dagligen), 4) en 52-veckors placebokontrollerad studie, 5) en 3-veckors ansträngningstoleransstudie med placebo och aktiva kontroller (tiotropium en gång dagligen) och 6) en 52-veckorsstudie med aktiv kontroll (flutikason/salmeterol två gånger dagligen).

I fyra av dessa studier inkluderades patienter med måttlig till svår KOL. I 64-veckorsstudien inkluderades patienter som hade svår till mycket svår KOL och en anamnes på  $\geq 1$  måttlig eller svår KOL-exacerbation det senaste året. I 52-veckorsstudien med aktiv kontroll inkluderades patienter som hade måttlig till mycket svår KOL och en anamnes på  $\geq 1$  måttlig eller svår KOL-exacerbation det senaste året.

#### *Effekter på lungfunktionen*

Ulunar Breezhaler gav en kliniskt betydelsefull förbättring av lungfunktionen (mätt som forcerad expiratorisk volym under en sekund, FEV<sub>1</sub>) i ett antal kliniska studier. I fas III-studier observerades en bronkvidgande effekt inom 5 minuter efter den första dosen, vilken kvarstod under doseringsintervallet på 24 timmar från den första dosen. Den bronkvidgande effekten försvagades inte över tid.

Effektens storlek berodde på graden av reversibilitet av obstruktiviteten vid baslinjen (testad genom administration av en luftrörsvidgande kortverkande muskarinantagonist och en bronkdilaterande kortverkande beta<sub>2</sub>-agonist): patienter med den lägre graden av reversibilitet vid baslinjen (<5 %) uppvisade generellt en lägre bronkdilaterande respons än patienter med högre grad av reversibilitet vid baslinjen ( $\geq 5$  %). Vid vecka 26 (primärt effektmått), ökade Ulunar Breezhaler dalvärdet av FEV<sub>1</sub> med 80 ml hos patienter med den lägre graden av reversibilitet (<5 %) (Ulunar Breezhaler n=82, placebo n=42) (p=0,053) och med 220 ml hos patienter med den högre graden av reversibilitet vid baslinjen ( $\geq 5$  %) (Ulunar Breezhaler n=392, placebo n=190) jämfört med placebo (p<0,001).

#### Dalvärde och maximalt värde för FEV<sub>1</sub>:

Ulunar Breezhaler ökade dalvärdet för FEV<sub>1</sub> efter dosering med 200 ml jämfört med placebo vid tidpunkten för det primära effektmåttet vecka 26 (p<0,001) och gav en statistiskt signifikant ökning jämfört med var och en av de grupper som behandlades med monoterapi (indakaterol och glykopyrronium) liksom tiotropium, såsom framgår av nedanstående tabell.

## Dalvärde för FEV<sub>1</sub> efter dosering (minstakvadratmedelvärde) dag 1 och vecka 26 (primärt effektmått)

| Behandlingsskillnad                | Dag 1            | Vecka 26         |
|------------------------------------|------------------|------------------|
| 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 – glykopyrronium | 80 ml (p<0,001)  | 90 ml (p<0,001)  |
| Ulunar Breezhaler – tiotropium     | 80 ml (p<0,001)  | 80 ml (p<0,001)  |

Genomsnittligt FEV<sub>1</sub> före dosering (genomsnittliga värden uppmätta -45 och -15 minuter före morgondosen av studieläkemedlet) var statistiskt signifikant till fördel för Ulunar Breezhaler vecka 26 jämfört med flutikason/salmeterol (behandlingskillnad enligt minstakvadratmetoden, LS mean, 100 ml, p<0,001), vecka 52 jämfört med placebo (behandlingskillnad, LS mean 189 ml, p<0,001) och vid alla besök fram till vecka 64 jämfört med glykopyrronium (behandlingskillnad, LS mean 70-80 ml, p <0,001) och tiotropium (behandlingskillnad, LS mean 60-80 ml, p <0,001). I 52-veckorsstudien med aktiv kontroll var genomsnittligt FEV<sub>1</sub> före dosering statistiskt signifikant till fördel för Ulunar Breezhaler vid samtliga besök upp till vecka 52, jämfört med flutikason/salmeterol (behandlingskillnad, LS mean 62-86 ml, p <0,001). Ulunar Breezhaler gav en statistiskt signifikant förbättring av maximalt FEV<sub>1</sub> under de första 4 timmarna efter dosering jämfört med placebo vecka 26 (behandlingskillnad, LS mean 330 ml) (p<0,001).

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

Ulunar Breezhaler ökade FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub> efter dosering (primärt effektmått) med 140 ml vecka 26 (p<0,001) jämfört med flutikason/salmeterol.

### Effekter på symtom

#### Andfåddhet:

Ulunar Breezhaler gav en statistiskt signifikant minskad andfåddhet enligt utvärdering med Transitional Dyspnoea Index (TDI), och gav en statistiskt signifikant förbättring av TDI focal score vid vecka 26 jämfört med placebo (behandlingskillnad, LS mean 1,09, p<0,001), tiotropium (behandlingskillnad, LS mean 0,51, p=0,007) och flutikason/salmeterol (behandlingskillnad, LS mean 0,76, p=0,003). Jämfört med indakaterol och glykopyrronium var förbättringen 0,26 respektive 0,21.

En statistiskt signifikant högre andel av patienterna som fick Ulunar Breezhaler svarade med minst 1 poängs förbättring av TDI focal score vecka 26 jämfört med placebo (68,1 % respektive 57,5 %, p=0,004). En högre andel av patienterna uppvisade kliniskt meningsfullt svar vecka 26 med Ulunar Breezhaler jämfört med tiotropium (68,1 % Ulunar Breezhaler mot 59,2 % tiotropium, p=0,016) och flutikason/salmeterol (65,1 % Ulunar Breezhaler mot 55,5 % flutikason/salmeterol, p=0,088).

#### Hälsorelaterad livskvalitet:

Ulunar Breezhaler gav också en statistiskt signifikant effekt på hälsorelaterad livskvalitet mätt med St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), vilket framgår av den lägre totala SGRQ-poängen vid vecka 26 jämfört med placebo (behandlingskillnad, LS mean -3,01, p=0,002) och tiotropium (behandlingskillnad, LS mean -2,13, p=0,009) och minskningen jämfört med indakaterol och glykopyrronium var -1,09 respektive -1,18. Vid vecka 64 var minskningen jämfört med tiotropium statistiskt signifikant (behandlingskillnad, LS mean -2,69, p<0,001). Vid vecka 52 var minskningen jämfört med flutikason/salmeterol statistiskt signifikant (behandlingskillnad, LS mean -1,3, p=0,003).

En högre andel av patienterna som fick Ulunar Breezhaler svarade med en kliniskt meningsfull förbättring av SGRQ-poängen (definierad som en sänkning med minst 4 poäng från baslinjen) vid vecka 26 jämfört med placebo (63,7 % respektive 56,6 %, p=0,088) och tiotropium (63,7 % Ulunar Breezhaler mot 56,4 % tiotropium, p=0,047), vid vecka 64 jämfört med glykopyrronium och tiotropium (57,3 % Ulunar Breezhaler mot 51,8 % glykopyrronium, p=0,055, respektive mot 50,8 % tiotropium, p=0,051) och vid vecka 52 jämfört med flutikason/salmeterol (49,2 % Ulunar Breezhaler mot 43,7 % flutikason/salmeterol, oddskvot: 1,30, p<0,001).

### *Dagliga aktiviteter*

Jämfört med tiotropium gav Ulunar Breezhaler en statistiskt överlägsen förbättring av andelen ”dagar med förmåga att klara vanliga dagliga aktiviteter” under 26 veckor (behandlingskillnad, LS mean 8,45 %,  $p < 0,001$ ). Vid vecka 64 gav Ulunar Breezhaler en numerisk förbättring jämfört med glykopyrronium (behandlingskillnad, LS mean 1,95 %;  $p = 0,175$ ) och en statistisk förbättring jämfört med tiotropium (behandlingskillnad, LS mean 4,96 %;  $p = 0,001$ ).

### *KOL-exacerbationer*

I en 64-veckors studie som utfördes för att jämföra Ulunar Breezhaler ( $n = 729$ ), glykopyrronium ( $n = 739$ ) och tiotropium ( $n = 737$ ), minskade Ulunar Breezhaler den årliga frekvensen av måttliga eller svåra KOL-exacerbationer med 12 % jämfört med glykopyrronium ( $p = 0,038$ ) och med 10 % jämfört med tiotropium ( $p = 0,096$ ). Antalet måttliga eller svåra KOL-exacerbationer/patientår var 0,94 för Ulunar Breezhaler (812 händelser), 1,07 för glykopyrronium (900 händelser) och 1,06 för tiotropium (898 händelser). Ulunar Breezhaler minskade också statistiskt signifikant den årliga frekvensen av samtliga KOL-exacerbationer (milda, måttliga eller svåra) med 15 % jämfört med glykopyrronium ( $p = 0,001$ ) och med 14 % jämfört med tiotropium ( $p = 0,002$ ). Totalt antal KOL-exacerbationer/patientår var 3,34 för Ulunar Breezhaler (2 893 händelser), 3,92 för glykopyrronium (3 294 händelser) och 3,89 för tiotropium (3 301 händelser).

I den 52-veckorsstudie som jämförde Ulunar Breezhaler ( $n = 1 675$ ) och flutikason/salmeterol ( $n = 1 679$ ) uppnåddes studiens primära effektmått för Ulunar Breezhaler avseende non-inferiority av samtliga KOL-exacerbationer (milda, måttliga eller svåra) jämfört med flutikason/salmeterol. Antalet KOL-exacerbationer/patientår var 3,59 för Ulunar Breezhaler (4 531 händelser) och 4,03 för flutikason/salmeterol (4 969 händelser). Ulunar Breezhaler visade vidare statistisk överlägsenhet vad gäller minskat antal av alla exacerbationer per år med 11 % jämfört med flutikason/salmeterol ( $p = 0,003$ ).

Jämfört med flutikason/salmeterol minskade Ulunar Breezhaler både antalet måttliga eller svåra exacerbationer per år med 17 % ( $p < 0,001$ ) och svåra exacerbationer (som kräver sjukhusvård) med 13 % (ej statistiskt signifikant,  $p = 0,231$ ). Antalet måttliga eller svåra KOL-exacerbationer/patientår var 0,98 för Ulunar Breezhaler (1 265 händelser) och 1,19 för flutikason/salmeterol (1 452 händelser). Ulunar Breezhaler förlängde tiden till den första måttliga eller svåra exacerbationen med en riskreduktion på 22 % ( $p < 0,001$ ) och tiden till första svåra exacerbationen med en riskreduktion på 19 % ( $p = 0,046$ ).

Förekomsten av lunginflammation var 3,2 % för Ulunar Breezhaler jämfört med 4,8 % för flutikason/salmeterol ( $p = 0,017$ ). Ulunar Breezhaler förlängde tiden till den första lunginflammationen jämfört med flutikason/salmeterol ( $p = 0,013$ ).

I en annan studie som utfördes för att jämföra Ulunar Breezhaler ( $n = 258$ ) och flutikason/salmeterol ( $n = 264$ ) under 26 veckor var antalet måttliga eller svåra KOL-exacerbationer/patientår 0,15 mot 0,18 (18 händelser mot 22 händelser), ( $p = 0,512$ ), och totalt antal KOL-exacerbationer/patientår (milda, måttliga eller svåra) var 0,72 mot 0,94 (86 händelser mot 113 händelser), ( $p = 0,098$ ).

### *Användning av vidbehovsmedicin*

Ulunar Breezhaler ledde till en statistiskt signifikant minskad användning av vidbehovsmedicin (salbutamol) under 26 veckor med 0,96 puffar per dag ( $p < 0,001$ ) jämfört med placebo, 0,54 puffar per dag ( $p < 0,001$ ) jämfört med tiotropium och 0,39 puffar per dag (0,019) jämfört med flutikason/salmeterol. Under 64 veckor var denna minskning 0,76 puffar per dag ( $p < 0,001$ ) jämfört med tiotropium. Under 52 veckor var denna minskning 0,25 puffar per dag ( $p < 0,001$ ) jämfört med flutikason/salmeterol.

### *Ansträngningstolerans*

Vid dosering på morgonen, minskade Ulunar Breezhaler dynamisk hyperinflation och förlängde tiden under vilken ansträngning kunde upprätthållas, från den första dosen och framåt. På den första behandlingsdagen förbättrades inspiratorisk kapacitet signifikant (behandlingskillnad, LS mean 250 ml,  $p < 0,001$ ) jämfört med placebo. Efter tre veckors behandling var förbättringen av inspiratorisk

kapacitet större (behandlingskillnad, LS mean 320 ml,  $p < 0,001$ ) och ansträngningstiden längre (behandlingskillnad, LS mean 59,5 sekunder,  $p = 0,006$ ) med Ulunar Breezhaler än med placebo.

### Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Ulunar Breezhaler för alla grupper av den pediatriiska populationen för kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

#### *Ulunar Breezhaler*

Efter inhalation av Ulunar Breezhaler var mediantiden till maximal plasmakoncentration av indakaterol och glykopyrronium 15 minuter respektive 5 minuter.

Baserat på *in vitro*-data förväntas dosen indakaterol som avges till lungan vara likartad för Ulunar Breezhaler och indakaterol som monoterapi. Efter inhalation av Ulunar Breezhaler var exponeringen för indakaterol vid steady state antingen densamma eller något lägre än den systemiska exponeringen för indakaterol efter inhalation som monoterapi.

Efter inhalation av Ulunar Breezhaler har absolut biotillgänglighet av indakaterol skattats till mellan 61 och 85 % av den avgivna dosen, och den för glykopyrronium var cirka 47 % av den avgivna dosen.

Efter inhalation av Ulunar Breezhaler var exponeringen för glykopyrronium vid steady state densamma som den systemiska exponeringen för glykopyrronium efter inhalation som monoterapi.

#### *Indakaterol*

Steady state-koncentrationer av indakaterol uppnåddes inom 12-15 dagar efter administrering en gång dagligen. Genomsnittlig ackumulationskvot för indakaterol, dvs. AUC för ett 24-timmars dosintervall vid dag 14 eller 15 jämfört med dag 1, låg i intervallet 2,9-3,8 vid inhalation av doser mellan 60 mikrogram och 480 mikrogram (avgiven dos) en gång dagligen.

#### *Glykopyrronium*

Hos patienter med KOL uppnåddes farmakokinetisk steady state för glykopyrronium inom en vecka från behandlingsstart. Genomsnittliga högsta och lägsta plasmakoncentrationer av glykopyrronium vid steady state med den rekommenderade doseringsregimen en gång dagligen, var 166 pikogram/ml respektive 8 pikogram/ml. Vid steady state var exponeringen för glykopyrronium (AUC för doseringsintervallet på 24 timmar) cirka 1,4-1,7 gånger högre än efter den första dosen.

### Distribution

#### *Indakaterol*

Efter intravenös infusion var distributionsvolymen för indakaterol 2 557 liter, vilket tyder på omfattande distribution. Proteinbindningsgraden *in vitro* i humant serum och human plasma var cirka 95 %.

#### *Glykopyrronium*

Efter intravenös dosering var distributionsvolymen av glykopyrronium i steady state 83 liter. I terminalfasen var distributionsvolymen 376 liter. Efter inhalation var den skenbara distributionsvolymen i terminalfasen nästan 20 gånger högre, vilket återspeglar den mycket långsammare elimineringen efter inhalation. *In vitro* var glykopyrroniums bindning till humana plasmaproteiner 38-41 % vid koncentrationer på 1-10 nanogram/ml.

### Metabolism

#### *Indakaterol*

Efter oral administrering av radioaktivt märkt indakaterol i en ADME-studie (absorption, distribution, metabolism, elimination) på människa var oförändrat indakaterol huvudkomponenten i serum och stod för ca en tredjedel av total läkemedelsrelaterad AUC över 24 timmar. Den huvudsakliga metaboliten i

serum var ett hydroxylerat derivat. Andra framträdande metaboliter var fenoliska O-glukuronider av indakaterol och hydroxylerat indakaterol. Ytterligare metaboliter som identifierades var en diastereomer av det hydroxylerade derivatet, en N-glukuronid av indakaterol samt C- och N-dealkylerade produkter.

*In vitro* är UGT1A1-isoformen den som framförallt bidrar till metabol clearance av indakaterol. En klinisk studie med populationer med olika UGT1A1 genotyper, visar emellertid att systemisk exponering för indakaterol inte nämnvärt påverkas av UGT1A1-genotyp.

Oxidativa metaboliter återfanns i inkubationer med rekombinant CYP1A1, CYP2D6 och CYP3A4. Slutsatsen drogs att CYP3A4 är det dominerande isoenzym som ansvarar för hydroxylering av indakaterol. Undersökningar *in vitro* tyder vidare på att indakaterol är ett lågaffinitetssubstrat för effluxpumpen P-gp.

#### *Glykopyrronium*

Metabolismstudier *in vitro* visade att de metabola vägarna för glykopyrroniumbromid är desamma hos djur och människa. Hydroxylering, som gav en rad mono- och bishydroxylerade metaboliter, och direkt hydrolysis, som ledde till bildning av ett karboxylsyra-derivat (M9), observerades. *In vivo* bildas M9 från den nedsvulda dosfraktionen av inhalerad glykopyrroniumbromid. Glukuronid- och/eller sulfatkonjugat av glykopyrronium återfanns i urinen hos människa efter upprepad inhalation och stod för cirka 3 % av dosen.

Flera CYP-isoenzymer bidrar till den oxidativa metabolismen av glykopyrronium. Hämmning eller induktion av metabolismen av glykopyrronium leder troligen inte till någon relevant förändring av systemisk exponering för den aktiva substansen.

Inhibitionsstudier *in vitro* visade att glykopyrroniumbromid inte har någon relevant kapacitet att hämma CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4/5, effluxtransportörerna MDR1, MRP2 och MXR eller upptagstransportörerna OCT1 och OCT2. Enzyminduktionsstudier *in vitro* tydde inte på någon kliniskt relevant induktion av glykopyrroniumbromid på cytokrom P450-isozymer eller på UGT1A1 eller transportörerna MDR1 och MDR2.

#### Eliminering

##### *Indakaterol*

I kliniska studier utsöndrades generellt mindre än 2,5 % av den avgivna dosen som oförändrat indakaterol via urinen. Renalt clearance av indakaterol var i genomsnitt mellan 0,46 och 1,2 liter/timme. Vid jämförelse med serumclearance av indakaterol, som var 23,3 liter/timme, är det uppenbart att renalt clearance spelar en mindre roll (ca 2-5 % av systemiskt clearance) för elimineringen av systemiskt tillgängligt indakaterol.

I en ADME-studie på människa, där indakaterol gavs oralt utsöndrades indakaterol huvudsakligen som oförändrad modersubstans (54 % av dosen) och i mindre grad som hydroxylerade indakaterolmetaboliter (23 % av dosen) i human feces.

Minskningen av serumkoncentrationen av indakaterol skedde flerfasiskt med en genomsnittlig terminal halveringstid mellan 45,5 och 126 timmar. Den effektiva halveringstiden, beräknad på basis av ackumuleringen av indakaterol efter upprepad dosering, var mellan 40 och 52 timmar, vilket överensstämmer med den observerade tiden till steady state på ca 12-15 dagar.

#### *Glykopyrronium*

Efter intravenös administrering av [3H]-märkt glykopyrroniumbromid till människa uppgick den genomsnittliga utsöndringen av radioaktivitet via urinen under 48 timmar till 85 % av dosen. Ytterligare 5 % återfanns i gallan.

Renal eliminering av modersubstansen står för cirka 60-70 % av totalt clearance av systemiskt tillgängligt glykopyrronium medan icke-renalt clearance står för cirka 30-40 %. Biliärt clearance bidrar till icke-renalt clearance men merparten av icke-renalt clearance anses bero på metabolism.

Genomsnittligt renalt clearance av glykopyrronium efter inhalation låg i intervallet 17,4-24,4 liter/tim. Aktiv tubulär utsöndring bidrar till den renala elimineringen av glykopyrronium. Upp till 23 % av den avgivna dosen återfanns som modersubstans i urinen.

Plasmakoncentrationen av glykopyrronium sjönk flerfasigt. Den genomsnittliga terminala halveringstiden i eliminationsfasen var mycket längre efter inhalation (33-57 timmar) än efter intravenös (6,2 timmar) och oral (2,8 timmar) administrering. Elimineringsmönstret tyder på ihållande absorption i lungorna och/eller överföring av glykopyrronium till den systemiska cirkulationen vid, och mer än 24 timmar efter, inhalation.

### Linjäritet/icke-linjäritet

#### *Indakaterol*

Systemisk exponering för indakaterol ökade med ökande (avgiven) dos (120 µg till 480 µg) proportionellt mot dosen.

#### *Glykopyrronium*

Hos patienter med KOL ökade både systemisk exponering och total utsöndring av glykopyrronium i urinen vid farmakokinetisk steady state ungefär dosproportionellt inom dosintervallet 44-176 µg (avgiven dos).

### Särskilda populationer

#### *Ulunar Breezhaler*

En populationsfarmakokinetisk analys av data för KOL-patienter efter inhalation av Ulunar Breezhaler tyder på att ålder, kön och (fettfri) kroppsvikt inte har någon signifikant effekt på systemisk exponering för indakaterol och glykopyrronium. Fettfri kroppsvikt (som är en funktion av vikt och längd) identifierades som en kovariat. En negativ korrelation mellan systemisk exponering och fettfri kroppsvikt (eller kroppsvikt) observerades. Någon dosjustering rekommenderas emellertid inte med tanke på förändringens storlek eller den fettfria kroppsviktens prediktiva precision.

Rökstatus och FEV<sub>1</sub> vid baslinjen hade ingen uppenbar effekt på systemisk exponering för indakaterol och glykopyrronium efter inhalation av Ulunar Breezhaler.

#### *Indakaterol*

En populationsfarmakokinetisk analys visade att ålder (vuxna upp till 88 år), kön, vikt (32 till 168 kg) och ras inte hade någon kliniskt relevant påverkan på farmakokinetiken av indakaterol. Studien tyder inte på några skillnader mellan etniska subgrupper i denna population.

#### *Glykopyrronium*

En populationsfarmakokinetisk analys av data för KOL-patienter identifierade kroppsvikt och ålder som faktorer som bidrar till skillnader i den systemiska exponeringen mellan patienter. Glykopyrronium vid den rekommenderade dosen kan användas riskfritt till alla ålders- och kroppsviktsgupper.

Kön, rökstatus och utgångsvärdet av FEV<sub>1</sub> hade ingen uppenbar effekt på systemisk exponering.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

##### *Ulunar Breezhaler:*

Baserat på de kliniska farmakokinetiska egenskaperna hos komponenterna i monoterapi, kan Ulunar Breezhaler användas vid rekommenderad dos till patienter med mild och måttlig leverfunktionsnedsättning. Inga data finns tillgängliga för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Indakaterol:

Patienter med mildt eller måttligt nedsatt leverfunktion visade inga relevanta förändringar i  $C_{max}$  eller AUC för indakaterol. Det var inte heller någon skillnad i proteinbindningsgrad mellan försökspersoner med mildt eller måttligt nedsatt leverfunktion och friska kontroller. Studier på försökspersoner med kraftigt nedsatt leverfunktion har inte utförts.

Glykopyrronium:

Inga kliniska studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Glykopyrronium elimineras huvudsakligen från den systemiska cirkulationen genom renal utsöndring. Minskad levermetabolism av glykopyrronium anses inte leda till någon kliniskt relevant ökad systemisk exponering.

*Patienter med nedsatt njurfunktion*

Ulunar Breezhaler:

Baserat på de kliniska farmakokinetiska egenskaperna hos komponenterna i monoterapi, kan Ulunar Breezhaler användas vid rekommenderad dos till patienter med mildt till måttligt nedsatt njurfunktion. Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller terminal, dialyskrävande njursjukdom ska endast använda Ulunar Breezhaler om den förväntade nyttan överväger den eventuella risken

Indakaterol:

Eftersom den renala utsöndringen stod för en mycket liten andel av den totala eliminationen har inga studier utförts på försökspersoner med nedsatt njurfunktion.

Glykopyrronium:

Njurfunktionsnedsättning påverkar den systemiska exponeringen för glykopyrroniumbromid. Hos patienter med mild eller måttlig njurfunktionsnedsättning sågs en måttlig genomsnittlig ökning av den totala systemiska exponeringen ( $AUC_{last}$ ) på upp till 1,4 gånger och hos patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning eller terminal njursvikt på upp till 2,2 gånger. KOL-patienter med mild eller måttlig njurfunktionsnedsättning (skattad glomerulär filtrationshastighet,  $eGFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kan använda glykopyrroniumbromid vid rekommenderad dos.

*Etnicitet*

Ulunar Breezhaler:

Det fanns inga stora skillnader i total exponering (AUC) för någon av substanserna mellan japanska och kaukasiska studiedeltagare. För andra etniska grupper är tillgängliga data otillräckliga.

Indakaterol:

Ingen skillnad mellan etniska subgrupper identifierades. Begränsad erfarenhet av behandling finns tillgänglig för den svarta populationen.

Glykopyrronium:

Det fanns inga stora skillnader i total systemisk exponering (AUC) mellan japanska och kaukasiska studiedeltagare. För personer med annat etniskt ursprung är tillgängliga data otillräckliga.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Ulunar Breezhaler

Prekliniska studier omfattade utvärderingar av farmakologisk säkerhet *in vitro* och *in vivo*, toxicitetsstudier med upprepad inhalation hos rått och hund och en studie av embryofetal utveckling vid inhalation hos rått.

Ökad hjärtfrekvens observerades hos hund vid samtliga doser av Ulunar Breezhaler och för båda komponenterna i monoterapi. Jämfört med de förändringar som observerades för komponenterna i monoterapi hade Ulunar Breezhaler större och långvarigare effekt på hjärtfrekvensen, vilket överensstämmer med ett additivt svar. Även förkortning av elektrokardiografiska intervall och sänkt systoliskt och diastoliskt blodtryck observerades. Indakaterol administrerat till hund ensamt eller som komponent i Ulunar Breezhaler var förenat med en likartad incidens och svårighetsgrad av myokardiella lesioner. Systemisk exponering (AUC) vid nivån utan observerade biverkningar



(NOAEL) i form av myokardiella lesioner var 64 och 59 gånger högre än hos människa för respektive komponent.

Inga effekter på embryo eller foster observerades vid någon dosnivå av Ulunar Breezhaler under en studie av embryofetal utveckling på råtta. Systemisk exponering (AUC) vid nivån utan observerade biverkningar (NOAEL) var 79 och 126 gånger högre än hos människa för indakaterol respektive glykopyrronium.

#### Indakaterol

Effekter på hjärtkärlsystemet som kan tillskrivas indakaterols beta<sub>2</sub>-agonistiska egenskaper inkluderade takykardi, arytmier och myokardlesioner hos hund. Mild irritation i näshålan och larynx observerades hos gnagare. Alla dessa fynd uppträdde vid exponeringar som var betydligt högre än de som kan förutses hos människa.

Även om indakaterol inte påverkade den allmänna reproduktionsförmågan i en fertilitetsstudie på råtta, observerades en minskning av antalet graviditeter hos avkomman, F<sub>1</sub> i en peri- och postnatal utvecklingsstudie på råtta vid en exponering som var 14 gånger högre än vid behandling med indakaterol hos människa. Indakaterol och dess metaboliter överfördes snabbt till mjölk hos digivande råttor. Indakaterol var inte embryotoxiskt eller teratogent hos vare sig råtta eller kanin.

Gentoxicitetsstudier visade ingen mutagen eller klastogen potential. Karcinogenicitet utvärderades i en tvåårig studie på råtta och en sexmånadersstudie på transgena möss. Den ökade incidensen av benigna leiomyom och fokal hyperplasi i glatt muskulatur i ovarier hos råtta överensstämmer med liknande fynd för andra beta<sub>2</sub>-agonister. Inga tecken på karcinogenicitet sågs hos mus. Den systemiska exponeringen (AUC), som i dessa studier på råtta och mus inte orsakade några observerbara biverkningar, var minst 7 respektive 49 gånger högre än den som uppnås hos människa vid behandling med indakaterol en gång dagligen vid den högsta rekommenderade terapeutiska dosen.

#### Glykopyrronium

Gångse säkerhetsstudier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Effekter som kan hänföras till glykopyrroniumbromids muskarinreceptorantagonistiska egenskaper inkluderade mild till måttlig ökning av hjärtfrekvensen hos hund, linsgrumling hos råtta och reversibla förändringar associerade med minskad körtelsekretion hos råtta och hund. Mild irritation eller adaptiva förändringar i andningsvägarna sågs hos råtta. Alla dessa fynd uppträdde vid exponeringar som var tillräckligt mycket högre än dem som förutses hos människa.

Glykopyrronium var inte teratogent hos råtta eller kanin efter inhalation. Fertilitet och pre- och postnatal utveckling påverkades inte hos råtta. Glykopyrroniumbromid och dess metaboliter passerar inte placenta i någon väsentlig grad hos dräktiga råttor, kaniner eller hundar. Glykopyrroniumbromid (inklusive dess metaboliter) utsöndrades i mjölken hos lakterande råttor och uppnådde där koncentrationer som var upp till 10 gånger högre än i honans blod.

Studier av glykopyrroniumbromid på gentoxicitet visade ingen mutagen eller klastogen potential. Karcinogenicitetsstudier, oral administrering hos transgena möss och inhalation hos råttor, visade inga tecken på karcinogenicitet vid systemisk exponering (AUC) som hos möss var cirka 53 gånger och hos råttor 75 gånger högre än den exponering som uppnås med den högsta rekommenderade dosen en gång dagligen till människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselns innehåll

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

Inhalatorn i varje förpackning ska kasseras efter att alla kapslarna i förpackningen har använts.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C.

Kapslarna måste alltid förvaras i originalförpackningen och tas ur blistret omedelbart före användning.  
Fukt känsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Ulunar Breezhaler är en inhalator för engångsdoser. Själva inhalatorn och dess lock är tillverkade av akrylnitrilbutadienstyren, tryckknapparna är tillverkade av metylmetaakrylat akrylnitrilbutadienstyren. Nålar och fjädrar är tillverkade av rostfritt stål.

PA/Alu/PVC – Alu perforerat endosblister. Varje blister innehåller antingen 6 eller 10 hårda kapslar.

Förpackning innehållande 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 eller 90x1 hårda kapslar och 1 inhalator.

Multipack innehållande 96 (4 förpackningar med 24x1) hårda kapslar och 4 inhalatorer.

Multipack innehållande 150 (15 förpackningar med 10x1) hårda kapslar och 15 inhalatorer.

Multipack innehållande 150 (25 förpackningar med 6x1) hårda kapslar och 25 inhalatorer.

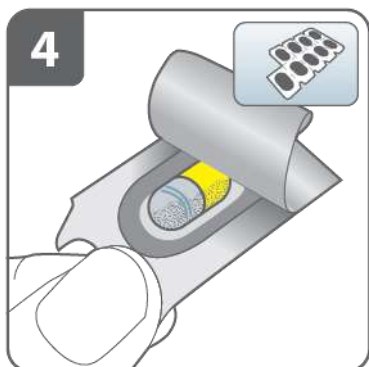
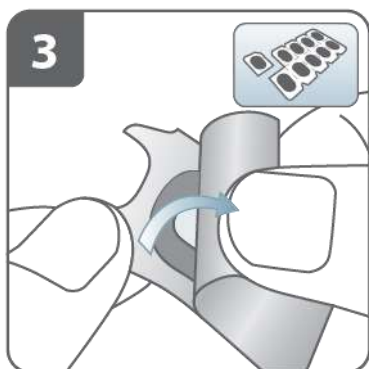
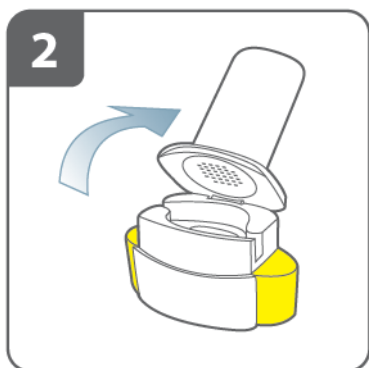
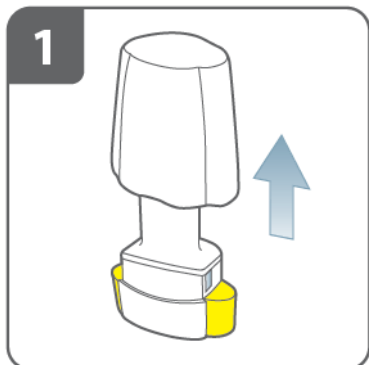
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inhalatorn som medföljer varje nytt recept ska användas. Inhalatorn i varje förpackning ska kasseras efter att alla kapslarna i förpackningen har använts.

### Anvisningar för användning och hantering

#### Hur du använder inhalatorn



**Ta av locket.**

#### **Öppna inhalatorn:**

Håll inhalatorns botten i ett stadigt grepp och fäll ned munstycket. Inhalatorn är nu öppen.

#### **Förbered kapseln:**

Skilj ett blister från blisterkartan genom att riva längs perforationen.

Ta ett blister och dra av bottenfolien så att kapseln exponeras.

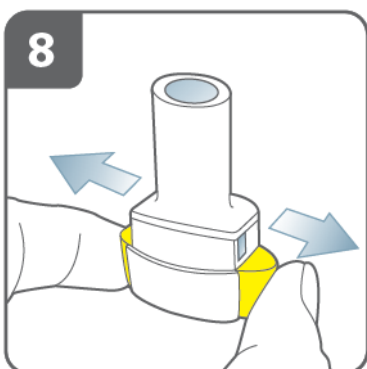
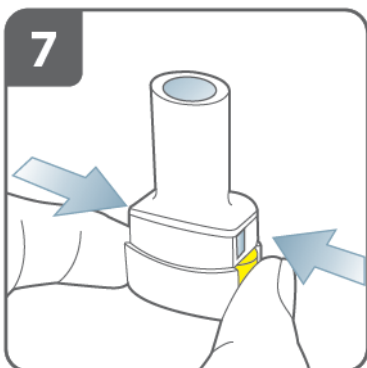
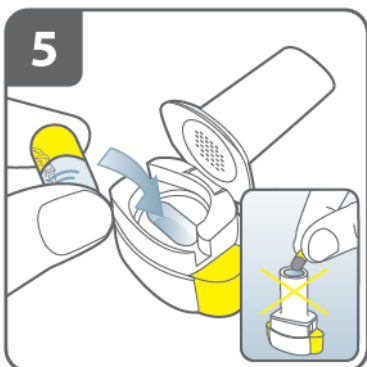
Tryck inte kapseln genom folien.

#### **Ta ut en kapsel:**

Kapslar måste alltid förvaras i blistret och tas ur blistret omedelbart före användning.

Ta med torra händer ut en kapsel från blistret.

Svälj inte kapslarna.



#### **Sätt i kapseln:**

Lägg kapseln i kapselfacket.

**Lägg aldrig kapseln direkt i munstycket.**

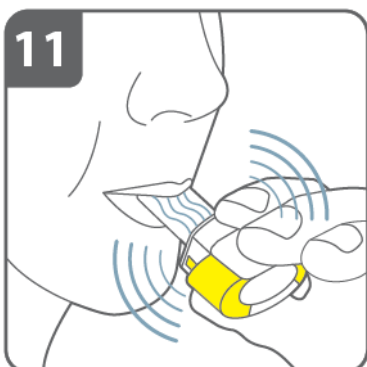
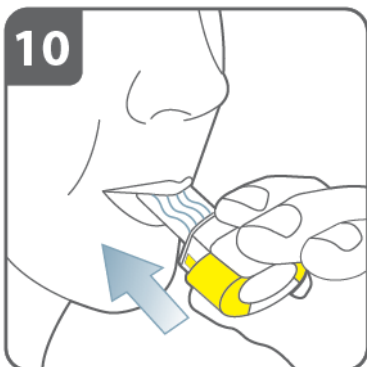
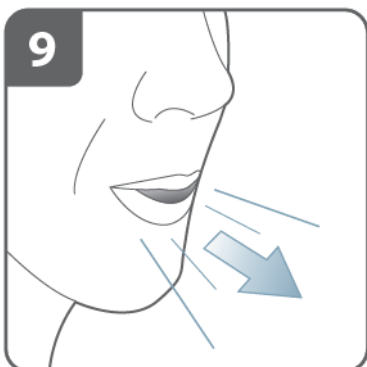
#### **Stäng inhalatorn:**

Fäll tillbaka munstycket tills du hör ett **klickljud**.

#### **Stick hål på kapseln:**

- Håll inhalatorn upprätt med munstycket pekande uppåt.
- Stick hål på kapseln genom att med en stadig rörelse pressa in de båda knapparna på inhalatorns sidor samtidigt. **Gör detta endast en gång.**
- Du ska höra ett **klickljud** när det går hål på kapseln.

**Släpp ut sidoknapparna helt.**

**Andas ut:**

Andas ut så mycket du kan innan du placerar munstycket i munnen.

**Blås inte i munstycket.****Inhalera läkemedlet:**

Gör så här för att andas in läkemedlet djupt i luftvägarna:

- Håll inhalatorn som visas på bilden. Sidoknapparna ska vara riktade åt höger respektive vänster. Tryck inte på sidoknapparna.
- Placera munstycket i munnen och slut läpparna hårt runt munstycket.
- Andas in snabbt men ordentligt och så djupt du kan. **Tryck inte på sidoknapparna.**

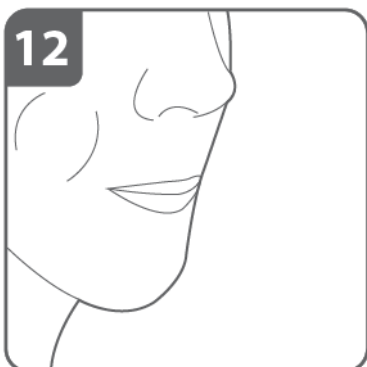
**Obs!**

När du andas in genom inhalatorn, snurrar kapseln i facket och du ska höra ett susande ljud. Du kommer att känna en söt smak när läkemedlet kommer in i lungorna.

**Om du inte hör ett susande ljud:**

Kapseln kan ha fastnat i kapselfacket. Om detta händer:

- Öppna inhalatorn och lossa försiktigt kapseln genom att knacka på botten av inhalatorn. **Tryck inte på sidoknapparna.**
- Inhalera läkemedlet igen genom att upprepa steg 9 och 10.



**Håll andan:  
När du har inhaled  
läkemedlet:**

- **Håll andan** i minst 5-10 sekunder eller så länge du kan medan du tar ut inhalatorn ur munnen.
- Andas sedan ut.
- Öppna inhalatorn för att se om något pulver finns kvar i kapseln.

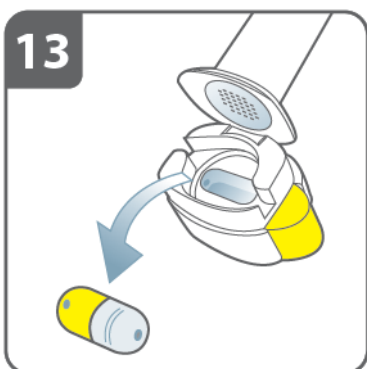
**Om det finns pulver kvar i kapseln:**

- Stäng inhalatorn.
- Upprepa steg 9 till 12.

De flesta tömmer kapseln med en eller två inhalationer.

**Mer information**

Vissa personer kan ibland få kortvarig hosta strax efter inhalation av läkemedlet. Om detta inträffar behöver du inte vara orolig. Så länge kapseln är tom har du fått i dig tillräckligt med läkemedel.



**När du har inhaled din dagliga dos av Ulunar Breezhaler:**

- Öppna munstycket igen och ta ut den tomma kapseln genom att tippa ut den ur kapselfacket. Kasta den tomma kapseln i hushållssoporna.
- Stäng inhalatorn och sätt tillbaka locket.

**Förvara inte kapslar som du ännu inte stuckit hål på i inhalatorn.**

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/917/001-008

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

23 april 2014

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**



**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

| Beskrivning  | Förfalldatum         |
|--|----------------------|
| Multinationell databas i form av kohortstudie i Europa för att utvärdera säkerhetsutfall specificerade i RMP i samband med indakaterol/glykopyrroniumbromid. | Slutrapport: Q4 2018 |

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

### **YTTERKARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING**

#### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ulunar Breezhaler 85 mikrogram/43 mikrogram, inhalationspulver, hårda kapslar  
indakaterol/glykopyrtronium

#### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje kapsel innehåller 110 mikrogram indakaterol och 50 mikrogram glykopyrtronium. Den mängd som inhaleras är 85 mikrogram indakaterol (motsvarar 110 mikrogram indakaterolmaleat) och 43 mikrogram glykopyrtronium (motsvarar 54 mikrogram glykopyrtroniumbromid).

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även: laktos och magnesiumstearat.  
Se bipacksedeln för mer information.

#### **4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Inhalationspulver, hård kapsel

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

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Endast för användning med den inhalator som medföljer förpackningen.

Svälj inte kapslarna.

Läs bipacksedeln före användning.

Användning för inhalation

För 90 dagars behandling [90 x 1 kapslar + 1 inhalator].

#### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Inhalatorn i varje förpackning ska kasseras efter att alla kapslarna i förpackningen har använts.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARNINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25°C.

Förvara kapslarna i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt. Tas ur blistret omedelbart före användning.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

|                 |                          |
|-----------------|--------------------------|
| EU/1/14/917/001 | 6 kapslar + 1 inhalator  |
| EU/1/14/917/007 | 10 kapslar + 1 inhalator |
| EU/1/14/917/002 | 12 kapslar + 1 inhalator |
| EU/1/14/917/003 | 30 kapslar + 1 inhalator |
| EU/1/13/917/004 | 90 kapslar + 1 inhalator |

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ulunar Breezhaler

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG TILL MULTIPACK (MED BLUE BOX)

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Ulunar Breezhaler 85 mikrogram/43 mikrogram, inhalationspulver, hårda kapslar  
indakaterol/glykopyrtronium

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 110 mikrogram indakaterol och 50 mikrogram glykopyrtronium. Den mängd som inhaleras är 85 mikrogram indakaterol (motsvarar 110 mikrogram indakaterolmaleat) och 43 mikrogram glykopyrtronium (motsvarar 54 mikrogram glykopyrtroniumbromid).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: laktos och magnesiumstearat.  
Se bipacksedeln för mer information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, hård kapsel

Multipack: 96 (4 förpackningar med 24 x 1) kapslar + 4 inhalatorer.

Multipack: 150 (15 förpackningar med 10 x 1) kapslar + 15 inhalatorer.

Multipack: 150 (25 förpackningar med 6 x 1) kapslar + 25 inhalatorer.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för användning med den inhalator som medföljer förpackningen.

Svälj inte kapslarna.

Läs bipacksedeln före användning.

Användning för inhalation

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Inhalatorn i varje förpackning ska kasseras efter att alla kapslarna i förpackningen har använts.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARNINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25°C.

Förvara kapslarna i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt. Tas ur blistret omedelbart före användning.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/917/005

Multipack bestående av 4 förpackningar (24 kapslar + 1 inhalator).

EU/1/14/917/008

Multipack bestående av 15 förpackningar (10 kapslar + 1 inhalator).

EU/1/14/917/006

Multipack bestående av 25 förpackningar (6 kapslar + 1 inhalator).

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ulunar Breezhaler

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.



**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

### **INNERKARTONG TILL MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)**

#### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ulunar Breezhaler 85 mikrogram/43 mikrogram, inhalationspulver, hårda kapslar  
indakaterol/glykopyrtronium

#### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje kapsel innehåller 110 mikrogram indakaterol och 50 mikrogram glykopyrtronium. Den mängd som inhaleras är 85 mikrogram indakaterol (motsvarar 110 mikrogram indakaterolmaleat) och 43 mikrogram glykopyrtronium (motsvarar 54 mikrogram glykopyrtroniumbromid).

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även: laktos och magnesiumstearat.  
Se bipacksedeln för mer information.

#### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Inhalationspulver, hård kapsel

24 x 1 kapslar + 1 inhalator. Del av multipack. Får ej säljas separat.

10 x 1 kapslar + 1 inhalator. Del av multipack. Får ej säljas separat.

6 x 1 kapslar + 1 inhalator. Del av multipack. Får ej säljas separat.

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Endast för användning med den inhalator som medföljer förpackningen.

Svälj inte kapslarna.

Läs bipacksedeln före användning.

Användning för inhalation

#### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Inhalatorn i varje förpackning ska kasseras efter att alla kapslarna i förpackningen har använts.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARNINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25°C.

Förvara kapslarna i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt. Tas ur blistret omedelbart före användning.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/917/005

Multipack bestående av 4 förpackningar (24 kapslar + 1 inhalator).

EU/1/14/917/008

Multipack bestående av 15 förpackningar (10 kapslar + 1 inhalator).

EU/1/14/917/006

Multipack bestående av 25 förpackningar (6 kapslar + 1 inhalator).

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ulunar Breezhaler

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**INNERLOCK PÅ YTTERKARTONG TILL ENHETSFÖRPACKNING OCH PÅ  
INNERKARTONG TILL MULTIPACK**

**1. ÖVRIGT**

Tryck inte kapseln genom folien.

(1) Riv längs perforationen, (2) dra sedan av bottenfolien och (3) ta ut kapseln.

Svälj inte kapslarna.

Läs bipacksedeln före användning.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ulunar Breezhaler 85 mikrog/43 mikrog inhalationspulver  
indakaterol/glykopyrtronium

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Endast för inhalation

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Ulunar Breezhaler 85 mikrogram/43 mikrogram, inhalationspulver, hårda kapslar** indakaterol/glykopyrronium

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande**

1. Vad Ulunar Breezhaler är och vad det används för
  2. Vad du behöver veta innan du använder Ulunar Breezhaler
  3. Hur du använder Ulunar Breezhaler
  4. Eventuella biverkningar
  5. Hur Ulunar Breezhaler ska förvaras
  6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
- Bruksanvisning till Ultibro Breezhaler inhalator

#### **1. Vad Ulunar Breezhaler är och vad det används för**

##### **Vad Ulunar Breezhaler är**

Detta läkemedel innehåller de två aktiva substanserna indakaterol och glykopyrronium. De tillhör en grupp läkemedel som kallas bronkvidgande medel.

##### **Vad Ulunar Breezhaler används för**

Detta läkemedel används för att underlätta andningen hos vuxna patienter som har andningssvårigheter på grund av en sjukdom som kallas kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Vid KOL dras musklerna runt luftvägarna samman. Därmed blir det svårt att andas. Detta läkemedel förhindrar sammandragningen av musklerna runt luftvägarna och det blir då lättare för luften att komma in i och ut ur lungorna.

Om du använder detta läkemedel en gång dagligen, kommer det att bidra till att minska den påverkan som KOL har på ditt dagliga liv.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Ulunar Breezhaler**

##### **Använd inte Ulunar Breezhaler**

- om du är allergisk mot indakaterol eller glykopyrronium eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

## Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Ulunar Breezhaler om något av följande stämmer in på dig:

- du har astma – detta läkemedel ska inte användas som behandling mot astma
- du har hjärtbesvär
- du har krampanfall
- du har sköldkörtelbesvär (tyreotoxikos)
- du har diabetes
- du använder något läkemedel mot din lungsjukdom som innehåller aktiva substanser som liknar (tillhör samma grupp av läkemedel) de i Ulunar Breezhaler (se avsnittet ”Andra läkemedel och Ulunar Breezhaler”)
- du har njurbesvär
- du har allvarliga leverbesvär
- du har en ögonsjukdom som kallas trångvinkelglaukom
- du har svårt att urinera.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker) **ska du tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.**

## Under behandling med Ulunar Breezhaler

- **Sluta använda detta läkemedel och informera omedelbart läkare** om du upplever något av följande:
  - Smärta eller obehag i ögonen, tillfällig dimsyn, halofenomen (färgade ringar runt lampor) eller färgade synfenomen i samband med röda ögon – detta kan vara tecken på akut trångvinkelglaukom.
  - Svårigheter att andas eller svälja, svullnad i tunga, läppar eller ansikte, hudutslag, klåda och nässelutslag (tecken på en allergisk reaktion).
  - Trånghet i bröstet, hosta, väsande andning eller andfåddhet strax efter att du har inhalerat detta läkemedel – detta kan vara tecken på ett tillstånd som kallas paradoxal bronkospasm.
- **Informera omedelbart läkare** om dina KOL-symtom, såsom andfåddhet, väsande andning eller hosta, inte förbättras eller förvärras.

Ulunar Breezhaler används som en kontinuerlig behandling för KOL. Använd inte detta läkemedel för att behandla en plötslig attack av andnöd eller väsande andning.

## Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn eller ungdomar under 18 år.

## Andra läkemedel och Ulunar Breezhaler

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du berättar för din läkare om du tar:

- något läkemedel som kan likna Ulunar Breezhaler (innehåller liknande aktiva substanser).
- så kallade beta-blockerare, vilka kan användas mot högt blodtryck eller hjärtbesvär (t.ex. propranolol) eller för ögonsjukdomen glaukom (t.ex. timolol).
- läkemedel som sänker kaliumhalten i blodet - till dessa hör:
  - steroider (t.ex. prednisolon),
  - diuretika (vätskedrivande tabletter) som används mot högt blodtryck (t.ex. hydroklortiazid),
  - läkemedel mot andningsbesvär, t.ex. teofyllin.
- läkemedel som används för behandling av depression (t.ex. tricykliska antidepressiva, monoaminoxidashämmare).



### **Graviditet och amning**

Det finns inga data från användning av detta läkemedel hos gravida kvinnor och det är inte känt om de aktiva substanserna i detta läkemedel passerar över till bröstmjök.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Du ska inte använda Ulunar Breezhaler såvida inte läkaren sagt till dig att göra det.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Det är inte troligt att detta läkemedel påverkar din förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Detta läkemedel kan dock orsaka yrsel (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar"). Kör inte bil eller använd inte maskiner om du känner dig yr när du tar detta läkemedel.

### **Ulunar Breezhaler innehåller laktos**

Detta läkemedel innehåller laktos (23,5 mg per kapsel). Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder något läkemedel.

## **3. Hur du använder Ulunar Breezhaler**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Hur mycket Ulunar Breezhaler du ska använda**

Vanlig dos är inhalation av innehållet i en kapsel om dagen.

Du behöver bara inhalera en gång dagligen eftersom effekten av detta läkemedel varar i 24 timmar. Använd inte mer än vad läkaren ordinerar.

### **Äldre (75 år och äldre)**

Om du är 75 år eller äldre kan du använda samma dos av detta läkemedel som rekommenderas för vuxna.

### **När du ska inhalera Ulunar Breezhaler**

Använd detta läkemedel vid samma tidpunkt varje dag. Då blir det också lättare att komma ihåg att använda läkemedlet.

Du kan inhalera Ulunar Breezhaler när som helst före eller efter intag av mat eller dryck.

### **Hur du inhalerar Ulunar Breezhaler**

- Den här förpackningen innehåller en inhalator och kapslar (i blister) som innehåller läkemedlet i form av inhalationspulver. Använd endast kapslarna med den inhalator som medföljer förpackningen (Ulunar Breezhaler inhalator). Kapslarna ska vara kvar i blistret tills du ska använda dem.
- Dra bort baksidan från blistret för att öppna det - tryck inte kapseln genom folien.
- När du påbörjar en ny förpackning ska du använda den nya Ulunar Breezhaler inhalator som medföljer förpackningen.
- Kasta inhalatorn i varje förpackning efter att alla kapslarna i förpackningen har använts.
- Svälj inte kapslarna.
- Läs anvisningarna i slutet av den här bipacksedeln för att få mer information om hur du använder inhalatorn.

### **Om du har tagit för stor mängd av Ulunar Breezhaler**

Om du har inhalerat för mycket av detta läkemedel eller om någon annan använder dina kapslar av misstag, tala omedelbart om det för läkare eller uppsök närmaste akutmottagning. Visa förpackningen med Ulunar Breezhaler. Läkarvård kan behövas.

### **Om du har glömt att använda Ulunar Breezhaler**

Om du glömmet att inhalera en dos vid den vanliga tidpunkten, inhalera en så snart som möjligt den dagen. Inhalera sedan nästa dos som vanligt nästa dag. Inhalera inte mer än en dos på samma dag.

### **Hur länge du ska fortsätta behandlingen med Ulunar Breezhaler**

- Fortsätt att använda Ulunar Breezhaler så länge läkaren ordinerar det.
- KOL är en kronisk sjukdom och du ska använda Ulunar Breezhaler **varje dag**, inte bara när du har andningsbesvär eller andra symtom på KOL.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du undrar hur länge du ska fortsätta behandlingen med detta läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Vissa biverkningar kan vara allvarliga:**

#### **Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)**

- svårigheter att andas eller svälja, svullnad i tunga, läppar eller ansikte, näselfeber, hudutslag – detta kan vara tecken på en allergisk reaktion
- trötthet eller stark törst, ökad aptit utan att gå upp i vikt och tätare urinering – detta kan vara tecken på hög sockerhalt i blodet (hyperglykemi).

#### **Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)**

- kraftig bröstsmärta med ökad svettning – detta kan vara en allvarlig hjärtpåverkan (ischemisk hjärtsjukdom)
- svullnad av främst tunga, läppar, ansikte eller svalg (möjliga tecken på angioödem)
- svårigheter att andas samtidigt med väsende andning eller hosta
- smärta eller obehag i ögonen, tillfällig dimsyn, halofenomen (färgade ringar runt lampor) eller färgade synfenomen i samband med röda ögon – detta kan vara tecken på glaukom
- oregelbunden hjärtrytm.

Om du får någon av dessa allvarliga biverkningar, **tala omedelbart med din läkare.**

### **Andra biverkningar kan vara:**

#### **Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)**

- täppt näsa, nysningar, hosta, huvudvärk med eller utan feber – detta kan vara tecken på en övre luftvägsinfektion.

#### **Vanliga**

- halsont i kombination med rinnande näsa – detta kan vara tecken på nasofaryngit
- smärtsamma och täta urineringar – detta kan vara tecken på en urinvägsinfektion som kallas blåskatarr (cystit)
- tryckande känsla eller smärta under ögonen eller i pannan – detta kan vara tecken på bihåleinflammation (sinuit)
- rinnande eller täppt näsa
- yrsel
- huvudvärk
- hosta
- halsont
- orolig mage, matsmältningsbesvär

- karies
- problem och smärta vid urinerig – detta kan vara tecken på utflödeshinder från urinblåsan eller urinretention
- feber
- bröstsmärta.

#### **Mindre vanliga**

- sömnsvårigheter
- snabb hjärtrytm
- hjärklappning – tecken på onormal hjärtrytm
- röstförändring (heshet)
- näsblod
- diarré eller magont
- muntorrhet
- klåda eller hudutslag
- smärta i muskler, ledband, senor, leder och ben
- muskelspasm
- muskelsmärta, värk eller ömhet
- smärta i armar eller ben
- svullna händer, anklar och fötter
- trötthet.

#### **Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)**

- stickningar eller domningar.

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Ulunar Breezhaler ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter ”Utg.dat.”/”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C.

Förvara kapslarna i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt. Tas ur blistret omedelbart före användning.

Inhalatorn i varje förpackning ska kasseras efter att alla kapslarna i förpackningen har använts.

Använd inte detta läkemedel om du märker att förpackningen är skadad eller visar tecken på manipulation.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är indakaterol (som maleat) och glykopyrtroniumbromid. Den avgivna dosen (den dos som lämnar inhalatorns munstycke) motsvarar 85 mikrogram indakaterol (110 mikrogram indakaterolmaleat) och 43 mikrogram glykopyrtronium (54 mikrogram glykopyrtroniumbromid).
- Övriga innehållsämnen i inhalationspulvret är laktosmonohydrat och magnesiumstearat.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Förpackningen innehåller en inhalator tillsammans med kapslar i blister. Varje blister innehåller antingen 6 eller 10 hårda kapslar.

Kapslarna har en gul, genomskinlig överdel och en naturell, genomskinlig underdel. De innehåller ett vitt till nästan vitt pulver, med produktkoden "IGP110.50" tryckt med blått under två blå streck på underdelen och företagets logotyp (†) tryckt med svart på överdelen.

Följande förpackningsstorlekar tillhandahålls:

Förpackning innehållande 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 eller 90x1 hårda kapslar och 1 inhalator.

Multipack innehållande 96 (4 förpackningar med 24x1) hårda kapslar och 4 inhalatorer.

Multipack innehållande 150 (15 förpackningar med 10x1) hårda kapslar och 15 inhalatorer.

Multipack innehållande 150 (25 förpackningar med 6x1) hårda kapslar och 25 inhalatorer.

Eventuellt finns inte alla förpackningsstorlekar i ditt land.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

#### България

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел: +359 2 489 98 28

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

UCB Innere Medizin GmbH & Co. KG  
Tel: +49 2173 48 4949

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
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

**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**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**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

**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**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## Bruksanvisning till Ulunar Breezhaler inhalator

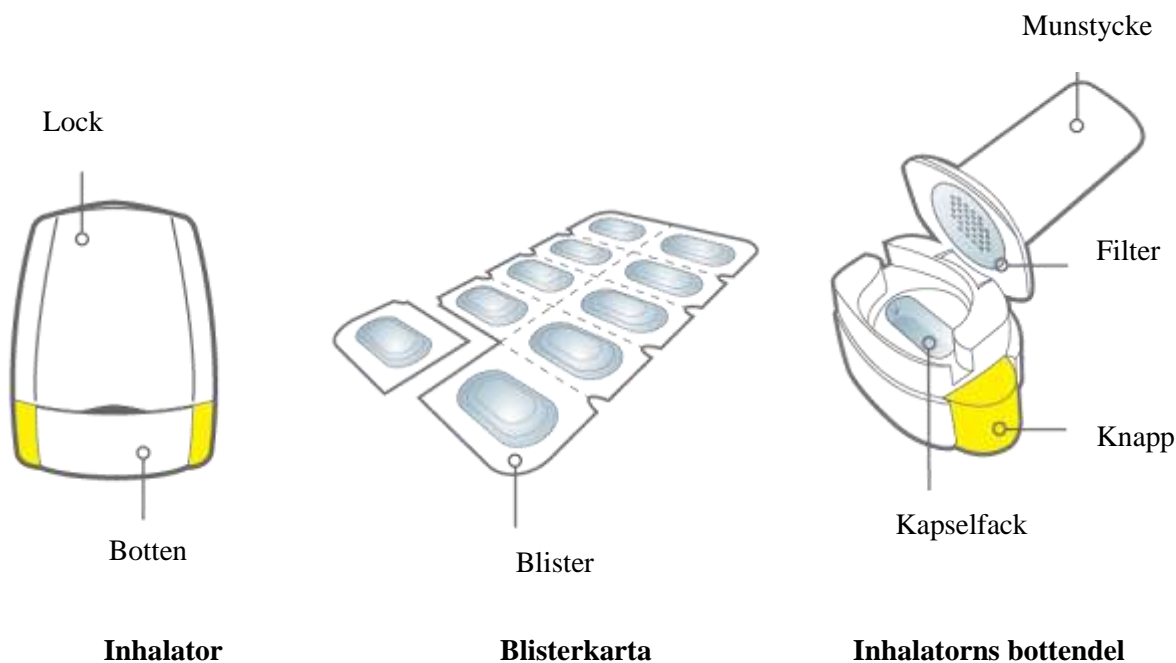
Läs följande anvisningar noga så att du vet hur du ska använda detta läkemedel.

- Använd endast den Ulunar Breezhaler inhalator som medföljer förpackningen. Använd inte Ulunar Breezhaler kapslar med någon annan inhalator och använd inte Ulunar Breezhaler inhalator för att ta något annat läkemedel i form av kapsel.
- Tryck inte kapseln genom folien för att ta ut den från blisterkartan.
- När du påbörjar en ny förpackning ska du använda den nya Ulunar Breezhaler inhalator som medföljer förpackningen.
- Inhalatorn i varje förpackning ska kasseras efter att alla kapslarna i förpackningen har använts.
- Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner och inhalatorer som inte längre används.
- Svälj inte kapslarna. Pulvret i kapslarna är avsett att inhaleras.

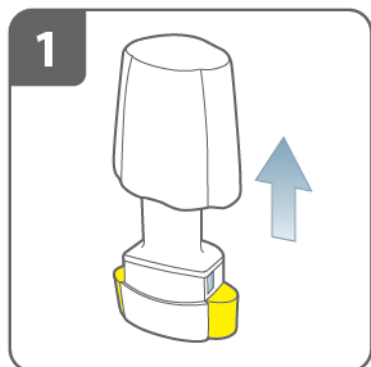
### Förpackningen med Ulunar Breezhaler

#### Varje förpackning med Ulunar Breezhaler innehåller:

- en Ulunar Breezhaler inhalator
- en eller flera blister med antingen 6 eller 10 Ulunar Breezhaler kapslar som ska användas i inhalatorn.



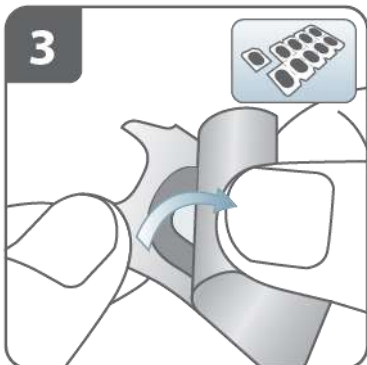
### Hur du använder inhalatorn



Ta av locket.

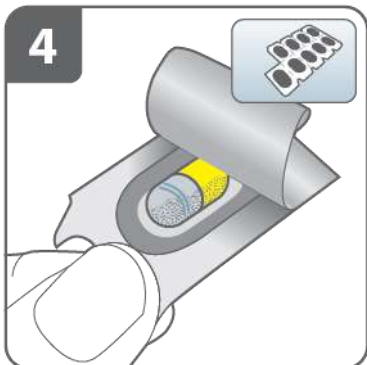
**Öppna inhalatorn:**

Håll inhalatorns botten i ett stadigt grepp och fäll ned munstycket. Inhalatorn är nu öppen.

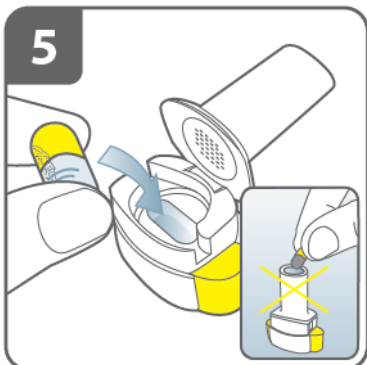
**Förbered kapseln:**

Skilj ett blister från blisterkartan genom att riva längs perforationen. Ta ett blister och dra av bottenfolien så att kapseln exponeras.

Tryck inte kapseln genom folien.

**Ta ut en kapsel:**

Kapslar måste alltid förvaras i blistret och tas ur blistret omedelbart före användning. Ta med torra händer ut en kapsel från blistret. Svälj inte kapslarna.

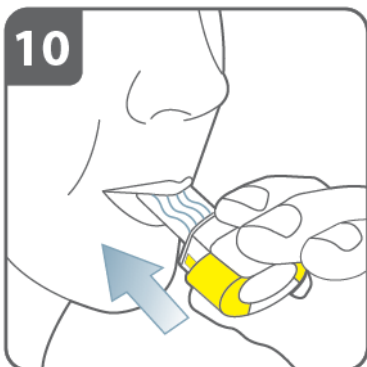
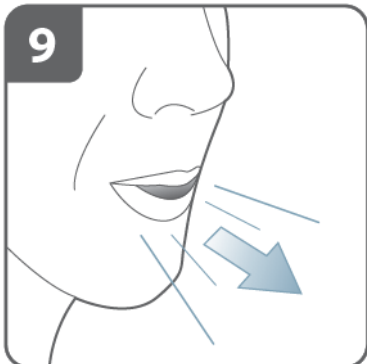
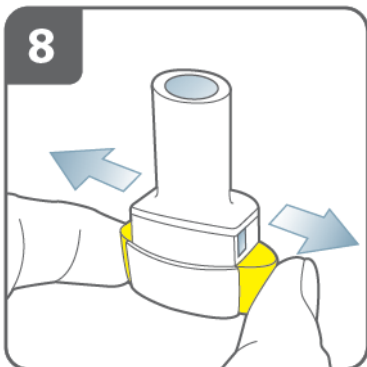
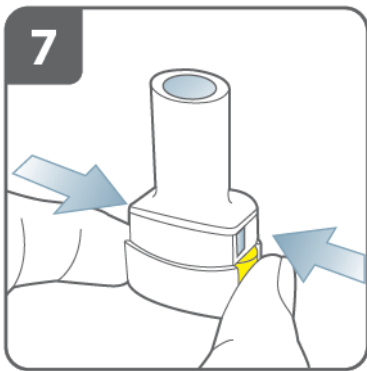
**Sätt i kapseln:**

Lägg kapseln i kapselfacket.

**Lägg aldrig kapseln direkt i munstycket.**

**Stäng inhalatorn:**

Fäll tillbaka munstycket tills du hör ett **klickljud**.



#### **Stick hål på kapseln:**

- Håll inhalatorn upprätt med munstycket pekande uppåt.
- Stick hål på kapseln genom att med en stadig rörelse pressa in de båda knapparna på inhalatorns sidor samtidigt. **Gör detta endast en gång.**
- Du ska höra ett **klickljud** när det går hål på kapseln.

#### **Släpp ut sidoknapparna helt.**

#### **Andas ut:**

Andas ut så mycket du kan innan du placerar munstycket i munnen.

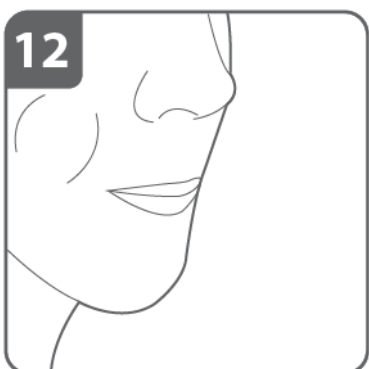
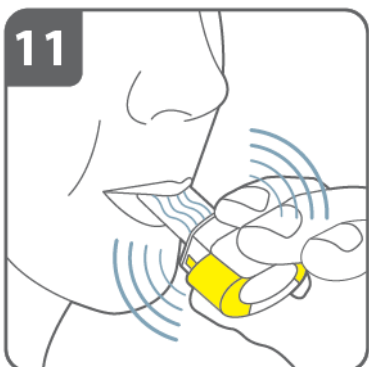
#### **Blås inte i munstycket.**

#### **Inhalera läkemedlet:**

Gör så här för att andas in läkemedlet djupt i luftvägarna:

- Håll inhalatorn som visas på bilden. Sidoknapparna ska vara riktade åt höger respektive vänster. Tryck inte på sidoknapparna.
- Placera munstycket i munnen och slut läpparna hårt runt munstycket.
- Andas in snabbt men ordentligt och så djupt du kan. **Tryck inte på sidoknapparna.**





### **Obs!**

När du andas in genom inhalatorn, snurrar kapseln i facket och du ska höra ett susande ljud. Du kommer att känna en söt smak när läkemedlet kommer in i lungorna.

### **Om du inte hör ett susande ljud:**

Kapseln kan ha fastnat i kapselfacket. Om detta händer:

- Öppna inhalatorn och lossa försiktigt kapseln genom att knacka på botten av inhalatorn.  
**Tryck inte på sidoknapparna.**
- Inhalera läkemedlet igen genom att upprepa steg 9 och 10.

### **Håll andan:**

#### **När du har inhalerat läkemedlet:**

- **Håll andan** i minst 5-10 sekunder eller så länge du kan medan du tar ut inhalatorn ur munnen.
- Andas sedan ut.
- Öppna inhalatorn för att se om något pulver finns kvar i kapseln.

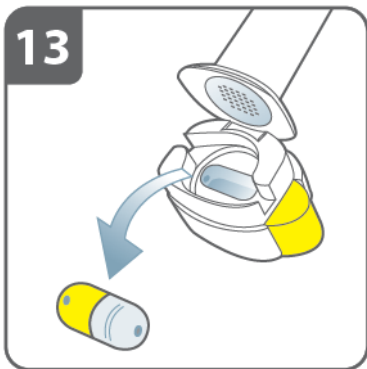
### **Om det finns pulver kvar i kapseln:**

- Stäng inhalatorn.
- Upprepa steg 9 till 12.

De flesta tömmer kapseln med en eller två inhalationer.

### **Mer information**

Vissa personer kan ibland få kortvarig hosta strax efter inhalation av läkemedlet. Om detta inträffar behöver du inte vara orolig. Så länge kapseln är tom har du fått i dig tillräckligt med läkemedel.



**När du har inhaled din dagliga dos av Ulunar Breezhaler:**

- Öppna munstycket igen och ta ut den tomma kapseln genom att tippa ut den ur kapselfacket. Kasta den tomma kapseln i hushållssoporna.
- Stäng inhalatorn och sätt tillbaka locket.

**Förvara inte kapslar som du ännu inte stuckit hål på i inhalatorn.**

### **Mer information**

Ibland kan mycket små bitar av kapseln komma igenom filtret och in i munnen. Om detta händer kommer du att kunna känna dessa bitar på tungan. Det är inte skadligt att svälja eller andas in dem. Risken för att kapseln krossas ökar om du sticker hål på kapseln fler än en gång (steg 7).

### **Hur du rengör inhalatorn**

Tvätta aldrig inhalatorn med vatten. Om du vill rengöra inhalatorn, torka munstyckets insida och utsida med en ren, torr och luddfri duk så att eventuellt pulver avlägsnas. Håll inhalatorn torr.