ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ulunar Breezhaler 85 microgrammi/43 microgrammi, polvere per inalazione, capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene 143 microgrammi di indacaterolo maleato, equivalente a 110 microgrammi di indacaterolo e 63 microgrammi di glicopirronio bromuro, equivalenti a 50 microgrammi di glicopirronio.

Ciascuna dose erogata (la dose rilasciata dal boccaglio dell'inalatore) contiene 110 microgrammi di indacaterolo maleato equivalente a 85 microgrammi di indacaterolo e 54 microgrammi di glicopirronio bromuro, equivalenti a 43 microgrammi di glicopirronio.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ciascuna capsula contiene 23,5 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, capsula rigida (polvere per inalazione).

Capsule con testa trasparente gialla e corpo trasparente incolore, contenenti una polvere da bianca a quasi bianca, con il codice prodotto "IGP110.50" stampato in blu sotto due bande blu sul corpo e il logo aziendale (⏻) stampato in nero sulla testa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ulunar Breezhaler è indicato come terapia broncodilatatrice di mantenimento per alleviare i sintomi in pazienti adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è l'inalazione del contenuto di una capsula una volta al giorno, usando l'inalatore Ulunar Breezhaler.

Si raccomanda la somministrazione di Ulunar Breezhaler ogni giorno, alla stessa ora. Se è stata dimenticata una dose, la dose successiva deve essere presa il più presto possibile, nello stesso giorno. I pazienti devono essere istruiti a non assumere più di una dose al giorno.

Popolazioni speciali

Anziani
Ulunar Breezhaler può essere usato alla dose raccomandata nei pazienti anziani (età uguale o superiore a 75 anni).

Compromissione renale
Alla dose raccomandata Ulunar Breezhaler può essere usato nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Nei pazienti con grave compromissione renale o malattia renale allo stadio terminale che richiede dialisi deve essere usato solo se i benefici attesi superano i rischi potenziali (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica
Alla dose raccomandata Ulunar Breezhaler può essere usato nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Non sono disponibili dati sull'uso di Ulunar Breezhaler nei pazienti con compromissione epatica grave, in questi pazienti si deve pertanto osservare cautela (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Ulunar Breezhaler nella BPCO nella popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni). La sicurezza e l'efficacia di Ulunar Breezhaler nei bambini non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Esclusivamente per uso inalatorio. Le capsule non devono essere ingerite.

Le capsule devono essere somministrate utilizzando esclusivamente l'inalatore Ulunar Breezhaler (vedere paragrafo 6.6). Deve essere utilizzato l'inalatore fornito con ciascuna nuova prescrizione.

I pazienti devono essere istruiti su come assumere correttamente il medicinale. Ai pazienti che non avvertono un miglioramento della respirazione si deve chiedere se assumono il medicinale per deglutizione piuttosto che per inalazione.

Per le istruzioni sull'uso del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ulunar Breezhaler non deve essere somministrato in concomitanza a medicinali contenenti altri agonisti beta-adrenergici a lunga durata d'azione o altri antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione, i gruppi farmacoterapeutici ai quali appartengono i componenti di Ulunar Breezhaler (vedere paragrafo 4.5).

Asma

Ulunar Breezhaler non deve essere usato nel trattamento dell'asma a causa dell'assenza di dati in questa indicazione.

Gli agonisti beta$_2$-adrenergici a lunga durata d'azione possono aumentare il rischio di eventi avversi gravi correlati all'asma, inclusa morte correlata all'asma, quando usati per il trattamento dell'asma.

Non deve essere usato in caso di episodi acuti

Ulunar Breezhaler non è indicato nel trattamento di episodi acuti di broncospasmo.

Ipersensibilità

Dopo la somministrazione di indacaterolo o glicopirronio, i principi attivi di Ulunar Breezhaler, sono state segnalate reazioni di ipersensibilità immediata. Se si verificano segni che suggeriscono reazioni allergiche, in particolare angioedema (difficoltà a respirare o deglutire, gonfiore della lingua, delle labbra e del viso), orticaria o eruzione cutanea, il trattamento deve essere sospeso immediatamente e deve essere istituita una terapia alternativa.

Broncospasmo paradosso

La somministrazione di Ulunar Breezhaler può provocare broncospasmo paradosso, che può essere pericoloso per la vita. Se questo si verifica, Ulunar Breezhaler deve essere sospeso immediatamente e deve essere istituita una terapia alternativa.

Effetti anticolinergici correlati al glicopirronio

Glaucoma ad angolo chiuso
Non ci sono dati disponibili nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, pertanto Ulunar Breezhaler deve essere usato con cautela in questi pazienti.

I pazienti devono essere informati sui segni e i sintomi del glaucoma acuto ad angolo chiuso e devono essere informati di interrompere l'uso di Ulunar Breezhaler se si manifesta uno qualsiasi di questi segni o sintomi.

Ritenzione urinaria
Non sono disponibili dati in pazienti con ritenzione urinaria, pertanto Ulunar Breezhaler deve essere usato con cautela in questi pazienti.

Pazienti con grave compromissione renale

É stato osservato un moderato aumento medio dell'esposizione totale sistemica (AUC_{last}) al glicopirronio, fino a 1,4 volte, nei soggetti con compromissione renale lieve e moderata e un aumento fino a 2,2 volte nei soggetti con grave compromissione renale e con malattia renale allo stadio terminale. Nei pazienti con grave compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare calcolata inferiore a 30 ml/min/1,73 m^2), compresi quelli con malattia renale allo stadio terminale che richiede dialisi, Ulunar Breezhaler deve essere utilizzato solo se il beneficio atteso supera il rischio potenziale (vedere paragrafo 5.2). Questi pazienti devono essere strettamente controllati per potenziali reazioni avverse.

Effetti cardiovascolari

Ulunar Breezhaler deve essere utilizzato con cautela in pazienti con disturbi cardiovascolari (coronaropatia, infarto miocardico acuto, aritmie cardiache, ipertensione).

Gli agonisti $beta_2$-adrenergici possono produrre in alcuni pazienti un effetto cardiovascolare clinicamente significativo, come evidenziato da incrementi di frequenza cardiaca, pressione arteriosa e/o altri sintomi. Qualora questi effetti occorrano con questo medicinale, può essere necessario interrompere il trattamento. E' stato inoltre riportato che gli agonisti beta-adrenergici inducono modifiche elettrocardiografiche, come appiattimento dell'onda T, prolungamento dell'intervallo QT e depressione del segmento ST, sebbene il significato clinico di queste osservazioni non sia noto. Pertanto, gli agonisti $beta_2$-adrenergici a lunga durata d'azione (LABA) o i prodotti di associazione contenenti LABA, come Ultibro Breezhaler, devono essere usati con cautela nei pazienti con noto o sospetto prolungamento dell'intervallo QT o trattati con medicinali che influenzano l'intervallo QT.

Pazienti con cardiopatia ischemica instabile, insufficienza ventricolare sinistra, storia d'infarto miocardico, aritmia (eccetto la fibrillazione atriale cronica stabile), storia di sindrome del QT lungo o il cui QTc (metodo Fridericia) era prolungato (>450 ms) sono stati esclusi dagli studi clinici e pertanto non esiste esperienza in questi gruppi di pazienti. Ulunar Breezhaler deve essere usato con cautela in questi gruppi di pazienti.

Ipokaliemia

In alcuni pazienti, gli agonisti beta$_2$-adrenergici possono indurre una significativa ipokaliemia, che può potenzialmente provocare effetti avversi cardiovascolari. La diminuzione del potassio sierico è solitamente transitoria e non richiede integrazione. Nei pazienti con BPCO grave, l'ipokaliemia può essere potenziata da ipossia e da trattamenti concomitanti che possono aumentare la suscettibilità alle aritmie cardiache (vedere paragrafo 4.5).

Negli studi clinici con Ulunar Breezhaler alla dose terapeutica raccomandata non si sono osservati effetti rilevanti di ipokaliemia (vedere paragrafo 5.1).

Iperglicemia

L'inalazione di dosi elevate di agonisti beta$_2$-adrenergici può provocare un aumento della glicemia. Nei pazienti diabetici la glicemia deve essere controllata più attentamente all'inizio del trattamento con Ulunar Breezhaler.

Durante gli studi clinici a lungo termine, un numero maggiore di pazienti trattati con Ulunar Breezhaler alla dose raccomandata (4,9%) ha manifestato modifiche clinicamente rilevanti della glicemia rispetto al placebo (2,7%). Ulunar Breezhaler non è stato studiato in pazienti con diabete mellito non ben controllato, pertanto per questi pazienti si raccomandano cautela e controlli appropriati.

Disturbi generali

Ulunar Breezhaler deve essere usato con cautela in pazienti con disturbi convulsivi o tireotossicosi e in pazienti che rispondono in modo insolito agli agonisti beta$_2$-adrenergici.

Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La somministrazione concomitante di indacaterolo e glicopirronio per inalazione orale, alla situazione di stato stazionario di entrambi i principi attivi, non ha influenzato la farmacocinetica di alcuno dei due principi attivi.

Non sono stati condotti studi di interazione specifici con Ulunar Breezhaler. Le informazioni sulle potenziali interazioni si basano sul potenziale di interazione di ciascuno dei due principi attivi.

Uso concomitante non raccomandato

Bloccanti beta-adrenergici
I bloccanti beta-adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto degli agonisti beta$_2$-adrenergici. Ulunar Breezhaler non deve quindi essere somministrato insieme a bloccanti beta-adrenergici (compresi i colliri) a meno che il loro uso non sia strettamente necessario. Laddove richiesto devono essere preferiti bloccanti beta-adrenergici cardioselettivi, sebbene debbano essere somministrati con cautela.

Anticolinergici
La somministrazione concomitante di Ulunar Breezhaler con altri medicinali contenenti sostanze anticolinergiche non è stata studiata ed è pertanto non raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Simpaticomimetici
La somministrazione concomitante di altri agenti simpaticomimetici (da soli o come parte di una terapia di associazione) può potenziare gli eventi avversi di indacaterolo (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante che richiede cautela

Trattamento ipokaliemico
Il trattamento ipokaliemico concomitante con derivati delle metilxantine, steroidi o diuretici non risparmiatori di potassio può potenziare il possibile effetto ipokaliemico degli agonisti $beta_2$-adrenergici, che devono quindi essere utilizzati con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Da considerare in caso di uso concomitante

Interazioni metaboliche e con i trasportatori
L'inibizione dei principali responsabili della clearance dell'indacaterolo, CYP3A4 e glicoproteina-P (P-gp), aumenta l'esposizione sistemica dell'indacaterolo fino a due volte. L'entità dell'aumentata esposizione a seguito delle interazioni non desta alcun timore sulla sicurezza, in base all'esperienza sulla sicurezza del trattamento con indacaterolo negli studi clinici fino ad un anno a dosi fino a due volte la dose terapeutica massima raccomandata di indacaterolo.

Cimetidina e altri inibitori del trasporto di cationi organici
In uno studio clinico in volontari sani, la cimetidina, un inibitore del trasporto di cationi organici che si ritiene possa contribuire all'escrezione renale del glicopirronio, ha aumentato del 22% l'esposizione totale (AUC) al glicopirronio e diminuito del 23% la clearance renale. In base alla grandezza di queste modifiche, non si prevede un'interazione clinicamente rilevante quando il glicopirronio è somministrato insieme a cimetidina o altri inibitori del trasporto dei cationi organici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Ulunar Breezhaler in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva ad esposizioni clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3).

L'indacaterolo può inibire il travaglio a causa dell'effetto rilassante sulla muscolatura liscia uterina. Pertanto, durante la gravidanza Ulunar Breezhaler deve essere usato solo se il beneficio atteso per la paziente giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se l'indacaterolo, il glicopirronio e i loro metaboliti siano escreti nel latte umano. Dati farmacocinetici/tossicologici disponibili hanno mostrato l'escrezione di indacaterolo, glicopirronio e dei loro metaboliti nel latte di ratte in allattamento. L'uso di Ulunar Breezhaler in donne che allattano deve essere considerato solo se il beneficio atteso per la donna è maggiore di ogni possibile rischio per il lattante (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Studi sulla riproduzione e altri dati sugli animali non segnalano preoccupazioni per la fertilità sia maschile sia femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Questo medicinale non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia la comparsa di capogiri può influenzare la capacità di guidare veicoli ed usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

La descrizione del profilo di sicurezza si basa sull'esperienza con Ulunar Breezhaler e i singoli principi attivi.

Riassunto del profilo di sicurezza

L'esperienza sulla sicurezza di Ulunar Breezhaler si basa sull'esposizione fino a 15 mesi alla dose terapeutica raccomandata.

Ulunar Breezhaler ha mostrato reazioni avverse simili a quelle dei singoli componenti. Poiché contiene indacaterolo e glicopirronio, il tipo e la gravità delle reazioni avverse associate a ciascuno dei due componenti possono essere attesi per l'associazione.

Il profilo di sicurezza è caratterizzato dai tipici sintomi anticolinergici e beta-adrenergici correlati ai singoli componenti dell'associazione. Le altre più comuni reazioni avverse correlate al medicinale (almeno il 3% dei pazienti trattati con Ulunar Breezhaler e anche in percentuale superiore rispetto al placebo) sono state tosse, nasofaringite e cefalea.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse individuate durante gli studi clinici e sulla base dell'esperienza post-marketing sono elencati secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi (Tabella 1). All'interno di ciascuna classe per sistemi e organi le reazioni avverse sono state classificate in base alla frequenza, con le reazioni più frequenti elencate per prime. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente. Inoltre, per ciascuna reazione avversa, la corrispondente categoria di frequenza si basa sulla seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Reazioni avverse

Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	
Infezione del tratto respiratorio superiore	Molto comune
Nasofaringite	Comune
Infezione del tratto urinario	Comune
Sinusite	Comune
Rinite	Comune
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità	Comune
Angioedema[2]	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Iperglicemia e diabete mellito	Comune
Disturbi psichiatrici	
Insonnia	Non comune

Patologie del sistema nervoso	
Capogiri	Comune
Cefalea	Comune
Parestesie	Rara
Patologie dell'occhio	
Glaucoma[1]	Non comune
Patologie cardiache	
Cardiopatia ischemica	Non comune
Fibrillazione atriale	Non comune
Tachicardia	Non comune
Palpitazioni	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Tosse	Comune
Dolore orofaringeo inclusa irritazione della gola	Comune
Broncospasmo paradosso	Non comune
Disfonia[2]	Non comune
Epistassi	Non comune
Patologie gastrointestinali	
Dispepsia	Comune
Carie dentali	Comune
Gastroenterite	Non comune
Secchezza della bocca	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Prurito/eruzione cutanea	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Dolore muscoloscheletrico	Non comune
Spasmo muscolare	Non comune
Mialgia	Non comune
Dolore agli arti	Non comune
Patologie renali e urinarie	
Ostruzione della vescica e ritenzione urinaria	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Piressia[1]	Comune
Dolore toracico	Comune
Edema periferico	Non comune
Affaticamento	Non comune

[1]Reazione avversa, osservata con Ulunar Breezhaler ma non con i singoli componenti.
[2] Segnalazioni ricevute nel corso dell'esperienza post-marketing; le frequenze sono state tuttavia calcolate sulla base dei dati degli studi clinici.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

La tosse è stata comune, ma solitamente di lieve intensità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono informazioni su episodi clinicamente rilevanti di sovradosaggio con Ulunar Breezhaler.

Un sovradosaggio di indacaterolo può condurre a effetti esagerati tipici degli stimolanti beta$_2$-adrenergici, come tachicardia, tremore, palpitazioni, cefalea, nausea, vomito, sonnolenza, aritmie ventricolari, acidosi metabolica, ipokaliemia e iperglicemia o può indurre effetti anticolinergici come aumentata pressione intraoculare (causando dolore, disturbi visivi o arrossamento degli occhi), stitichezza o difficoltà nella minzione. E' indicato un trattamento sintomatico e di supporto. Nei casi gravi, il paziente deve essere ricoverato. Si può considerare l'uso di beta bloccanti cardioselettivi per trattare gli effetti beta$_2$-adrenergici, ma solo sotto la supervisione di un medico e con estrema cautela poiché l'uso di bloccanti beta-adrenergici può provocare broncospasmo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, associazione di farmaci adrenergici con farmaci anticolinergici, codice ATC: R03AL04

Meccanismo d'azione

Ulunar Breezhaler
Quando indacaterolo e glicopirronio sono somministrati in combinazione in Ulunar Breezhaler, forniscono un'efficacia additiva dovuta al loro diverso meccanismo d'azione che ha come bersaglio recettori e vie differenti per ottenere il rilasciamento della muscolatura liscia. A causa della differente densità dei beta$_2$-adrenocettori e dei recettori M3 nelle vie aeree centrali rispetto a quelle periferiche, i beta$_2$-agonisti dovrebbero essere più efficaci nel rilasciamento delle vie aeree periferiche, mentre il componente anticolinergico può essere più efficace nelle vie aeree centrali. Per una broncodilatazione nelle vie aeree polmonari umane sia centrali che periferiche può quindi essere di beneficio l'associazione di un agonista beta$_2$-adrenergico e di un antagonista muscarinico.

Indacaterolo
L'indacaterolo è un agonista beta$_2$-adrenergico a lunga durata d'azione per monosomministrazione giornaliera. Gli effetti farmacologici degli agonisti dei beta$_2$-adrenocettori sono almeno in parte attribuibili alla stimolazione dell'adenil ciclasi intracellulare, l'enzima che catalizza la conversione dell'adenosin trifosfato (ATP) in 3', 5'-adenosin monofosfato ciclico (AMP ciclico). Gli aumentati livelli di AMP ciclico causano il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che l'indacaterolo ha un'attività agonista molte volte superiore a livello dei recettori beta$_2$ rispetto ai beta$_1$ e beta$_3$.

Quando inalato, l'indacaterolo agisce localmente nei polmoni come broncodilatatore. L'indacaterolo è un agonista parziale del recettore beta$_2$-adrenergico umano, con una potenza nanomolare.

Sebbene i recettori beta$_2$-adrenergici siano i recettori adrenergici predominanti nella muscolatura liscia bronchiale e i recettori beta$_1$-adrenergici siano i recettori predominanti a livello cardiaco nell'uomo, ci sono anche recettori beta$_2$ adrenergici a livello cardiaco nell'uomo, pari al 10-50% del totale dei recettori adrenergici. La loro presenza nel cuore potrebbe rendere conto della possibilità che gli agonisti beta$_2$-adrenergici altamente selettivi abbiano anche effetti cardiaci.

Glicopirronio
Il glicopirronio è un antagonista del recettore muscarinico (anticolinergico) a lunga durata d'azione, per il trattamento della BPCO in monosomministrazione giornaliera nella terapia broncodilatatrice di mantenimento. Le terminazioni nervose parasimpatiche rappresentano la principale via neurale di broncocostrizione delle vie aeree e il tono colinergico è il componente essenziale alla base della reversibilità dell'ostruzione del flusso aereo nella BPCO. Il glicopirronio agisce bloccando l'azione broncocostrittrice dell'acetilcolina sulle cellule muscolari lisce delle vie aeree, dilatando in questo modo le vie aeree.

Il glicopirronio bromuro è un antagonista ad alta affinità del recettore muscarinico. Utilizzando studi di legame con radioligandi è stata dimostrata una selettività 4 volte maggiore per i recettori umani M3 rispetto ai recettori umani M2.

Effetti farmacodinamici

L'associazione di indacaterolo e glicopirronio in Ulunar Breezhaler ha mostrato una rapida insorgenza d'azione, entro 5 minuti dalla somministrazione. L'effetto rimane costante lungo l'intero intervallo tra le dosi di 24 ore.

L'effetto broncodilatatore medio ottenuto da misurazioni seriali di FEV_1 nel corso delle 24 ore è stato 320 ml dopo 26 settimane di trattamento. L'effetto è risultato significativamente superiore per Ulunar Breezhaler, se paragonato a indacaterolo, glicopirronio o tiotropio da soli (differenza di 110 ml, per ciascun confronto).

Non c'è stata evidenza di tachifilassi nell'effetto di Ulunar Breezhaler nel tempo, quando paragonato al placebo e ai suoi componenti in monoterapia.

Effetti sulla frequenza cardiaca
Gli effetti sulla frequenza cardiaca nei volontari sani sono stati studiati dopo una dose singola 4 volte superiore alla dose terapeutica raccomandata per Ulunar Breezhaler, somministrata in quattro frazioni successive separate da un intervallo di un'ora, e sono stati confrontati con gli effetti di placebo, indacaterolo, glicopirronio e salmeterolo.

L'aumento maggiore della frequenza cardiaca a parità di tempo nei confronti del placebo è stato +5,69 bpm (90% IC [2,71; 8,66]), la riduzione maggiore è stata -2,51 bpm (90% IC [-5,48; 0,47]). In generale, l'effetto sulla frequenza cardiaca nel tempo non ha mostrato un effetto farmacodinamico costante di Ulunar Breezhaler.

La frequenza cardiaca nei pazienti con BPCO è stata esaminata per dosi a livelli sovraterapeutici. Non si sono osservati effetti rilevanti di Ulunar Breezhaler sulla frequenza cardiaca media delle 24 ore e sulla frequenza cardiaca misurata dopo 30 minuti, 4 ore e 24 ore.

Intervallo QT
Uno studio sul QT approfondito (TQT, *thorough* QT) in volontari sani con dosi elevate di indacaterolo per inalazione (fino a due volte la dose terapeutica massima raccomandata) non ha dimostrato effetti clinicamente rilevanti sull'intervallo QT. Analogamente, per glicopirronio, in uno studio TQT condotto dopo inalazione di una dose 8 volte la dose terapeutica raccomandata, non si è osservato alcun prolungamento dell'intervallo QT.

Gli effetti di Ulunar Breezhaler sull'intervallo QTc sono stati esaminati in volontari sani dopo l'inalazione di Ulunar Breezhaler fino a 4 volte la dose terapeutica raccomandata, in quattro frazioni di dose successive separate da intervalli di un'ora. La maggiore differenza verso placebo a parità di tempo è stata 4, 62 ms (90% IC 0,40; 8,85 ms), la riduzione maggiore a parità di tempo è stata -2,71 ms (90% IC -6,97; 1,54 ms), ad indicare che Ulunar Breezhaler non ha conseguenze rilevanti sull'intervallo QT, come atteso in base alle proprietà dei suoi componenti.

In pazienti con BPCO, dosi sovraterapeutiche di Ulunar Breezhaler comprese tra 116 microgrammi/86 microgrammi e 464 microgrammi/86 microgrammi hanno mostrato una maggiore proporzione (che varia dal 16,0% al 21,6% rispetto all'1,9% per il placebo) di pazienti con incrementi del QTcF tra 30 ms e 60 ms rispetto al basale, ma non sono stati rilevati incrementi del QTcF >60 ms rispetto al basale. Il livello di dose più elevato di Ulunar Breezhaler 464 microgrammi/86 microgrammi ha mostrato anche una maggiore proporzione di casi con valori assoluti di QTcF >450 ms (12,2% rispetto a 5,7% per il placebo).

Potassio e glucosio sierici
Nei volontari sani, dopo somministrazione di 4 volte la dose terapeutica raccomandata di Ulunar Breezhaler, l'effetto sul potassio sierico è risultato molto piccolo (differenza massima di -0,14 mmoli/l rispetto al placebo). L'effetto massimo sul glucosio sierico è stato di 0,67 mmol/l.

Efficacia e sicurezza clinica

Il programma di sviluppo clinico di fase III di Ulunar Breezhaler comprende sei studi in cui sono stati arruolati più di 8.000 pazienti: 1) uno studio controllato verso controllo attivo e verso placebo della durata di 26 settimane (indacaterolo in monosomministrazione giornaliera, glicopirronio in monosomministrazione giornaliera, tiotropio in aperto in monosomministrazione giornaliera); 2) uno studio controllato verso controllo attivo della durata di 26 settimane (fluticasone/salmeterolo due volte al giorno); 3) uno studio controllato verso controllo attivo della durata di 64 settimane (glicopirronio in monosomministrazione giornaliera, tiotropio in aperto in monosomministrazione giornaliera); 4) uno studio controllato verso placebo della durata di 52 settimane; 5) uno studio di tolleranza allo sforzo controllato verso controllo attivo e verso placebo della durata di 3 settimane (tiotropio in monosomministrazione giornaliera) e 6) uno studio controllato verso controllo attivo (fluticasone/salmeterolo due volte al giorno) della durata di 52 settimane.

In quattro di questi studi sono stati arruolati pazienti con una diagnosi clinica di BPCO da moderata a grave. Nello studio di 64 settimane sono stati arruolati pazienti con BPCO da grave a molto grave con storia di ≥1 riacutizzazioni moderate o gravi della BPCO nell'anno precedente. Nello studio di 52 settimane verso controllo attivo sono stati arruolati pazienti con BPCO da moderata a molto grave con storia di ≥1 riacutizzazioni moderate o gravi della BPCO nell'anno precedente.

Effetti sulla funzionalità polmonare
Ulunar Breezhaler ha mostrato miglioramenti clinicamente significativi sulla funzionalità polmonare (misurata come volume espiratorio forzato in un secondo, FEV_1) in numerosi studi clinici. Negli studi di fase III, gli effetti broncodilatatori si sono manifestati entro 5 minuti dalla somministrazione della prima dose e si sono mantenuti nel corso dell'intervallo di somministrazione di 24 ore dalla prima dose. Non si è verificata alcuna attenuazione dell'effetto broncodilatatore nel tempo.

L'entità dell'effetto era dipendente dal grado di reversibilità della limitazione al flusso aereo al basale (testato con la somministrazione di un broncodilatatore antagonista muscarinico a breve durata d'azione e di un broncodilatatore $beta_2$ agonista a breve durata d'azione): i pazienti con un più basso grado di reversibilità al basale (<5%) hanno generalmente mostrato una risposta broncodilatatrice inferiore rispetto ai pazienti con un più elevato grado di reversibilità al basale (≥ 5%). Alla settimana 26 (*endpoint* primario), Ulunar Breezhaler ha aumentato il *trough* FEV_1 di 80 ml nei pazienti (Ulunar Breezhaler n = 82; placebo n = 42) con il più basso grado di reversibilità (<5%) (p = 0,053) e di 220 ml nei pazienti (Ulunar Breezhaler n = 392, placebo n = 190) con un più alto grado di reversibilità al basale (≥ 5%) rispetto al placebo (p <0,001).

Trough e valori di picco FEV_1:
Ulunar Breezhaler ha aumentato il *trough* FEV_1 post-dose di 200 ml rispetto al placebo all'*endpoint* primario di 26 settimane (p<0,001) e ha mostrato un aumento statisticamente significativo rispetto a ciascun braccio di trattamento con la monoterapia (indacaterolo e glicopirronio) così come rispetto al braccio di trattamento con tiotropio, come mostrato nella tabella che segue.

***Trough* FEV_1 post-dose (media dei minimi quadrati) al giorno 1 e alla settimana 26 (*endpoint* primario)**

Differenza tra i trattamenti	Giorno 1	Settimana 26
Ulunar Breezhaler – placebo	190 ml (p<0,001)	200 ml (p<0,001)
Ulunar Breezhaler – indacaterolo	80 ml (p<0,001)	70 ml (p<0,001)
Ulunar Breezhaler – glicopirronio	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
Ulunar Breezhaler – tiotropio	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

La media del FEV_1 pre-dose (media dei valori misurati a -45 e -15 minuti prima della dose mattutina del medicinale dello studio) è risultata essere statisticamente significativa in favore di Ulunar Breezhaler alla settimana 26 rispetto a fluticasone/salmeterolo (differenza del trattamento nella media dei minimi quadrati 100 ml, p<0,001), alla settimana 52 rispetto al placebo (differenza del trattamento nella media dei minimi quadrati 189 ml, p<0,001) e in tutte le visite fino alla settimana 64 rispetto a glicopirronio (differenza del trattamento nella media dei minimi quadrati 70-80 ml, p<0,001) e tiotropio (differenza del trattamento nella media dei minimi quadrati 60-80 ml, p<0,001). Nello studio di 52 settimane controllato verso controllo attivo, il FEV_1 medio pre-dose è risultato statisticamente significativo in favore di Ulunar Breezhaler a tutte le visite fino alla settimana 52 rispetto a fluticasone/salmeterolo (differenza del trattamento nella media dei minimi quadrati 62-86 ml, p<0,001). Alla settimana 26, Ulunar Breezhaler ha prodotto miglioramenti statisticamente significativi dei valori di picco del FEV_1 rispetto al placebo nelle prime 4 ore dopo somministrazione della dose (differenza del trattamento nella media dei minimi quadrati 330 ml) (p<0,001).

FEV_1 AUC:
Ulunar Breezhaler ha aumentato il FEV_1 AUC_{0-12} (*endpoint* primario) di 140 ml alla settimana 26 (p<0,001) rispetto a fluticasone/salmeterolo.

Esiti sintomatici
Mancanza di respiro:
Ulunar Breezhaler ha ridotto in modo statisticamente significativo la mancanza di respiro valutata attraverso l'indice di dispnea transitorio (TDI); ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo del punteggio TDI focale alla settimana 26 rispetto a placebo (differenza del trattamento nella media dei minimi quadrati 1,09, p<0,001), tiotropio (differenza del trattamento nella media dei minimi quadrati 0,51, p=0,007) e fluticasone/salmeterolo (differenza del trattamento nella media dei minimi quadrati 0,76, p=0,003). I miglioramenti verso indacaterolo e glicopirronio sono stati rispettivamente 0,26 e 0,21.

Una percentuale maggiore e statisticamente significativa di pazienti tra quelli che hanno ricevuto Ulunar Breezhaler ha risposto con un miglioramento di 1 o più punti al punteggio TDI focale alla settimana 26 rispetto al placebo (68,1% e 57,5% rispettivamente, p=0,004). Una maggiore proporzione di pazienti ha dimostrato una risposta clinicamente significativa alla settimana 26 con Ulunar Breezhaler rispetto a tiotropio (68,1% con Ulunar Breezhaler verso 59,2% con tiotropio, p=0,016) e fluticasone/salmeterolo (65,1% con Ulunar Breezhaler verso 55,5% con fluticasone/salmeterolo, p=0,088).

Qualità della vita correlata allo stato di salute:
Ulunar Breezhaler ha mostrato un effetto statisticamente significativo sulla qualità della vita correlata allo stato di salute misurata utilizzando il *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), come indicato dalla riduzione del punteggio totale del SGRQ alla settimana 26 rispetto a placebo (differenza del trattamento nella media dei minimi quadrati -3,01; p=0.002) e a tiotropio (differenza del trattamento nella media dei minimi quadrati -2,13; p=0,009), e le riduzioni rispetto a indacaterolo e glicopirronio sono state rispettivamente -1,09 e -1,18. A 64 settimane la riduzione rispetto a tiotropio è risultata statisticamente significativa (differenza del trattamento nella media dei minimi quadrati -2,69, p<0,001). Alla settimana 52, la riduzione rispetto a salmeterolo/fluticasone è risultata statisticamente significativa (differenza del trattamento nella media dei minimi quadrati -1,3, p=0,003)

Una maggiore percentuale di pazienti tra quelli che hanno ricevuto Ulunar Breezhaler ha risposto con un miglioramento clinicamente significativo nel punteggio del SGRQ (definito come una riduzione di almeno 4 unità rispetto al basale) alla settimana 26 rispetto a placebo (63,7% e 5,6% rispettivamente, p=0,088) e tiotropio (63,7% Ulunar Breezhaler vs. 56,4% tiotropio, p=0,047), alla settimana 64 rispetto a glicopirronio e tiotropio (57,3% con Ulunar Breezhaler verso 51,8% con glicopirronio, p=0,055 e 50,8% con tiotropio, p=0,051, rispettivamente) e alla settimana 52 rispetto a fluticasone/salmeterolo (49,2% Ulunar Breezhaler vs. 43,7% fluticasone/salmeterolo, *odds ratio*: 1,30, p<0,001).

Attività giornaliere
Ulunar Breezhaler ha dimostrato un miglioramento statisticamente superiore rispetto a tiotropio nella percentuale di "giorni in cui è possibile svolgere le normali attività quotidiane" in un periodo di 26 settimane (differenza del trattamento nella media dei minimi quadrati 8,45%, p<0,001). Alla settimana 64 Ulunar Breezhaler ha mostrato un miglioramento numerico rispetto a glicopirronio (differenza del trattamento nella media dei minimi quadrati 1,95%; p=0,175) e un miglioramento statistico rispetto a tiotropio (differenza del trattamento nella media dei minimi quadrati 4,96%; p=0,001).

Riacutizzazioni di BPCO
In uno studio di 64 settimane che confronta Ulunar Breezhaler (n=729), glicopirronio (n=739) e tiotropio (n=737), Ulunar Breezhaler ha ridotto del 12% il tasso annuale di riacutizzazioni moderate o gravi di BPCO rispetto a glicopirronio (p=0,038) e del 10% rispetto a tiotropio (p=0,096). Il numero di riacutizzazioni di BPCO moderate o gravi/anni-paziente è stato 0,94 per Ulunar Breezhaler (812 eventi), 1,07 per glicopirronio (900 eventi) e 1,06 per tiotropio (898 eventi). Ulunar Breezhaler ha anche ridotto in maniera statisticamente significativa il tasso annuale di tutte le riacutizzazioni della BPCO (lievi, moderate o gravi) del 15% rispetto a glicopirronio (p=0,001) e del 14% rispetto a tiotropio (p=0,002). Il numero di tutte le riacutizzazioni della BPCO/anni-paziente è stato 3,34 per Ulunar Breezhaler (2,893 eventi), 3,92 per glicopirronio (3,294 eventi) e 3,89 per tiotropio (3,301 eventi).

Nello studio di 52 settimane di confronto tra Ulunar Breezhaler (n=1.675) e fluticasone/salmeterolo (n=1.679), Ulunar Breezhaler ha raggiunto l'obiettivo primario di non inferiorità per tutti i gradi di riacutizzazione della BPCO (leggera, moderata, grave) rispetto a fluticasone/salmeterolo. Il numero di tutte le riacutizzazioni BPCO/paziente-anno è risultato 3,59 per Ulunar Breezhaler (4.531 episodi) e 4,03 per fluticasone/salmeterolo (4.969 episodi). Ulunar Breezhaler ha inoltre dimostrato superiorità nel ridurre il tasso annualizzato di tutte le riacutizzazioni dell'11% rispetto a fluticasone/salmeterolo (p=0,003).

Rispetto a fluticasone/salmeterolo, Ulunar Breezhaler ha ridotto il tasso annualizzato delle riacutizzazioni sia moderate che gravi del 17% (p<0,001) e delle riacutizzazioni gravi (che richiedono ospedalizzazione) del 13% (statisticamente non significativo, p=0,231). Il numero di riacutizzazioni BPCO moderate o gravi/paziente-anno è stato 0,98 per Ulunar Breezhaler (1.265 episodi) e 1,19 per fluticasone/salmeterolo (1.452 episodi). Ulunar Breezhaler ha prolungato il tempo alla prima riacutizzazione moderata o grave con una riduzione del 22% del rischio di riacutizzazione (p<0,001) e ha prolungato il tempo alla prima riacutizzazione grave con una riduzione del 19% del rischio di riacutizzazione (p=0,046).

L'incidenza di polmonite è stata del 3,2% nel braccio di trattamento con Ulunar Breezhaler rispetto a 4,8% nel braccio di trattamento con fluticasone/salmeterolo (p=0,017). Il tempo alla prima polmonite è stato prolungato con Ulunar Breezhaler rispetto a fluticasone/salmeterolo (p=0,013).

In un altro studio della durata di 26 settimane che confronta Ulunar Breezhaler (n=258) e fluticasone/salmeterolo (n=264) il numero di riacutizzazioni moderate o gravi di BPCO/anni-paziente è stato rispettivamente 0,15 verso 0,18 (18 eventi rispetto a 22 eventi) (p=0,512), e il numero di tutte le riacutizzazioni di BPCO (lievi, moderate o gravi)/anni-pazienti è stato rispettivamente 0,72 verso 0,94 (86 eventi rispetto a 113 eventi) (p=0,098).

Uso di farmaci di salvataggio
Nel corso di 26 settimane, Ulunar Breezhaler ha ridotto in maniera statisticamente significativa l'uso di farmaci di salvataggio (salbutamolo) di 0,96 erogazioni al giorno (p<0,001) rispetto a placebo, 0,54 erogazioni al giorno (p <0,001) rispetto a tiotropio e di 0,39 erogazioni al giorno (p=0,019) rispetto a fluticasone/salmeterolo. Nel corso di 64 settimane, questa riduzione è risultata di 0,76 erogazioni al giorno (p<0,001) rispetto a tiotropio. Alla settimana 52 Ulunar Breezhaler ha ridotto l'uso di farmaci di salvataggio di 0,25 erogazioni al giorno rispetto a salmeterolo/fluticasone (p<0,001)

Tolleranza allo sforzo
Ulunar Breezhaler, somministrato al mattino, ha ridotto l'iperinsufflazione dinamica e migliorato la durata del tempo di mantenimento dell'esercizio fisico dalla prima dose in poi. Al primo giorno di trattamento, la capacità inspiratoria sotto sforzo è migliorata significativamente (differenza del trattamento nella media dei minimi quadrati 250 ml, p<0,001) rispetto al placebo. Dopo tre settimane di trattamento, il miglioramento della capacità inspiratoria con Ulunar Breezhaler è risultato superiore (differenza del trattamento nella media dei minimi quadrati 320 ml, p<0,001) e il tempo di resistenza allo sforzo è aumentato (differenza del trattamento nella media dei minimi quadrati 59,5 secondi, p=0,006) rispetto al placebo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ulunar Breezhaler in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Ulunar Breezhaler
Dopo l'inalazione di Ulunar Breezhaler, il tempo mediano per raggiungere le concentrazioni plasmatiche di picco di indacaterolo e di glicopirronio è stato di circa 15 minuti e 5 minuti, rispettivamente.

In base ai dati di prestazione *in vitro*, si ritiene che la dose di indacaterolo distribuita nel polmone sia simile per Ulunar Breezhaler e indacaterolo in monoterapia. L'esposizione a indacaterolo allo stato stazionario dopo l'inalazione di Ulunar Breezhaler è risultata simile o leggermente inferiore all'esposizione sistemica dopo l'inalazione di indacaterolo in monoterapia.

Dopo l'inalazione di Ulunar Breezhaler, la biodisponibilità assoluta di indacaterolo è stata calcolata nell'intervallo tra 61 e 85% della dose erogata, e quella di glicopirronio è stata di circa il 47% della dose erogata.

L'esposizione al glicopirronio allo stato stazionario dopo l'inalazione di Ulunar Breezhaler è risultata simile all'esposizione sistemica dopo l'inalazione di glicopirronio in monoterapia.

Indacaterolo
Le concentrazioni allo stato stazionario di indacaterolo sono state raggiunte entro 12-15 giorni in seguito ad una monosomministrazione giornaliera. Il tasso di accumulo medio dell'indacaterolo, cioè l'AUC nell'intervallo di 24 ore tra le dosi al giorno 14 o al giorno 15 rispetto al giorno 1, è risultato essere compreso tra 2,9 e 3,8 con l'inalazione una volta al giorno di dosi tra 60 microgrammi e 480 microgrammi (dose erogata).

Glicopirronio
Nei pazienti con BPCO, lo stato stazionario farmacocinetico del glicopirronio è stato raggiunto entro una settimana dall'inizio del trattamento. Il picco medio allo stato stazionario e le concentrazioni plasmatiche di valle di glicopirronio alla dose raccomandata di una volta al giorno sono stati rispettivamente 166 picogrammi/ml e 8 picogrammi/ml. L'esposizione al glicopirronio allo stato stazionario (AUC nell'intervallo di 24 ore tra le dosi) è stata da 1,4 a 1,7 volte superiore a quella successiva alla prima dose.

Distribuzione

Indacaterolo
Dopo infusione endovenosa, il volume di distribuzione dell'indacaterolo durante la fase terminale di eliminazione è stato di 2557 litri, indice di un'estesa distribuzione. Il legame *in vitro* al siero umano e alle proteine plasmatiche è stato di circa il 95%.

Glicopirronio
Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione del glicopirronio allo stato stazionario è stato di 83 litri e il volume di distribuzione nella fase terminale di 376 litri. Dopo inalazione, il volume apparente di distribuzione nella fase terminale è stato di quasi 20 volte superiore e riflette la più lenta eliminazione dopo inalazione. Il legame *in vitro* alle proteine plasmatiche del glicopirronio è stato dal 38% al 41% a concentrazioni da 1 a10 nanogrammi/ml.

Biotrasformazione

Indacaterolo
Dopo somministrazione orale di indacaterolo marcato in uno studio ADME (assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione) nell'uomo, il principale componente nel siero è risultato essere l'indacaterolo immodificato, pari a circa un terzo dell'AUC totale del farmaco nelle 24 ore. Nel siero il principale metabolita è risultato essere un derivato idrossilato. Ulteriori metaboliti di rilievo sono risultati gli O-glucuronidi fenolici dell'indacaterolo e l'indacaterolo idrossilato. Sono stati inoltre identificati come metaboliti un diastereoisomero del derivato idrossilato, un N-glucuronide dell'indacaterolo e prodotti C- ed N-dealchilati.

In vitro l'isoforma UGT1A1 è il maggiore responsabile della clearance metabolica dell'indacaterolo. Tuttavia, come mostrato in uno studio clinico in popolazioni con diversi genotipi di UGT1A1, l'esposizione sistemica all'indacaterolo non è significativamente influenzata dal genotipo UGT1A1.

I metaboliti ossidativi sono stati trovati dopo incubazione con CYP1A1, CYP2D6, e CYP3A4 ricombinanti. Si è concluso che il CYP3A4 è il principale isoenzima responsabile dell'idrossilazione dell'indacaterolo. Ulteriori prove *in vitro* hanno indicato che l'indacaterolo è un substrato a bassa affinità per la pompa di efflusso P-gp.

Glicopirronio
Studi *in vitro* sul metabolismo hanno mostrato per il glicopirronio bromuro una via metabolica coerente tra gli animali e l'uomo. Sono state osservate l'idrossilazione, con formazione di diversi metaboliti mono- e bi-idrossilati e l'idrolisi diretta, che conduce alla formazione di un derivato dell'acido carbossilico (M9). *In vivo,* M9 si forma dalla frazione ingerita della dose di glicopirronio bromuro inalata. Dopo ripetute inalazioni, sono stati ritrovati nell'urina umana coniugati glucuronidi e/o solfati del glicopirronio pari a circa il 3% della dose erogata.

Alla biotrasformazione ossidativa del glicopirronio contribuiscono molteplici isoenzimi CYP. É poco probabile che l'inibizione o l'induzione del metabolismo del glicopirronio modifichino in modo consistente l'esposizione sistemica alla sostanza attiva.

Studi di inibizione *in vitro* hanno dimostrato che il glicopirronio bromuro non è in grado di inibire il CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o il CYP3A4/5, i trasportatori di efflusso MDR1, MRP2 o MXR, e i trasportatori di *uptake* OCT1 or OCT2. Studi d'induzione enzimatica i*n vitro* non hanno evidenziato un'induzione clinicamente rilevante del glicopirronio bromuro per gli isoenzimi del citocromo P450 esaminati, o per l'UGT1A1 e i trasportatori MDR1 e MRP2.

Eliminazione

Indacaterolo
Negli studi clinici, la quantità di indacaterolo escreto immodificato attraverso le urine era generalmente inferiore al 2,5% della dose erogata. La clearance renale dell'indacaterolo è stata in media compresa tra 0,46 e 1,20 litri/ora. Nel confronto con la clearance sierica di 23,3 litri/ora è evidente che la clearance renale svolge un ruolo minore (dal 2% al 5% circa della clearance sistemica) nell'eliminazione dell'indacaterolo disponibile a livello sistemico.

In uno studio di ADME nell'uomo, l'indacaterolo somministrato oralmente è stato eliminato nelle feci principalmente come sostanza immodificata (54% della dose) e, in misura minore, come metabolita idrossilato (23% della dose).

Le concentrazioni sieriche di indacaterolo decrescono in modo multifasico, con un'emivita terminale media che varia da 45,5 a 126 ore. L'emivita effettiva, calcolata in base all'accumulo di indacaterolo dopo somministrazioni ripetute, è risultata essere compresa tra 40 e 52 ore ed è congruente con il tempo osservato per il raggiungimento dello stato stazionario, di circa 12-15 giorni.

Glicopirronio
Dopo somministrazione endovenosa di glicopirronio [^{3}H]-marcato nell'uomo, l'eliminazione media urinaria di radioattività nelle 48 ore è risultata circa l'85% della dose. Un ulteriore 5% della dose è stato trovato nella bile.

L'eliminazione renale del farmaco originale è pari a circa il 60-70% della clearance totale del glicopirronio disponibile a livello sistemico, mentre i processi di clearance non renale ne sono responsabili per circa il 30-40%. La clearance biliare contribuisce alla clearance non renale, ma la maggior parte della clearance non-renale si pensa sia dovuta al metabolismo.

In seguito a inalazione, la clearance renale media del glicopirronio è stata nell'ordine di 17,4 e 24,4 litri/ora. L'eliminazione tubulare attiva contribuisce all'eliminazione renale del glicopirronio. Fino al 23% della dose erogata è stata ritrovata nelle urine come farmaco originale.

Le concentrazioni di glicopirronio nel plasma diminuiscono in modo multifasico. L'emivita di eliminazione terminale media è stata molto più lunga dopo inalazione (da 33 a 57 ore) rispetto alla somministrazione endovenosa (6,2 ore) e orale (2,8 ore). Il modello di eliminazione suggerisce un assorbimento polmonare prolungato e/o il trasferimento del glicopirronio nella circolazione sistemica oltre 24 ore dopo l'inalazione.

Linearità/Non linearità

Indacaterolo
L'esposizione sistemica all'indacaterolo è aumentata con l'aumentare della dose (erogata) (da 120 microgrammi a 480 microgrammi) in modo proporzionale alla dose.

Glicopirronio
Nei pazienti con BPCO sia l'esposizione sistemica che l'eliminazione urinaria totale del glicopirronio allo stato stazionario farmacocinetico sono aumentate quasi proporzionalmente nell'intervallo di dose (erogata) compreso tra 44 e 176 microgrammi.

Popolazioni speciali

Ulunar Breezhaler
Un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati in pazienti con BPCO dopo inalazione di Ulunar Breezhaler non ha indicato alcun effetto significativo dell'età, del genere e del peso (massa magra) sull'esposizione sistemica all'indacaterolo e al glicopirronio. Il peso della massa magra (che è funzione del peso e dell'altezza) è stato identificato come covariata. É stata osservata una correlazione negativa tra l'esposizione sistemica e il peso della massa magra (o il peso corporeo), non è tuttavia raccomandato alcun aggiustamento della dose sulla base dell'entità delle modificazioni o della precisione predittiva del peso della massa magra.

Lo stato di fumatore e il FEV_1 al basale non hanno effetto apparente sull'esposizione sistemica all'indacaterolo e al glicopirronio dopo inalazione di Ulunar Breezhaler.

Indacaterolo
Un'analisi farmacocinetica di popolazione ha dimostrato che l'età (adulti sino a 88 anni), il sesso, il peso (32-168 kg) o la razza non hanno effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica dell'indacaterolo. In questa popolazione non è stata evidenziata alcuna differenza tra sottogruppi etnici.

Glicopirronio
Un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati nei pazienti con BPCO ha identificato il peso corporeo e l'età come fattori che contribuiscono alla variabilità di esposizione sistemica tra i pazienti. Il glicopirronio alla dose raccomandata può essere usato con sicurezza in tutti i gruppi di età e peso corporeo.

Il sesso, l'abitudine al fumo e il FEV_1 al basale non hanno effetto apparente sull'esposizione sistemica.

Pazienti con compromissione epatica
Ulunar Breezhaler:
Sulla base delle caratteristiche farmacocinetiche cliniche dei suoi componenti in monoterapia, Ulunar Breezhaler può essere utilizzato alla dose raccomandata nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Non ci sono dati disponibili nei soggetti con compromissione epatica grave.

Indacaterolo:
I pazienti con compromissione epatica lieve e moderata non hanno mostrato modifiche di rilievo nella C_{max} o nell'AUC dell'indacaterolo e il legame alle proteine non è risultato diverso tra i soggetti con compromissione epatica lieve e moderata e i soggetti sani di controllo. Non sono stati effettuati studi in soggetti con compromissione epatica grave.

Glicopirronio:
Non sono stati condotti studi clinici in pazienti con compromissione epatica. Il glicopirronio viene eliminato dalla circolazione sistemica prevalentemente mediante eliminazione renale. Non si ritiene che la compromissione del metabolismo epatico del glicopirronio possa comportare un aumento rilevante dell'esposizione sistemica.

Pazienti con compromissione renale
Ulunar Breezhaler:
Sulla base delle caratteristiche farmacocinetiche cliniche dei suoi componenti in monoterapia, Ulunar Breezhaler può essere utilizzato alla dose raccomandata nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Nei pazienti con compromissione renale grave o malattia renale allo stadio terminale che richiede dialisi, Ulunar Breezhaler deve essere utilizzato solo se i benefici attesi superano il potenziale rischio.

Indacaterolo:
A seguito dello scarso contributo dell'eliminazione renale al processo complessivo di eliminazione di indacaterolo, non è stato condotto alcun studio nei soggetti con compromissione renale.

Glicopirronio:
La compromissione renale ha conseguenze sull'esposizione sistemica al glicopirronio bromuro. É stato osservato un moderato aumento medio (fino a 1,4 volte) dell'esposizione sistemica totale (AUC_{last}) nei soggetti con compromissione renale lieve e moderata e un aumento fino a 2,2 volte nei soggetti con compromissione renale grave e malattia renale allo stadio terminale. Nei pazienti con BPCO e compromissione renale lieve e moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata, eGFR $\geq$30 ml/min/1,73 m^2) il glicopirronio bromuro può essere usato alla dose raccomandata.

Gruppi etnici

Ulunar Breezhaler:
Per entrambi i componenti non sono state osservate differenze maggiori nell'esposizione sistemica totale (AUC) tra soggetti giapponesi e caucasici. Per altri gruppi etnici o razze non sono disponibili dati farmacocinetici sufficienti.

Indacaterolo:
Non è stata identificata una differenza tra sottogruppi etnici. Nella popolazione nera l'esperienza disponibile è limitata.

Glicopirronio:
Non sono state osservate differenze maggiori nell'esposizione sistemica totale (AUC) tra soggetti giapponesi e caucasici. Per altri gruppi etnici o razze non sono disponibili dati farmacocinetici sufficienti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ulunar Breezhaler

Gli studi preclinici sono stati comprensivi di valutazioni sulla sicurezza farmacologica *in vitro* e *in vivo*, studi sulla tossicità a dosi ripetute per inalazione nei ratti e nei cani e uno studio sullo sviluppo embrio-fetale per inalazione nei ratti.

Per tutte le dosi di Ulunar Breezhaler e dei suoi componenti in monoterapia sono stati evidenziati aumenti di frequenza cardiaca nei cani. Gli effetti di Ulunar Breezhaler sulla frequenza cardiaca sono aumentati in entità e durata se confrontati con le modifiche osservate per ciascun componente individuale, in modo consistente con una risposta additiva. Sono stati evidenziati anche accorciamenti di intervalli all'elettrocardiogramma e riduzioni di pressione arteriosa sistolica e diastolica. L'indacaterolo somministrato ai cani da solo o in Ulunar Breezhaler è stato associato con lesioni miocardiche di incidenza e gravità simili. Le esposizioni sistemiche (AUC), ai livelli in cui non si è osservato alcun evento avverso (NOAEL) in termini di lesioni miocardiche, sono state per ciascun componente rispettivamente 64 e 59 volte superiori rispetto all'uomo.

Nel corso di uno studio di sviluppo embrio-fetale nei ratti non sono stati osservati effetti sull'embrione o sul feto ad ogni livello di dose di Ulunar Breezhaler. Per indacaterolo e glicopirronio, le esposizioni sistemiche (AUC), ai livelli in cui non si è osservato alcun evento avverso (NOAEL), sono state rispettivamente 79 e 126 volte più elevate rispetto all'uomo.

Indacaterolo

Gli effetti sul sistema cardiovascolare attribuibili alla proprietà beta$_2$-agonista dell'indacaterolo comprendono tachicardia, aritmie e lesioni miocardiche nei cani. Nei roditori è stata osservata una lieve irritazione della cavità nasale e della laringe. Tutti questi effetti sono occorsi ad esposizioni sufficientemente superiori a quelle previste nell'uomo.

Sebbene in uno studio di fertilità nel ratto l'indacaterolo non abbia influenzato la performance dell'attività riproduttiva generale, in uno studio peri- e post-sviluppo nel ratto si è osservata una diminuzione delle gravidanze nei cuccioli F_1 ad una esposizione 14 volte superiore rispetto all'uomo trattato con indacaterolo. L'indacaterolo e i suoi metaboliti passano rapidamente nel latte materno dei ratti. L'indacaterolo non è risultato embriotossico o teratogeno nei ratti o nei conigli.

Gli studi di genotossicità non hanno rivelato alcun potenziale mutageno o clastogenico. La carcinogenicità è stata valutata in uno studio di due anni nel ratto e in uno studio di sei mesi nel topo transgenico. L'aumentata incidenza di leiomioma ovarico benigno e di iperplasia focale della muscolatura liscia dell'ovaio dei ratti femmina è coerente con risultati simili riportati per altri agonisti beta$_2$-adrenergici. Non è stata evidenziata carcinogenicità nei topi. In questi studi, le esposizioni sistemiche (AUC) nei ratti e nei topi, ai livelli in cui non si è osservato alcun evento avverso, sono state rispettivamente almeno 7 e 49 volte più elevate rispetto all'uomo trattato con indacaterolo una volta al giorno alla massima dose terapeutica raccomandata.

Glicopirronio

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Gli effetti attribuibili alle proprietà di antagonista del recettore muscarinico comprendono un aumento da lieve a moderato del ritmo cardiaco nei cani, opacità del cristallino nei ratti e modifiche reversibili associate a ridotta secrezione ghiandolare nei ratti e nei cani. Nei ratti sono state osservate una lieve irritazione o modifiche delle capacità di adattamento del tratto respiratorio. Tutti questi effetti si sono verificati a esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto a quelle previste nell'uomo.

Dopo somministrazione per inalazione, il glicopirronio non è risultato teratogeno nei ratti o nei conigli. La fertilità e lo sviluppo pre- e post-natale nei ratti non sono stati influenzati. Il glicopirronio bromuro e i suoi metaboli non attraversano in modo significativo la barriera placentare di topi, conigli e cani gravidi. Il glicopirronio bromuro (compresi i suoi metaboliti) è stato escreto nel latte dei ratti femmina in allattamento e ha raggiunto concentrazioni fino a 10 volte superiori nel latte rispetto al sangue della madre.

Gli studi di genotossicità non hanno rivelato alcun potenziale mutageno o clastogenico per il glicopirronio bromuro. Studi di cancerogenicità condotti in topi transgenici utilizzando la somministrazione orale e nei ratti utilizzando la somministrazione per inalazione non hanno mostrato evidenza di cancerogenicità a esposizioni sistemiche (AUC) nei topi circa 53 volte superiori e nei ratti circa 75 volte superiori alla dose massima giornaliera raccomandata nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

L'inalatore contenuto in ciascuna confezione deve essere eliminato dopo l'utilizzo di tutte le capsule della confezione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Le capsule devono essere sempre conservate nel blister originale, per proteggerle dall'umidità e devono essere rimosse dal blister solo immediatamente prima dell'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il corpo e il cappuccio dell'inalatore sono costituiti da acrilonitrile-butadiene-stirene, i pulsanti sono costituiti da metil metacrilato-acrilonitrile-butadiene-stirene. Gli aghi e gli ugelli sono di acciaio inossidabile.

Blister perforato per dosi unitarie di PA/Alu/PVC – Alu. Ciascun blister contiene 6 o 10 capsule rigide.

Confezione singola contenente 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 o 90x1 capsule rigide e 1 nalatore.

Confezione multipla contenente 96 (4 astucci da 24x1) capsule rigide e 4 inalatori.
Confezione multipla contenente 150 (15 astucci da 10x1) capsule rigide e 15 inalatori.
Confezione multipla contenente 150 (25 astucci da 6 x1) capsule rigide e 25 inalatori.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

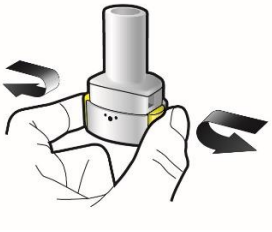
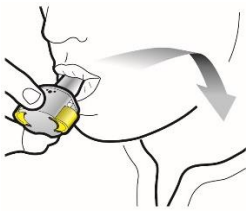
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Deve essere utilizzato l'inalatore fornito con ogni nuova prescrizione. L'nalatore contenuta in ciascuna confezione deve essere eliminato dopo l'utilizzo di tutte le capsule della confezione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

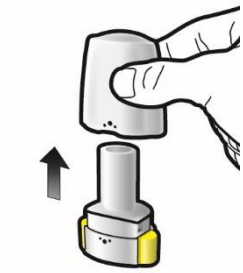
Istruzioni per la manipolazione e l'uso

Leggere completamente le **istruzioni per l'uso** prima di utilizzare Ulunar Breezhaler.

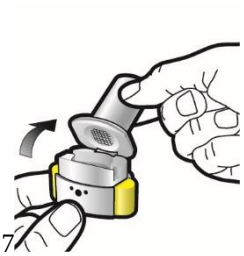



Inserire | **Forare e rilasciare** | **Inalare profondamente** | **Controllare che la capsula sia vuota**

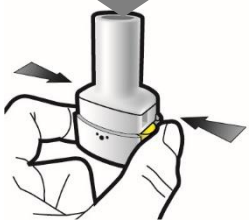
1 | **2** | **3** | **Verifica**



Fase 1a:
Togliere il cappuccio

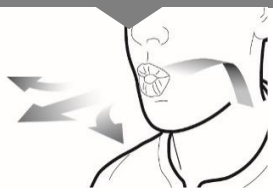


7
Fase 1b:
Aprire l'inalatore

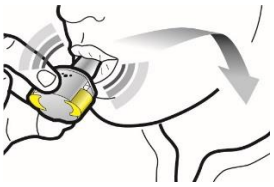


Fase 2a:
Forare la capsula una sola volta
Tenere l'inalatore in posizione verticale.
Forare la capsula premendo con decisione entrambi i pulsanti laterali contemporaneamente.
Quando la capsula viene forata, si deve sentire un rumore.
Forare la capsula una sola volta.

Fase 2b:
Rilasciare i pulsanti laterali



Fase 3a:
Espirare completamente
Non soffiare nel boccaglio.

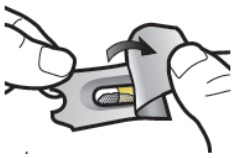


Fase 3b:
Inalare profondamente il medicinale
Tenere l'inalatore come mostrato nella figura.
Portare il boccaglio alla bocca e chiudere fermamente le labbra attorno al boccaglio.
Non premere i pulsanti laterali.

Verificare che la capsula sia vuota
Aprire l'inalatore per vedere se è rimasta polvere nella capsula.

Se è rimasta polvere nella capsula:
chiudere l'inalatore;
ripetere le fasi da 3a a 3c.

Con polvere **Vuota**



Fase 1c:
Estrarre la capsula
Separare uno degli alveoli dal resto del blister. Togliere la pellicola protettiva dall'alveolo ed estrarre la capsula.
Non spingere la capsula attraverso la pellicola.
Non ingerire la capsula.

Fase 1d:
Inserire la capsula
Non inserire mai la capsula direttamente nel boccaglio.

Fase 1e:
Chiudere l'inalatore

Inspirare il più rapidamente e profondamente possibile. Durante l'inalazione si sentirà un ronzio. Quando si inala si può percepire il sapore del medicinale.

Fase 3c:
Trattenere il respiro
Trattenere il respiro fino a 5 secondi.

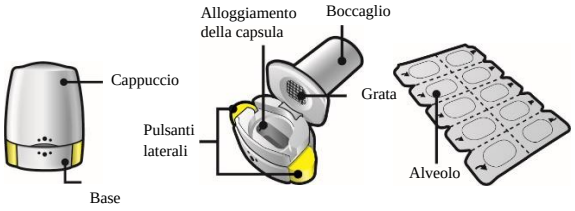
Estrarre la capsula vuota
Gettare la capsula vuota nei rifiuti domestici. Chiudere l'inalatore e rimettere il cappuccio.

Informazioni importanti

- Le capsule di Ulunar Breezhaler devono essere sempre conservate nel blister ed essere estratte solo immediatamente prima dell'uso.
- Non spingere la capsula attraverso la pellicola per rimuoverla dal blister.
- Non ingerire la capsula.
- Non usare le capsule di Ulunar Breezhaler con nessun altro inalatore.
- Non usare l'inalatore Ulunar Breezhaler per prendere capsule di qualsiasi altro medicinale.
- Non mettere mai la capsula in bocca o nel boccaglio dell'inalatore.
- Non premere i pulsanti laterali più di una volta.
- Non soffiare nel boccaglio.
- Non premere i pulsanti laterali mentre si inala attraverso il boccaglio.
- Non maneggiare le capsule con le mani bagnate.
- Non lavare mai l'inalatore con acqua.

La confezione di Ulunar Breezhaler contiene:

- Un inalatore Ulunar Breezhaler
- Uno o più blister, ciascuno contenente 6 o 10 capsule di Ulunar Breezhaler da usare con l'inalatore



Inalatore **Base dell'inalatore** **Blister**

Domande frequenti

Perchè l'inalatore non ha fatto rumore quando ho inalato?
La capsula può incastrarsi nell'alloggiamento. Se questo succede, smuovere delicatamente la capsula picchiettando la base dell'inalatore. Inalare nuovamente il medicinale

ripetendo le fasi da 3a a 3c.

Cosa devo fare se è rimasta polvere nella capsula?
Non ha preso una dose sufficiente di medicinale. Chiuda l'inalatore e ripeta le fasi da 3a a 3c.

Dopo l'inalazione ho tossito – cosa significa?
Può succedere. Fintantoché la capsula è vuota, ha preso una dose sufficiente di medicinale.

Ho sentito piccoli pezzi di capsula sulla lingua– cosa significa?
Può succedere. Non è dannoso. Le possibilità che la capsula si frantumi in piccoli pezzi aumentano se la capsula viene forata più di una volta.

Come pulire l'inalatore
Strofinare l'esterno e l'interno del boccaglio con un panno pulito, asciutto e senza pelucchi, per rimuovere qualsiasi residuo di polvere. Mantenere asciutto l'inalatore. Non lavare mai l'inalatore con acqua.

Smaltimento dell'inalatore dopo l'uso
Dopo avere utilizzato tutte le capsule, l'inalatore deve essere eliminato. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali e gli inalatori che non utilizza più.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/917/001-008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 aprile 2014
Data del rinnovo più recente: 15 gennaio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ulunar Breezhaler 85 microgrammi/43 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide
indacaterolo/glicopirronio

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna capsula contiene 110 microgrammi di indacaterolo e 50 microgrammi di glicopirronio. La quantità inalata di indacaterolo e di glicopirronio è, rispettivamente, 85 microgrammi (equivalente a 110 microgrammi di indacaterolo maleato) e 43 microgrammi (equivalente a 54 microgrammi di glicopirronio bromuro).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: lattosio e magnesio stearato.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, capsula rigida

6 x 1 capsule + 1 inalatore
10 x 1 capsule + 1 inalatore
12 x 1 capsule + 1 inalatore
30 x 1 capsule + 1 inalatore
90 x 1 capsule + 1 inalatore

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Utilizzare solo con l'inalatore fornito con la confezione.
Non ingerire le capsule.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso inalatorio.
Per 90 giorni di trattamento [90 x 1 capsule + 1 solo inalatore].

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
L'inalatore contenuto in ciascuna confezione deve essere eliminato dopo l'utilizzo di tutte le capsule della confezione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Conservare le capsule nel blister originale per proteggerle dall'umidità ed estrarle solo al momento dell'uso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ulunar Breezhaler

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ulunar Breezhaler 85 microgrammi/43 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide
indacaterolo/glicopirronio

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna capsula contiene 110 microgrammi di indacaterolo e 50 microgrammi di glicopirronio. La quantità inalata di indacaterolo e di glicopirronio è, rispettivamente, 85 microgrammi (equivalente a 110 microgrammi di indacaterolo maleato) e 43 microgrammi (equivalente a 54 microgrammi di glicopirronio bromuro).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: lattosio e magnesio stearato.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, capsula rigida

Confezione multipla: 96 (4 astucci da 24 x 1) capsule + 4 inalatori.
Confezione multipla: 150 (15 astucci da 10 x 1) capsule + 15 inalatori.
Confezione multipla: 150 (25 astucci da 6 x 1) capsule + 25 inalatori.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Utilizzare solo con l'inalatore fornito con la confezione.
Non ingerire le capsule.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso inalatorio.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
L'inalatore contenuto in ciascuna confezione deve essere eliminato dopo l'utilizzo di tutte le capsule della confezione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Conservare le capsule nel blister originale per proteggerle dall'umidità ed estrarle solo al momento dell'uso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/917/005	Confezione multipla da 4 astucci (24 capsule + 1 inalatore)
EU/1/14/917/008	Confezione multipla da 15 astucci (10 capsule + 1 inalatore)
EU/1/14/917/006	Confezione multipla da 25 astucci (6 capsule + 1 inalatore)

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ulunar Breezhaler

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO INTERMEDIO PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ulunar Breezhaler 85 microgrammi/43 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide
indacaterolo/glicopirronio

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna capsula contiene 110 microgrammi di indacaterolo e 50 microgrammi di glicopirronio. La quantità inalata di indacaterolo e di glicopirronio è, rispettivamente, 85 microgrammi (equivalente a 110 microgrammi di indacaterolo maleato) e 43 microgrammi (equivalente a 54 microgrammi di glicopirronio bromuro).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: lattosio e magnesio stearato.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, capsula rigida

24 x 1 capsule + 1 inalatore. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi singolarmente.
10 x 1 capsule + 1 inalatore. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi singolarmente.
6 x 1 capsule + 1 inalatore. Componente di una confezione multipla. Da non vendersi singolarmente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Utilizzare solo con l'inalatore fornito con la confezione.
Non ingerire le capsule.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso inalatorio.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
L'inalatore contenuto in ciascuna confezione deve essere eliminato dopo l'utilizzo di tutte le capsule della confezione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Conservare le capsule nel blister originale per proteggerle dall'umidità ed estrarle solo al momento dell'uso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

2. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/917/005	Confezione multipla da 4 astucci (24 capsule + 1 inalatore)
EU/1/14/917/008	Confezione multipla da 15 astucci (10 capsule + 1 inalatore)
EU/1/14/917/006	Confezione multipla da 25 astucci (6 capsule + 1 inalatore)

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ulunar Breezhaler

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

FACCIATA INTERNA DELL'ASTUCCIO DI UNA CONFEZIONE SINGOLA E DELL'ASTUCCIO INTERMEDIO COSTITUENTE UNA CONFEZIONE MULTIPLA

1. ALTRO

1	Inserire
2	Forare e rilasciare
3	Inalare profondamente
Verifica	Controllare che la capsula sia vuota

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ulunar Breezhaler 85 mcg/43 mcg polvere per inalazione
indacaterolo/glicopirronio

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Solo per uso inalatorio

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Ulunar Breezhaler 85 microgrammi/43 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide
indacaterolo/glicopirronio

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Ulunar Breezhaler e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Ulunar Breezhaler
3. Come usare Ulunar Breezhaler
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ulunar Breezhaler
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Istruzioni per l'uso dell'inalatore Ulunar Breezhaler

1. Cos'è Ulunar Breezhaler e a cosa serve

Che cos'è Ulunar Breezhaler
Questo medicinale contiene due principi attivi chiamati indacaterolo e glicopirronio, che appartengono a un gruppo di medicinali chiamati broncodilatatori.

A cosa serve Ulunar Breezhaler
Questo medicinale è usato per fare respirare più facilmente i pazienti adulti che hanno difficoltà a respirare a causa di una malattia polmonare chiamata broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Nella BPCO i muscoli attorno alle vie aeree si stringono. Questo rende difficile la respirazione. Questo medicinale impedisce il restringimento di questi muscoli nei polmoni, rendendo più facile per l'aria entrare e uscire dai polmoni.

Se usa questo medicinale una volta al giorno, l'aiuterà a ridurre gli effetti della BPCO nelle sue attività giornaliere.

2. Cosa deve sapere prima di usare Ulunar Breezhaler

Non usi Ulunar Breezhaler
- se è allergico a indacaterolo o glicopirronio o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Ulunar Breezhaler se uno qualsiasi dei seguenti casi la riguarda:
- soffre di asma - questo medicinale non deve essere usato come trattamento per l'asma;
- ha problemi al cuore;
- ha crisi epilettiche o convulsioni;
- ha problemi alla ghiandola tiroide (tireotossicosi);
- ha il diabete;
- se sta usando medicinali per la sua malattia polmonare che contengono principi attivi simili (appartenenti alla stessa classe) a quelli di Ulunar Breezhaler (vedere il paragrafo "Altri medicinali e Ulunar Breezhaler");
- ha problemi ai reni;
- ha gravi problemi al fegato
- ha un problema agli occhi chiamato glaucoma ad angolo chiuso;
- ha difficoltà ad urinare.

Se uno di questi casi la riguarda (o pensa che potrebbe riguardarla), **si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare questo medicinale.**

Durante il trattamento con Ulunar Breezhaler
- **Smetta di usare il medicinale e chieda immediatamente assistenza medica** se si verifica uno qualsiasi dei casi seguenti:
  - dolore o fastidio agli occhi, offuscamento temporaneo della vista, aloni visivi o immagini colorate in associazione con occhi arrossati – possono essere segni di un attacco acuto di glaucoma ad angolo chiuso;
  - difficoltà a respirare o deglutire, gonfiore della lingua, delle labbra o della faccia, eruzione cutanea, prurito e orticaria (segni di una reazione allergica);
  - costrizione al torace, tosse, respiro affannoso o mancanza di respiro subito dopo avere usato questo medicinale – possono essere segni di una condizione chiamata broncospasmo paradosso.
- **Informi immediatamente il medico se i suoi sintomi di BPCO** come mancanza di respiro, respiro affannoso o tosse non migliorano o peggiorano.

Ulunar Breezhaler è usato come terapia continuativa per la BPCO. Non usi questo medicinale per trattare un attacco improvviso di mancanza di respiro o affanno.

Bambini e adolescenti
Non dia questo medicinale a bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni. Il motivo è che questo medicinale non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Ulunar Breezhaler
Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.
In particolare, informi il medico se sta prendendo:
- qualsiasi medicinale che può essere simile a Ulunar Breezhaler (contiene principi attivi simili).
- medicinali chiamati beta bloccanti che possono essere utilizzati per la pressione alta o altri problemi al cuore (come il propranololo) o per una malattia degli occhi chiamata glaucoma (come il timololo).
- medicinali che abbassano il livello di potassio nel sangue. Questi comprendono:
  - gli steroidi (ad es. il prednisolone),
  - i diuretici utilizzati per la pressione alta, come l'idroclorotiazide,
  - medicinali per problemi respiratori (come la teofillina).

Gravidanza e allattamento
Non ci sono dati sull'uso di questo medicinale in gravidanza e non è noto se i principi attivi di questo medicinale passino nel latte materno. L'indacaterolo, uno dei principi attivi contenuti in Ulunar Breezhaler, può inibire il travaglio a causa del suo effetto sull'utero.

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Non deve prendere Ulunar Breezhaler a meno che le sia stato consigliato dal medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È improbabile che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Tuttavia, questo medicinale può provocare capogiri (vedere paragrafo 4). Se avverte capogiri quando assume questo medicinale, non guidi o non usi macchinari.

Ulunar Breezhaler contiene lattosio
Questo medicinale contiene lattosio (23,5 mg per capsula). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

3. Come usare Ulunar Breezhaler

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto Ulunar Breezhaler usare
La dose abituale è l'inalazione del contenuto di una capsula ogni giorno.
É sufficiente inalare solo una volta al giorno perché l'effetto di questo medicinale dura 24 ore.
Non usi più medicinale di quanto le è stato consigliato dal medico.

Anziani (età di 75 anni e oltre)
Se ha un'età di 75 anni e oltre può usare questo medicinale alle stesse dosi degli altri adulti.

Quando inalare Ulunar Breezhaler
Usi questo medicinale ogni giorno alla stessa ora. Questo l'aiuterà anche a ricordarsi di usarlo.
Può inalare Ulunar Breezhaler in qualsiasi momento prima o dopo l'assunzione di cibi o bevande.

Come inalare Ulunar Breezhaler
- Ulunar Breezhaler è per uso inalatorio
- In questa confezione troverà un inalatore e le capsule (in blister) che contengono il medicinale come polvere per inalazione. Utilizzi le capsule solo con l'inalatore fornito in questa confezione (l'inalatore Ulunar Breezhaler). Le capsule devono rimanere nel blister fino al momento in cui le utilizza.
- Rimuova la pellicola dal blister per aprirlo - non spinga le capsule attraverso la pellicola protettiva.
- Quando inizia una nuova confezione, utilizzi il nuovo inalatore Ulunar Breezhaler contenuto nella nuova confezione.
- Elimini l'inalatore contenuto in ciascuna confezione dopo l'utilizzo di tutte le capsule della confezione.
- Non ingerisca le capsule.
- Legga le istruzioni alla fine di questo foglio illustrativo per ulteriori informazioni su come utilizzare l'inalatore.

Se usa più Ulunar Breezhaler di quanto deve
Se ha inalato troppo medicinale o se altri hanno usato accidentalmente le sue capsule, informi immediatamente il medico o si rechi al più vicino pronto soccorso. Mostri la confezione di Ulunar Breezhaler. Possono essere necessarie cure mediche. Può avvertire che il suo cuore batte più velocemente del solito, avere mal di testa, sentire sonnolenza, provare nausea o dover vomitare, o può avvertire disturbi visivi, sentirsi costipato o avere difficoltà a urinare.

Se dimentica di usare Ulunar Breezhaler
Se ha dimenticato di inalare una dose al solito orario, ne inali una al più presto possibile in quello stesso giorno. Inali, quindi, la dose successiva come al solito il giorno seguente. Non inali più di una dose nello stesso giorno.

Per quanto tempo continuare il trattamento con Ulunar Breezhaler
- Continui a usare Ulunar Breezhaler fino a quando il medico le dice di farlo.
- La BPCO è una malattia a lungo termine e deve prendere Ulunar Breezhaler **ogni giorno** e non solo quando ha difficoltà a respirare o altri sintomi della BPCO.

Se ha dubbi sulla durata del trattamento con questo medicinale, chieda consiglio al medico o al farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)
- difficoltà a respirare o deglutire, gonfiore della lingua, delle labbra o della faccia, orticaria, eruzione cutanea – possono essere segni di una reazione allergica.
- sentirsi stanco o molto assetato, avere più appetito senza aumentare di peso e urinare più del solito – possono essere segni di alti livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia).

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)
- dolore opprimente al petto con sudorazione aumentata – può essere un grave problema cardiaco (cardiopatia ischemica).
- difficoltà a respirare con respiro affannoso o tosse.
- gonfiore soprattutto della lingua, delle labbra, del viso o della gola (possibili segni di angioedema).
- dolore o fastidio agli occhi, offuscamento temporaneo della vista, aloni visivi o immagini colorate in associazione con occhi arrossati – possono essere segni di glaucoma.
- battito del cuore irregolare.

Se uno di questi gravi effetti indesiderati la riguarda, **chieda immediatamente assistenza medica.**

Altri effetti indesiderati possono includere:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)
- naso chiuso, starnuti, tosse, mal di testa con o senza febbre – possono essere segni di un'infezione del tratto respiratorio superiore.

Comuni
- combinazione di mal di gola e naso che cola – possono essere segni di nasofaringite.
- minzione dolorosa e frequente – possono essere segni di un'infezione del tratto urinario chiamata cistite.
- sensazione di pressione o di dolore alle guance e alla fronte – possono essere segni di congestione sinusale.
- naso chiuso o che cola.
- capogiri.
- mal di testa.
- tosse.
- mal di gola.
- stomaco in disordine, indigestione.
- carie dentali.
- difficoltà e dolore a urinare – possono essere segni di ostruzione della vescica o di ritenzione urinaria
- febbre.
- dolore al petto.

Non comuni
- difficoltà a dormire.
- battito del cuore veloce.
- palpitazioni – segni di un battito del cuore anormale.
- voce alterata (voce rauca).
- sangue dal naso.
- diarrea o mal di stomaco.
- bocca secca.
- prurito o eruzione cutanea.
- dolore ai muscoli, ai legamenti, ai tendini, alle articolazioni e alle ossa.
- spasmo muscolare.
- dolore muscolare, dolori o indolenzimento.
- dolore alle braccia o alle gambe.
- gonfiore alle mani, alle caviglie e ai piedi.
- stanchezza.

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1000)
- formicolio o intorpidimento.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o, all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ulunar Breezhaler

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad"/"EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare le capsule nel blister originale per proteggerle dall'umidità ed estrarle solo al momento dell'uso.

L'inalatore contenuto in ciascuna confezione deve essere eliminato dopo l'utilizzo di tutte le capsule della confezione.

Non usi questo medicinale se nota che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ulunar Breezhaler

- I principi attivi sono indacaterolo (come maleato) e glicopirronio bromuro. Ciascuna capsula contiene 143 microgrammi di indacaterolo maleato equivalente a 110 microgrammi di indacaterolo e 63 microgrammi di glicopirronio bromuro equivalente a 50 microgrammi di glicopirronio. La dose erogata (la dose rilasciata dal boccaglio dell'inalatore) è equivalente a 85 microgrammi di indacaterolo (equivalente a 110 microgrammi di indacaterolo maleato) e 43 microgrammi di glicopirronio (equivalente a 54 microgrammi di glicopirronio).
- Gli altri componenti della polvere per inalazione sono lattosio monoidrato e magnesio stearato (vedere paragrafo 2, in corrispondenza di "Ulunar Breezhaler contiene lattosio").

Descrizione dell'aspetto di Ulunar Breezhaler e contenuto della confezione

Le capsule rigide di Ulunar Breezhaler 85 microgrammi/43 microgrammi polvere per inalazione, sono trasparenti e gialle, e contengono una polvere da bianca a quasi bianca. Hanno il codice del prodotto "IGP110.50" stampato in blu sotto due bande blu sul corpo della capsula e il logo aziendale (⏻) stampato in nero sulla testa della capsula.

In questa confezione, insieme alle capsule contenute in un blister, troverà un dispositivo chiamato inalatore. Ciascun blister contiene 6 o 10 capsule rigide.

Sono disponibili le seguenti confezioni:
Confezione singola contenente 6x1, 10x1, 12x1, 30x o 90x1 capsule rigide e 1 inalatore.

Confezione multipla contenente 96 (4 confezioni da 24 x 1) capsule rigide e 4 inalatori.
Confezione multipla contenente 150 (15 confezioni da 10 x 1) capsule rigide e 15 inalatori.
Confezione multipla contenente 150 (25 confezioni da 6 x 1) capsule rigide e 25 inalatori.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Produttore
Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

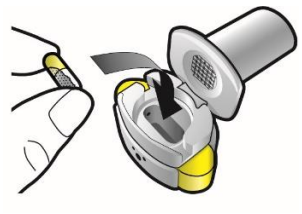
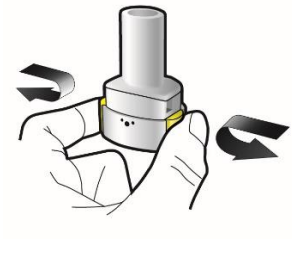
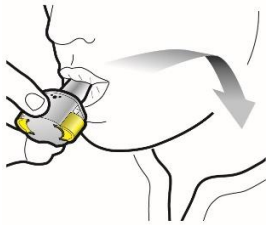
Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

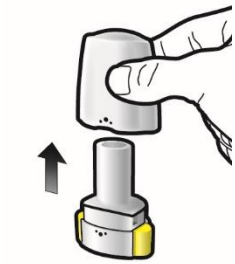
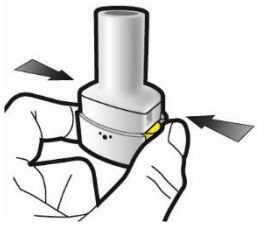
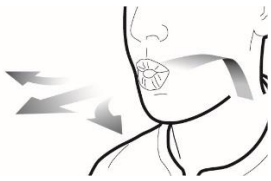
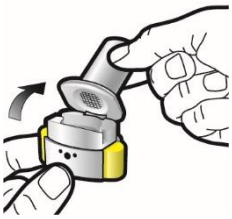
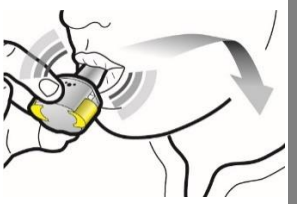
Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

Leggere completamente le **istruzioni per l'uso** prima di utilizzare Ulunar Breezhaler.

Inserire	**Forare e rilasciare**	**Inalare profondamente**	**Controllare che la capsula sia vuota**
1	**2**	**3**	**Verifica**
			
Fase 1a: **Togliere il cappuccio**	Fase 2a: **Forare la capsula una sola volta** Tenere l'inalatore in posizione verticale. Forare la capsula premendo con decisione entrambi i pulsanti laterali contemporaneamente. Quando la capsula viene forata, si deve sentire un rumore. <u>Forare la capsula una sola volta.</u>	Fase 3a: **Espirare completamente** <u>Non soffiare nel boccaglio.</u>	**Verificare che la capsula sia vuota** Aprire l'inalatore per vedere se è rimasta polvere nella capsula.
			Se è rimasta polvere nella capsula: chiudere l'inalatore; ripetere le fasi da 3a a 3c. **Con polvere** **Vuota**
Fase 1b: **Aprire l'inalatore**	Fase 2b: **Rilasciare i pulsanti laterali**	Fase 3b: **Inalare profondamente il medicinale** Tenere l'inalatore come mostrato nella figura. Portare il boccaglio alla bocca e chiudere fermamente le labbra attorno al boccaglio. <u>Non premere i pulsanti laterali</u>.	

Fase 1c:
Estrarre la capsula
Separare uno degli alveoli dal resto del blister. Togliere la pellicola protettiva dall'alveolo ed estrarre la capsula.
<u>Non spingere la capsula attraverso la pellicola.</u>
<u>Non ingerire la capsula.</u>

Fase 1d:
Inserire la capsula
<u>Non inserire mai la capsula direttamente nel boccaglio.</u>

Fase 1e:
Chiudere l'inalatore

Inspirare il più rapidamente e profondamente possibile. Durante l'inalazione si sentirà un ronzio. Quando si inala si può percepire il sapore del medicinale.

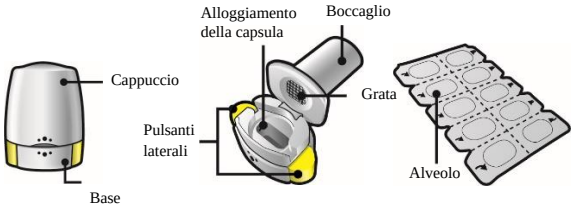
Fase 3c:
Trattenere il respiro
Trattenere il respiro fino a 5 secondi.

Estrarre la capsula vuota
Gettare la capsula vuota nei rifiuti domestici. Chiudere l'inalatore e rimettere il cappuccio.

Informazioni importanti
- Le capsule di Ulunar Breezhaler devono essere sempre conservate nel blister ed essere estratte solo immediatamente prima dell'uso.
- Non spingere la capsula attraverso la pellicola per rimuoverla dal blister.
- Non ingerire la capsula.
- Non usare le capsule di Ulunar Breezhaler con nessun altro inalatore.
- Non usare l'inalatore Ulunar Breezhaler per prendere capsule di qualsiasi altro medicinale.
- Non mettere mai la capsula in bocca o nel boccaglio dell'inalatore.
- Non premere i pulsanti laterali più di una volta.
- Non soffiare nel boccaglio.
- Non premere i pulsanti laterali mentre si inala attraverso il boccaglio.
- Non maneggiare le capsule con le mani bagnate.
- Non lavare mai l'inalatore con acqua.

La confezione di Ulunar Breezhaler contiene:

- Un inalatore Ulunar Breezhaler
- Uno o più blister, ciascuno contenente 6 o 10 capsule di Ulunar Breezhaler da usare con l'inalatore



Inalatore **Base dell'inalatore** **Blister**

Domande frequenti

Perchè l'inalatore non ha fatto rumore quando ho inalato?
La capsula può incastrarsi nell'alloggiamento. Se questo succede, smuovere delicatamente la capsula picchiettando la base dell'inalatore. Inalare nuovamente il medicinale ripetendo le fasi da 3a a 3c.

Cosa devo fare se è rimasta polvere nella capsula?
Non ha preso una dose sufficiente di medicinale. Chiuda l'inalatore e ripeta le fasi da 3a a 3c.

Dopo l'inalazione ho tossito – cosa significa?
Può succedere. Fintantoché la capsula è vuota, ha preso una dose sufficiente di medicinale.

Ho sentito piccoli pezzi di capsula sulla lingua– cosa significa?
Può succedere. Non è dannoso. Le possibilità che la capsula si frantumi in piccoli pezzi aumentano se la capsula viene forata più di una volta.

Come pulire l'inalatore
Strofinare l'esterno e l'interno del boccaglio con un panno pulito, asciutto e senza pelucchi, per rimuovere qualsiasi residuo di polvere. Mantenere asciutto l'inalatore. Non lavare mai l'inalatore con acqua.

Smaltimento dell'inalatore dopo l'uso
Dopo avere utilizzato tutte le capsule, l'inalatore deve essere eliminato. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali e gli inalatori che non utilizza più.