

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

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 bocchaglio 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 beta₂-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

È 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 m²), 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 beta₂-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 occorrono con questo medicinale, può essere necessario interrompere il trattamento. È 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 beta₂-adrenergici a lunga durata d'azione 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 beta₂-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 beta₂-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 beta₂-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 beta₂-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 beta₂-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 ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); 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	
Cardiopatía 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 paradossò	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

Piressia¹ Comune

Dolore toracico Comune

Edema periferico Non comune

Affaticamento Non comune

¹Reazione avversa, osservata con Ulunar Breezhaler ma non con i singoli componenti.

²Segnalazioni 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 beta₂-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 beta₂-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 beta₂-adrenocettori e dei recettori M3 nelle vie aeree centrali rispetto a quelle periferiche, i beta₂-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 beta₂-adrenergico e di un antagonista muscarinico.

Indacaterolo

L'indacaterolo è un agonista beta₂-adrenergico a lunga durata d'azione per monosomministrazione giornaliera. Gli effetti farmacologici degli agonisti dei beta₂-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 beta₂ rispetto ai beta₁ e beta₃.

Quando inalato, l'indacaterolo agisce localmente nei polmoni come broncodilatatore. L'indacaterolo è un agonista parziale del recettore beta₂-adrenergico umano, con una potenza nanomolare.

Sebbene i recettori beta₂-adrenergici siano i recettori adrenergici predominanti nella muscolatura liscia bronchiale e i recettori beta₁-adrenergici siano i recettori predominanti a livello cardiaco nell'uomo, ci sono anche recettori beta₂ 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 beta₂-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 FEV₁ 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 sovratrapeutici. 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

I componenti di Ulunar Breezhaler alle dosi cliniche non sono noti per avere un potenziale effetto sul prolungamento dell'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 sovratrapeutiche 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 mmol/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

Ulnar Breezhaler ha mostrato miglioramenti clinicamente significativi sulla funzionalità polmonare (misurata come volume espiratorio forzato in un secondo, FEV₁) 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 beta₂ 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 ($\geq 5\%$). Alla settimana 26 (*endpoint* primario), Ulnar Breezhaler ha aumentato il *trough* FEV₁ di 80 ml nei pazienti (Ulnar Breezhaler n = 82; placebo n = 42) con il più basso grado di reversibilità (<5%) (p = 0,053) e di 220 ml nei pazienti (Ulnar Breezhaler n = 392, placebo n = 190) con un più alto grado di reversibilità al basale ($\geq 5\%$) rispetto al placebo (p <0,001).

Trough e valori di picco FEV₁:

Ulnar Breezhaler ha aumentato il *trough* FEV₁ 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 FEV₁ post-dose (media dei minimi quadrati) al giorno 1 e alla settimana 26 (endpoint primario)

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

La media del FEV₁ 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 Ulnar 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 FEV₁ medio pre-dose è risultato statisticamente significativo in favore di Ulnar 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, Ulnar Breezhaler ha prodotto miglioramenti statisticamente significativi dei valori di picco del FEV₁ rispetto al placebo nelle prime 4 ore dopo somministrazione della dose (differenza del trattamento nella media dei minimi quadrati 330 ml) (p<0,001).

FEV₁ AUC:

Ulnar Breezhaler ha aumentato il FEV₁ AUC₀₋₁₂ (*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 giornaliera

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 a 10 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. È 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 *in 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 [³H]-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. È 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 FEV₁ 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 FEV₁ 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. È 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 ≥ 30 ml/min/1,73 m²) 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

Ulnar 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 Ulnar Breezhaler e dei suoi componenti in monoterapia sono stati evidenziati aumenti di frequenza cardiaca nei cani. Gli effetti di Ulnar 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 Ulnar 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 Ulnar 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 beta₂-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 F₁ 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 beta₂-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 metaboliti 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 inalatore.

C

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.

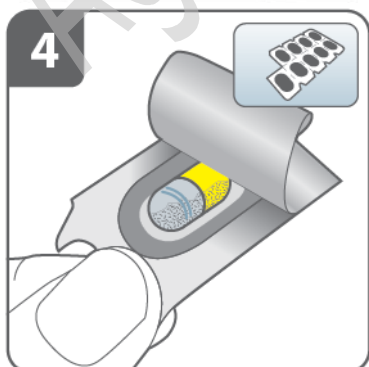
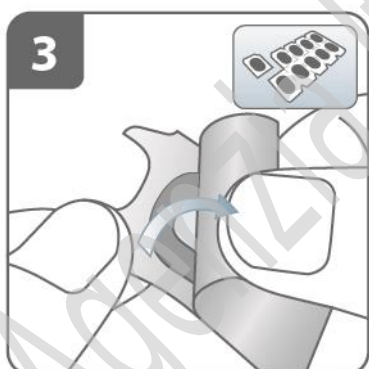
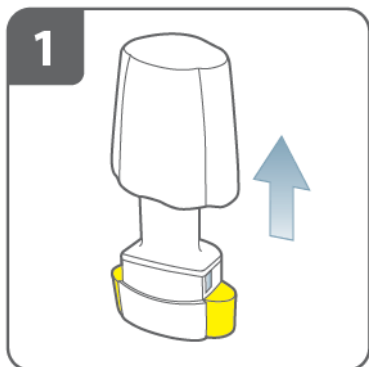
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Deve essere utilizzato l'inalatore fornito con ogni nuova prescrizione. L'inalatore 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

Come usare l'inalatore



Togliere il cappuccio.

Aprire l'inalatore

Tenere saldamente la base dell'inalatore e sollevare il bocchaglio. In questo modo si apre l'inalatore.

Preparare la capsula

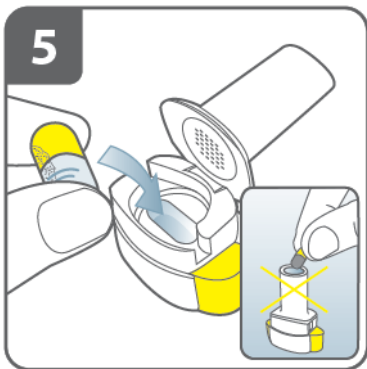
Separare uno degli alveoli dal resto del blister, strappando lungo la linea di perforazione. Togliere la pellicola protettiva dall'alveolo per fare uscire la capsula.

Non spingere la capsula attraverso la pellicola protettiva.

Rimuovere la capsula

Le capsule devono essere sempre conservate nel blister e rimosse solo immediatamente prima dell'uso.

Con le mani asciutte, togliere la capsula dall'alveolo del blister. Non ingerire la capsula.



Inserire la capsula

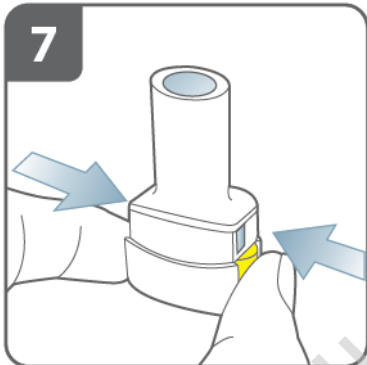
Inserire la capsula nell'alloggiamento per la capsula.

Non inserire mai la capsula direttamente nel boccaglio.



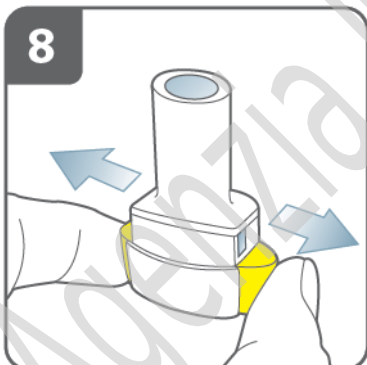
Chiudere l'inalatore

Chiudere l'inalatore fino a sentire un "click".

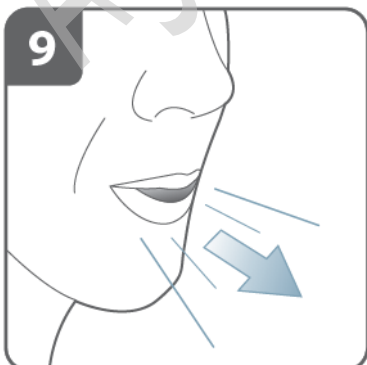


Forare la capsula

- Tenere l'inalatore in posizione verticale, con il boccaglio diretto verso l'alto.
- Forare la capsula premendo con decisione i due pulsanti laterali l'uno verso l'altro, contemporaneamente. **Eeguire questa operazione una sola volta.**
- Quando la capsula viene forata si deve sentire un "click".



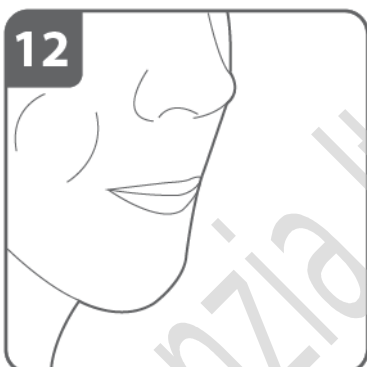
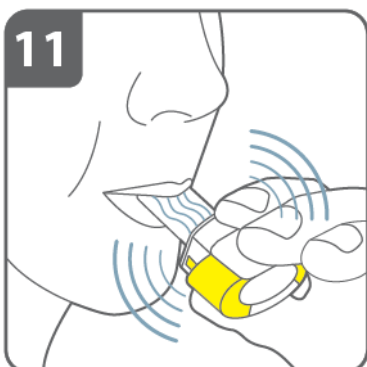
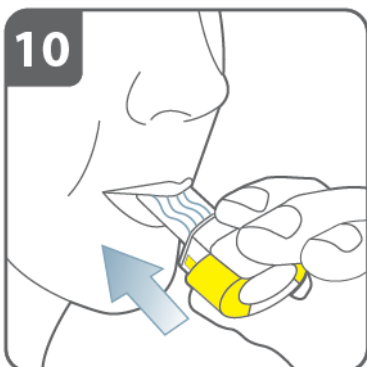
Rilasciare completamente i pulsanti laterali.



Espirare

Prima di portare il boccaglio alla bocca espirare completamente.

Non soffiare nel boccaglio.



Inalare il medicinale

Per inalare profondamente il medicinale nelle vie aeree:

- tenere l'inalatore come mostrato nella figura. I pulsanti laterali devono trovarsi a destra e a sinistra. Non premere i pulsanti laterali;
- portare il bocchaglio alla bocca e chiudere fermamente le labbra attorno al bocchaglio;
- inspirare rapidamente ma in modo deciso e il più profondamente possibile. **Non premere i pulsanti laterali.**

Nota

Quando si inspira attraverso l'inalatore, la capsula ruota su se stessa nel suo alloggiamento e si deve sentire un ronzio. Mentre il medicinale raggiunge i polmoni si percepisce un aroma dolce.

Se non si sente il ronzio della capsula

La capsula può incastrarsi nell'alloggiamento. Se questo succede:

- aprire l'inalatore e smuovere con cautela la capsula picchiando sulla base dell'inalatore. **Non premere i pulsanti laterali;**
- inalare nuovamente il medicinale ripetendo il punto 9 e 10.

Trattenere il respiro

Dopo avere inalato il medicinale:

- **trattenere il respiro** per almeno 5-10 secondi o per un periodo di tempo sopportabile, rimuovendo l'inalatore dalla bocca;
- respirare quindi liberamente;
- aprire l'inalatore per verificare se è rimasta della polvere nella capsula.

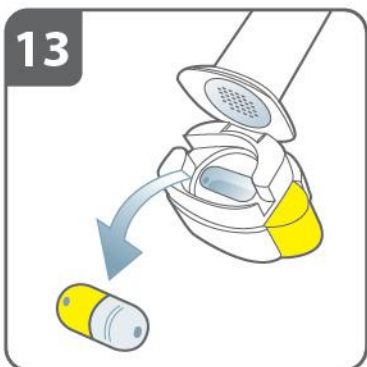
Se è rimasta polvere nella capsula:

- chiudere l'inalatore;
- ripetere i punti da 9 a 12.

La maggioranza delle persone sono in grado di svuotare la capsula con una o due inalazioni.

Ulteriori informazioni

Alcune persone possono a volte tossire brevemente dopo avere inalato un medicinale. Se succede, non ci si deve preoccupare. Fintantoché la capsula è vuota, si è ricevuto medicinale sufficiente.



Dopo avere preso la dose giornaliera di Ulunar Breezhaler:

- aprire nuovamente il boccaglio e rimuovere la capsula capovolgendola fuori dall'alloggiamento. Gettare la capsula vuota nei rifiuti domestici;
- chiudere l'inalatore e inserire il cappuccio.

Non conservare le capsule non forate nell'inalatore.

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:

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

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).

• Obbligo di condurre attività post-autorizzative

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di coorte su database multinazionale per valutare esiti di sicurezza specificati nel RMP in relazione a indacaterolo/glicopirronio bromuro in Europa.	- Rapporto Finale: Q4 2018