

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ulunar Breezhaler 85 mikrogramů/43 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje indacateroli maleas 143 mikrogramů, odpovídající indacaterolum 110 mikrogramů a glycopyrronii bromidum 63 mikrogramů, odpovídající glycopyrronium 50 mikrogramů.

Jedna uvolněná dávka (dávka, která opouští ústí inhalátoru) obsahuje 110 mikrogramů indacateroli maleas, což odpovídá indacaterolum 85 mikrogramů a 54 mikrogramů glycopyrronii bromidum, což odpovídá 43 mikrogramům glycopyrronium.

### Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tobolka obsahuje 23,5 mg laktosy (jako monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci v tvrdé tobolce (prášek k inhalaci).

Tobolky s průhledným žlutým víčkem a průhledným tělem obsahující bílý až téměř bílý prášek, s kódem přípravku „IGP110.50“ vytištěným modře pod dvěma modrými proužky na těle tobolky a logem společnosti (ℓ) vytištěným černě na víčku.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Ulunar Breezhaler je indikován jako udržovací bronchodilatační léčba k úlevě od příznaků u dospělých pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Doporučená dávka je inhalace obsahu jedné tobolky jednou denně s použitím inhalátoru Ulunar Breezhaler.

Léčba přípravkem Ulunar Breezhaler by měla být podávána každý den ve stejnou dobu. Pokud dojde k vynechání dávky, další dávka by měla být použita co nejdříve též den. Pacienti by měli být poučeni, aby nepoužívali více než jednu dávku denně.

#### Zvláštní populace

##### *Starší populace*

Ulunar Breezhaler může být podáván v doporučené dávce starším pacientům (75 let a více).

##### *Porucha funkce ledvin*

Ulunar Breezhaler může být podáván v doporučené dávce pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s onemocněním ledvin v konečném stadiu vyžadujícím dialýzu, by měl být podáván pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převáží potenciální riziko léčby (viz body 4.4 a 5.2).

### *Porucha funkce jater*

Ulunar Breezhaler může být podáván v doporučené dávce pacientům s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater. Údaje o použití přípravku Ulunar Breezhaler u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici, proto by měl být přípravek u těchto pacientů používán s opatrností (viz bod 5.2).

### *Pediatrická populace*

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Ulunar Breezhaler u pediatrické populace (ve věku do 18 let) v indikaci CHOPN. Bezpečnost a účinnost přípravku Ulunar Breezhaler u dětí nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Pouze k inhalačnímu podání. Tobolky se nesmí polykat.

Tobolky musí být podány pouze s použitím inhalátoru Ulunar Breezhaler (viz bod 6.6). Je třeba použít inhalátor, který je součástí každého nového předepsání léku.

Pacienty je třeba poučit, jak léčivý přípravek správně používat. Pacientů, kteří nepozorují zlepšené dýchání, je nutno se zeptat, zda léčivý přípravek nepolykají namísto inhalace.

Návod k použití tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Přípravek Ulunar Breezhaler nesmí být používán souběžně s léčivými přípravky s obsahem beta-adrenergických agonistů s dlouhodobým účinkem nebo s léčivými přípravky s obsahem muskarinových antagonistů s dlouhodobým účinkem, což jsou farmakoterapeutické skupiny, do nichž patří složky přípravku Ulunar Breezhaler (viz bod 4.5).

### Astma

Přípravek Ulunar Breezhaler se nemá používat k léčbě astmatu kvůli absenci údajů v této indikaci.

Použití dlouhodobě působících beta<sub>2</sub>-adrenergických agonistů k léčbě astmatu může zvyšovat riziko závažných nežádoucích účinků spojených s astmatem, včetně úmrtí spojených s astmatem.

### Není určen pro akutní použití

Přípravek Ulunar Breezhaler není určen k léčbě akutních epizod bronchospasmu.

### Hypersenzitivita

Po podání indakaterolu nebo glykopyrronia, které jsou léčivými látkami přípravku Ulunar Breezhaler, byly hlášeny okamžité reakce z přecitlivělosti. Pokud se objeví příznaky svědčící o alergických reakcích, zejména angioedém (obtíže při dýchání nebo polykání, otoky jazyka, rtů a tváře), kopřivka nebo kožní vyrážka, je nutné okamžitě přerušit léčbu a zahájit alternativní léčbu.

### Paradoxní bronchospasmus

Podání přípravku Ulunar Breezhaler může vést k paradoxnímu bronchospasmu, který může být život ohrožující. Proto pokud dojde k paradoxnímu bronchospasmu, musí být léčba okamžitě přerušena a nahrazena jinou léčbou.

### Anticholinergní účinky vztahující se ke glykopyrroniu

#### *Glaukom s uzavřeným úhlem*

Údaje o použití u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem nejsou k dispozici, proto musí být přípravek Ulunar Breezhaler u těchto pacientů používán s opatrností.

Pacienti by měli být informováni o příznacích akutního glaukomu s uzavřeným úhlem a měli by být poučeni, aby přestali používat Ulunar Breezhaler, jakmile se objeví jakékoli příznaky tohoto onemocnění.

#### *Retence moči*

Údaje o použití u pacientů s retencí moči nejsou k dispozici, proto musí být přípravek Ulunar Breezhaler u těchto pacientů používán s opatrností.

### Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin

Průměrná celková systémová expozice ( $AUC_{last}$ ) glykopyrronia stoupla u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin až na 1,4násobek a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a onemocněním ledvin v konečném stadiu až na 2,2násobek. Přípravek Ulunar Breezhaler by měl být u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace méně než 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a u pacientů s onemocněním ledvin v konečném stadiu vyžadujícím dialýzu podáván pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převáží potenciální riziko léčby (viz bod 5.2). Tito pacienti by měli být pečlivě sledováni s ohledem na výskyt potenciálních nežádoucích účinků.

### Kardiovaskulární účinky

Při podávání přípravku Ulunar Breezhaler je nutná opatrnost u pacientů s kardiovaskulárními poruchami (onemocnění koronárních tepen, akutní infarkt myokardu, srdeční arytmie, hypertenze).

Beta<sub>2</sub>-adrenergní agonisté mohou vyvolat u některých pacientů klinicky významné kardiovaskulární účinky měřitelné jako zrychlený puls, zvýšený krevní tlak a/nebo jiné příznaky. Pokud se takové účinky objeví při podávání tohoto léčivého přípravku, může být nutné léčbu přerušit. Kromě toho byly hlášeny změny elektrokardiogramu (EKG) vyvolané beta-adrenergními agonisty, jako jsou oploštění vlny T, prodloužení QT intervalu a deprese úseku ST, i když klinický význam těchto pozorování není znám. Proto je nutné používat dlouhodobě působící beta<sub>2</sub>-adrenergní agonisty s opatrností u pacientů se známým nebo předpokládaným prodloužením QT intervalu nebo u pacientů léčených léčivými přípravky ovlivňujícími QT interval.

Pacienti s nestabilní ischemickou chorobou srdeční, levostranným srdečním selháním, infarktem myokardu v anamnéze, arytmií (kromě chronické stabilní fibrilace síní), syndromem prodlouženého QT intervalu v anamnéze nebo pacienti, jejichž QTc interval (použita metoda podle Fridericii) byl prodloužen (>450 ms) byli vyloučeni z klinických studií, a proto nejsou zkušenosti s touto skupinou pacientů. Přípravek Ulunar Breezhaler by měl být u těchto skupin pacientů podáván s opatrností.

### Hypokalémie

Beta<sub>2</sub>-adrenergní agonisté mohou u některých pacientů způsobit významnou hypokalemii, která je schopna vyvolat nežádoucí kardiovaskulární účinky. Pokles sérového draslíku je obvykle přechodný, nevyžadující jeho suplementaci. U pacientů s těžkou CHOPN může být hypokalémie potencována hypoxií a současnou léčbou, což může zvýšit náchylnost k srdečním arytmiím (viz bod 4.5).

Klinicky významné projevy hypokalémie nebyly v klinických studiích s přípravkem Ulunar Breezhaler v doporučené terapeutické dávce pozorovány (viz bod 5.1).

### Hyperglykémie

Inhalace vysokých dávek beta<sub>2</sub>-adrenergních agonistů může zvýšit hladiny glukózy v plazmě. U diabetických pacientů je nutné po zahájení léčby přípravkem Ulunar Breezhaler mnohem bedlivěji monitorovat glukózu v plazmě.

Během dlouhodobých klinických studií zaznamenalo při podání doporučené dávky více pacientů s přípravkem Ulunar Breezhaler klinicky pozorovatelné změny glykémie (4,9 %) v porovnání s placebem (2,7 %). Přípravek Ulunar Breezhaler nebyl studován u pacientů se špatně kontrolovaným diabetes mellitus, proto se u těchto pacientů doporučuje opatrnost a vhodné monitorování.

#### Celkové poruchy

Přípravek Ulunar Breezhaler musí být podáván s opatrností pacientům s konvulzivními poruchami nebo thyreotoxikózou a u pacientů s neobvyklou odpovědí na beta<sub>2</sub>-adrenergní agonisty.

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Souběžné podání perorálně inhalovaného indakaterolu a glykopyrronia v rovnovážném stavu obou léčivých látek přípravku neovlivňovalo farmakokinetiku ani jedné léčivé látky.

Specifické interakční studie přípravku Ulunar Breezhaler nebyly provedeny. Informace o možných interakcích je založena na interakčním potenciálu každé z obou léčivých látek.

#### Souběžné podávání se nedoporučuje

##### *Beta-adrenergní blokátory*

Beta-adrenergní blokátory mohou zeslabovat nebo antagonizovat účinek beta<sub>2</sub>-adrenergních agonistů. Proto nesmí být přípravek Ulunar Breezhaler podáván společně s beta<sub>2</sub>-adrenergními blokátory (včetně očních kapek), pokud pro jejich podání nejsou závažné důvody. Kde je to zapotřebí, je nutné dát přednost kardioselektivním beta-adrenergním blokátorům, ačkoliv i ty je nutno podávat s opatrností.

##### *Anticholinergika*

Souběžné podání přípravku Ulunar Breezhaler s jinými léčivými přípravky s obsahem anticholinergik nebylo studováno a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

##### *Sympatomimetika*

Souběžné podávání jiných sympatomimetik (samotných nebo jako součást kombinované léčby) může potencovat nežádoucí účinky indakaterolu (viz bod 4.4).

#### Při souběžném podávání je nutná opatrnost

##### *Hypokalemická léčba*

Souběžná hypokalemická léčba metylxanthinovými deriváty, steroidy nebo diuretiky nešetřícími draslík může potencovat možný hypokalemický účinek beta<sub>2</sub>-adrenergních agonistů, je tedy nutná opatrnost (viz bod 4.4).

#### Při souběžném podávání je nutno vzít v úvahu

##### *Interakce založené na metabolismu nebo transportu*

Inhibice klíčových součástí eliminace indakaterolu, CYP3A4 a P-glykoproteinu (P-gp), zvyšuje systémovou expozici indakaterolu až na dvojnásobek. Velikost nárůstu expozice díky interakcím nevyvolává obavy ohledně bezpečnosti vzhledem k poznatkům o bezpečnosti získaných během klinických studií s indakaterolem v délce až jeden rok a s dávkami činícími až dvojnásobek maximální doporučené dávky indakaterolu.

##### *Cimetidin nebo jiné inhibitory transportu organických kationtů*

V klinické studii se zdravými dobrovolníky zvýšilo podávání cimetidinu, inhibitoru transportu organických kationtů, který pravděpodobně přispívá k renální exkreci glykopyrronia, celkovou expozici (AUC) glykopyrronia o 22 % a snížilo renální clearance o 23 %. Vzhledem k velikosti těchto změn se nepředpokládá žádná klinicky významná léková interakce při podání glykopyrronia souběžně s cimetidinem nebo jinými inhibitory transportu organických kationtů.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Ulunar Breezhaler těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky při klinicky relevantních expozicích (viz bod 5.3).

Indakaterol může zpomalovat porod díky relaxačnímu účinku na hladkou svalovinu dělohy. Proto má být přípravek Ulunar Breezhaler během těhotenství používán pouze tehdy, pokud předpokládaný přínos pro pacientku převáží potenciální riziko pro plod.

### Kojení

Není známo, zda se indakaterol, glykopyrrolonium a jejich metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické/toxikologické údaje prokázaly vylučování indakaterolu, glykopyrrolonia a jejich metabolitů do mateřského mléka potkanů. Použití přípravku Ulunar Breezhaler by u kojících žen mělo být zvažováno pouze tehdy, pokud je očekávaný přínos pro pacientku větší než možné riziko pro dítě (viz bod 5.3).

### Fertilita

Reprodukční studie a další data u zvířat nenaznačují ovlivnění fertility u mužského ani ženského pohlaví.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento léčivý přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně, výskyt závratí může ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

## 4.8 Nežádoucí účinky

Uvedený bezpečnostní profil je založen na zkušenostech s přípravkem Ulunar Breezhaler a jeho jednotlivými léčivými látkami.

### Souhrn bezpečnostního profilu

Údaje o bezpečnosti přípravku Ulunar Breezhaler se odvíjí od expozice až 15 měsíců v doporučené terapeutické dávce.

U přípravku Ulunar Breezhaler se projevily podobné nežádoucí účinky jako u jednotlivých složek. Protože obsahuje indakaterol a glykopyrrolonium, stejný typ a závažnost nežádoucích účinků spojených s jednotlivými složkami lze očekávat u kombinace.

Bezpečnostní profil je charakterizován typickými anticholinergními a beta-adrenergními příznaky se vztahem k jednotlivým složkám této kombinace. Další nejčastější nežádoucí účinky se vztahem k léčivému přípravku (nejméně u 3 % pacientů léčených přípravkem Ulunar Breezhaler a četnější než u placebo) byly kašel, nazofaryngitida a bolest hlavy.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích a z postmarketingových zdrojů jsou seřazeny podle systémově-orgánové klasifikace MedDRA (Tabulka 1). V každé systémově-orgánové třídě jsou nežádoucí účinky řazeny podle četnosti tak, že nejčastější nežádoucí účinek je na prvním místě.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnost přiřazená ke každému nežádoucímu účinku je založena na následujících kategoriích: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1 Nežádoucí účinky**

<b>Nežádoucí účinky</b>	<b>Frekvence výskytu</b>
<b>Infekce a infestace</b>	
Infekce horních cest dýchacích	Velmi časté
Nazofaryngitida	Časté
Infekce močových cest	Časté
Sinusitida	Časté
Rinitida	Časté
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Hypersenzitivita	Časté
Angioedém <sup>2</sup>	Méně časté
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Hyperglykemie a diabetes mellitus	Časté
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Nespavost	Méně časté
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Závratě	Časté
Bolest hlavy	Časté
Parestezie	Vzácné
<b>Poruchy oka</b>	
Glaukom <sup>1</sup>	Méně časté
<b>Srdeční poruchy</b>	
Ischemická choroba srdeční	Méně časté
Fibrilace síní	Méně časté
Tachykardie	Méně časté
Palpitace	Méně časté
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Kašel	Časté
Orofaryngeální bolest včetně podráždění hrdla	Časté
Paradoxní bronchospasmus	Méně časté
Dysfonie <sup>2</sup>	Méně časté
Epistaxe	Méně časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Dyspepsie	Časté
Zubní kazy	Časté
Gastroenteritida	Méně časté
Sucho v ústech	Méně časté

<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Pruritus/vyrážka	Méně časté
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Muskuloskeletární bolest	Méně časté
Svalové křeče	Méně časté
Myalgie	Méně časté
Bolest končetin	Méně časté
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Obstrukce močového měchýře a retence moči	Časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Pyrexie <sup>1</sup>	Časté
Bolest na hrudi	Časté
Periferní edém	Méně časté
Únava	Méně časté

<sup>1</sup>Nežádoucí účinek pozorovaný u přípravku Ulunar Breezhaler, nikoliv však u jednotlivých složek.  
2

Hlášení získaná po uvedení na trh; četnosti výskytu jsou však vypočteny na základě údajů z klinických studií.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Kášel byl častý, avšak obvykle mírný.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## 4.9 Předávkování

Informace o klinicky relevantním předávkování přípravkem Ulunar Breezhaler nejsou k dispozici.

Předávkování může vést k zesíleným projevům typickým pro beta<sub>2</sub>-adrenergní stimulanty, tj. tachykardie, třes, palpitace, bolest hlavy, nauzea, zvracení, ospalost, komorové arytmie, metabolická acidóza, hypokalemie a hyperglykemie nebo může vyvolat anticholinergní účinky jako zvýšený nitrooční tlak (působící bolest, poruchy zraku nebo zrudnutí oka), zácpu nebo obtížné vyprazdňování. Indikována je podpurná a symptomatická léčba. Ve vážných případech je nutná hospitalizace pacienta. Při léčbě beta<sub>2</sub>-adrenergních účinků je možné zvážit podání kardioselektivních betablokátorů, vždy však pod dohledem lékaře a s extrémní opatrností, protože užití beta-adrenergních blokátorů může vyvolat bronchospasmus.



## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, adrenergika v kombinaci s anticholinergiky, ATC kód: R03AL04

#### Mechanismus účinku

##### *Ulunar Breezhaler*

Pokud jsou indakaterol a glykopyrronium podávány souběžně jako přípravek Ulunar Breezhaler, vykazují aditivní účinek díky jejich rozdílnému mechanismu účinku cílenému na různé receptory a cesty k dosažení relaxace hladké svaloviny. Vzhledem k rozdílné hustotě beta<sub>2</sub>-adrenoceptorů a M<sub>3</sub>-receptorů v centrálních a periferních dýchacích cestách, beta<sub>2</sub>-agonisté by měli být účinnější při relaxaci periferních dýchacích cest, zatímco anticholinergní složka může být účinnější u centrálních dýchacích cest. Proto může být pro bronchodilataci periferních i centrálních dýchacích cest v plicích člověka prospěšná kombinace beta<sub>2</sub>-adrenergických agonistů a muskarinových antagonistů.

##### *Indakaterol*

Indakaterol je dlouhodobě působící beta<sub>2</sub>-adrenergický agonista k podávání jednou denně. Farmakologické účinky beta<sub>2</sub>-adrenergických agonistů, včetně indakaterolu, se alespoň zčásti připisují stimulaci nitrobenzyladenylylcyklázy, enzymu, který katalyzuje konverzi adenosin trifosfátu (ATP) na cyklický 3', 5'-adenosin monofosfát (cyklický AMP). Zvýšené hladiny cyklického AMP působí relaxaci bronchiální hladké svaloviny. *In vitro* studie ukázaly, že indakaterol vykazuje vícenásobně větší agonistickou aktivitu vůči beta<sub>2</sub>-receptorům v porovnání s beta<sub>1</sub>-receptory a beta<sub>3</sub>-receptory.

Při inhalaci působí indakaterol lokálně v plicích jako bronchodilatátor. Indakaterol je částečný agonista beta<sub>2</sub>-adrenergických receptorů u člověka účinkující v nanomolárním množství.

Ačkoliv jsou beta<sub>2</sub>-adrenergické receptory predominantní v bronchiální hladké svalovině a beta<sub>1</sub>-adrenergické receptory jsou predominantní v lidském srdci, beta<sub>2</sub>-adrenergické receptory se vyskytují i v lidském srdci a představují 10-50 % celkového množství adrenergických receptorů. Jejich přítomnost zvyšuje pravděpodobnost, že i vysoce selektivní beta<sub>2</sub>-adrenergické agonisté mohou působit na srdce.

##### *Glykopyrronium*

Glykopyrronium je inhalační dlouhodobě působící antagonist muskarinových receptorů (anticholinergikum) určený pro udržovací bronchodilatační léčbu CHOPN podávanou jednou denně. Parasympatická inervace je hlavní bronchokonstrikční nervový systém v dýchacích cestách a cholinergní tonus představuje klíčovou reverzibilní složku obstrukce dýchacích cest u CHOPN. Glykopyrronium blokuje bronchokonstrikční účinek acetylcholinu na buňky hladkých svalů dýchacích cest, a tím dochází k dilataci dýchacích cest.

Glykopyrronium-bromid je antagonist muskarinových receptorů s vysokou afinitou. Při studiích s ligandy značenými radionuklidy byla prokázána více než 4násobná selektivita pro lidský M<sub>3</sub> receptor v porovnání s lidským M<sub>2</sub> receptorem.

#### Farmakodynamické účinky

Kombinace indakaterolu a glykopyrronia v přípravku Ulunar Breezhaler vykazovala rychlý nástup účinku během 5 minut po podání dávky. Účinek zůstává konstantní během celého 24hodinového dávkovacího intervalu.

Průměrný bronchodilatační účinek odvozený od sériového měření FEV<sub>1</sub> během 24 hodin byl 320 ml po 26 týdnech léčby. Účinek u přípravku Ulunar Breezhaler byl signifikantně větší v porovnání se samotným indakaterolem, glykopyrroniem nebo tiotropiém (rozdíl 110 ml pro každé porovnání).

V porovnání s placebem nebo jednotlivými složkami v monoterapii nebyla u přípravku Ulunar Breezhaler pozorována tachyfylaxe.

### *Účinek na srdeční rytmus*

Účinek na srdeční rytmus byl sledován u zdravých dobrovolníků po jednorázovém podání čtyřnásobku doporučené terapeutické dávky přípravku Ulunar Breezhaler podávané ve čtyřech dávkovacích krocích vždy po jedné hodině a porovnáván s účinkem placebo, indakaterolu, glykopyrronia a salmeterolu.

Největší nárůst srdečního rytmu v čase v porovnání s placebem +5,69 tepů za minutu (90% CI [2,71; 8,66]), největší pokles byl -2,51 tepů za minutu (90% CI [-5,48; 0,47]). Celkový účinek na srdeční rytmus v čase neukázal konzistentní farmakodynamický účinek přípravku Ulunar Breezhaler.

Byl zkoumán srdeční rytmus pacientů s CHOPN při supratherapeutických dávkách. Nebyl prokázán relevantní účinek přípravku Ulunar Breezhaler na průměrný srdeční rytmus během 24 hodin a srdeční rytmus hodnocený po 30 minutách, 4 hodinách a 24 hodinách.

### *QT interval*

Není známo, že by složky přípravku Ulunar Breezhaler měly v klinických dávkách potenciál prodlužovat QT interval. Studie s průběžným měřením QT (TQT) na zdravých dobrovolnících s vysokými dávkami inhalovaného indakaterolu (až dvojnásobek maximální doporučené terapeutické dávky) neprokázala klinicky významný vliv na QT interval. Podobně nebylo u glykopyrronia pozorováno prodloužení QT intervalu v TQT studii po inhalaci osminásobku doporučené terapeutické dávky.

Účinek přípravku Ulunar Breezhaler na QTc interval byl zkoumán u zdravých dobrovolníků po inhalaci přípravku Ulunar Breezhaler až do 4násobku doporučené terapeutické dávky ve čtyřech dávkovacích krocích v odstupu jedné hodiny. Největší nárůst v čase v porovnání s placebem byl 4,62 ms (90% CI 0,40; 8,85 ms), největší pokles v čase byl -2,71 ms (90% CI -6,97; 1,54 ms), což naznačuje, že přípravek Ulunar Breezhaler nemá relevantní vliv na QT interval, jak by mohlo být očekáváno dle vlastností jeho jednotlivých složek.

U pacientů s CHOPN byl při použití supratherapeutických dávek mezi 116 mikrogramů/86 mikrogramů a 464 mikrogramů/86 mikrogramů přípravku Ulunar Breezhaler vyšší podíl pacientů s nárůstem QTcF v porovnání se základními hodnotami mezi 30 ms a 60 ms (v rozmezí od 16,0 % do 21,6 % vs. 1,9 % u placebo), neobjevil se však nárůst QTcF >60 ms nad základní hodnoty. Nejvyšší dávkovací hladina 464 mikrogramů /86 mikrogramů přípravku Ulunar Breezhaler rovněž vykazala vyšší podíl absolutních hodnot QTcF >450 ms (12,2 % vs. 5,7 % u placebo).

### *Sérový draslík a glukóza v krvi*

U zdravých dobrovolníků byl po podání 4násobku doporučené terapeutické dávky přípravku Ulunar Breezhaler vliv na sérový draslík velmi malý (maximální rozdíl -0,14 mmol/l při porovnání s placebem). Maximální účinek na glukózu v krvi činil 0,67 mmol/l.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Vývojový program fáze III přípravku Ulunar Breezhaler zahrnoval šest studií s více než 8000 zařazených pacientů: 1) 26týdenní studii s placebem a aktivním komparátorem (indakaterol jednou denně, glykopyrronium jednou denně, open-label tiotropium jednou denně); 2) 26týdenní studie s aktivním komparátorem (flutikason/salmeterol dvakrát denně); 3) 64týdenní studii s aktivním komparátorem (glykopyrronium jednou denně, open-label tiotropium jednou denně); 4) 52týdenní placebem kontrolovaná studie; 5) 3týdenní studii tolerance zátěže s placebem a aktivním komparátorem (tiotropium jednou denně); a 6) 52týdenní studii s aktivním komparátorem (flutikason/salmeterol dvakrát denně).

Ve čtyřech z těchto studií byli zařazení pacienti s klinickou diagnózou středně těžké až těžké CHOPN. V 64týdenní studii byli zařazení pacienti s těžkou až velmi těžkou CHOPN, kteří měli v anamnéze  $\geq 1$  středně těžkou nebo těžkou exacerbaci CHOPN v předešlém roce. V 52týdenní studii s aktivním komparátorem byli zařazení pacienti se středně těžkou až velmi těžkou CHOPN, kteří měli v anamnéze  $\geq 1$  středně těžkou nebo těžkou exacerbaci CHOPN v předešlém roce.

### Účinky na plicní funkci

Ulunar Breezhaler vykázal klinicky významné zlepšení funkce plic (měřeno jako usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu, FEV<sub>1</sub>) v řadě klinických studií. Ve studiích fáze III byl pozorován bronchodilatační účinek během 5 minut po první dávce a přetrval během 24hodinového dávkovacího intervalu od podání první dávky. Bronchodilatační účinek se v čase nesnižoval.

Rozsah účinku závisel na stupni reverzibility omezení průchodnosti dýchacích cest před zahájením léčby (testované podáním krátkodobě bronchodilatačně působícího muskarinového antagonisty a krátkodobě bronchodilatačně působícího beta<sub>2</sub>-agonisty): Pacienti s nejnižším stupněm reversibility na začátku léčby (<5%) obecně vykazovali nižší bronchodilatační odezvu než pacienti s vyšším stupněm reverzibility na začátku léčby (≥5%). Po 26 týdnech (primární cílový parametr) zvyšoval přípravek Ulunar Breezhaler nejnižší (trough) FEV<sub>1</sub> o 80 ml u pacientů (Ulunar Breezhaler n=82; placebo n=42) s nejnižším stupněm reverzibility (<5%) (p=0,053) a o 220 ml u pacientů (Ulunar Breezhaler n=392, placebo n=190) s vyšším stupněm reverzibility na začátku léčby (≥5%) v porovnání s placebem (p<0,001).

Prebronchodilatační trough a vrcholové FEV<sub>1</sub>:

Přípravek Ulunar Breezhaler zvyšoval prebronchodilatační trough FEV<sub>1</sub> po podání dávky o 200 ml v porovnání s placebem po 26 týdnech jako primární cílový parametr (p<0,001) a vykázal statisticky významné zvýšení v porovnání s rameny s monoterapií každou složkou (indakaterol a glykopyrronium) i s ramenem s tiotropiem, jak je uvedeno v tabulce níže.

### Prebronchodilatační trough FEV<sub>1</sub> po podání dávky (průměr nejmenších čtverců) v den 1 a týdnu 26 (primární cílový parametr)

Rozdíl v léčbě	Den 1	Týden 26
Ulunar Breezhaler – placebo	190 ml (p<0,001)	200 ml (p<0,001)
Ulunar Breezhaler – indakaterol	80 ml (p<0,001)	70 ml (p<0,001)
Ulunar Breezhaler – glykopyrronium	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
Ulunar Breezhaler – tiotropium	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

Průměrné FEV<sub>1</sub> před podáním dávky (průměr hodnot naměřených 45 a 15 minut před podáním ranní dávky studijní medikace) bylo statisticky významné ve prospěch přípravku Ulunar Breezhaler v týdnu 26 v porovnání s kombinací flutikason/salmeterol (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců 100 ml, p<0,001), v týdnu 52 v porovnání s placebem (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců 189 ml, p<0,001) a při všech návštěvách do týdne 64 v porovnání s glykopyrroniem (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců 70-80 ml, p <0,001) a tiotropiem (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců 60-80 ml, p <0,001). V 52týdenní studii s aktivním komparátorem bylo průměrné FEV<sub>1</sub> před podáním dávky statisticky významné ve prospěch přípravku Ulunar Breezhaler při všech návštěvách až do týdne 52 v porovnání s flutikason/salmeterolem (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců 62-86 ml, p<0,001). V týdnu 26 vykázal přípravek Ulunar Breezhaler statisticky významné zlepšení vrcholového FEV<sub>1</sub> v porovnání s placebem během prvních 4 hodin po podání dávky (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců 330 ml) ( p<0,001).

FEV<sub>1</sub> AUC:

Přípravek Ulunar Breezhaler zvyšoval FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub> po podání dávky (primární cílový parametr) o 140 ml po 26 týdnech (p<0,001) v porovnání s kombinací flutikazon/salmeterol.

### Výsledky léčby příznaků

Dušnost:

Přípravek Ulunar Breezhaler statisticky významně snižoval dušnost hodnocenou prostřednictvím přechodného indexu dušnosti (TDI); což bylo demonstrováno statisticky významným zlepšením TDI skóre v týdnu 26 v porovnání s placebem (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců 1,09; p<0,001), tiotropiem (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců 0,51; p=0,007) a kombinací flutikason/salmeterol (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců 0,76; p=0,003). Zlepšení v porovnání s indakaterolem a glykopyrroniem bylo 0,26, respektive 0,21.

Statisticky významně vyšší procento pacientů léčených přípravkem Ulunar Breezhaler odpovědělo zlepšením o 1 bod TDI skóre nebo vyšším v týdnu 26 v porovnání s placebem (68,1 % a 57,5 %;  $p=0,004$ ). Vyšší podíl pacientů demonstroval klinicky významnou odpověď v týdnu 26 s přípravkem Ulunar Breezhaler v porovnání s tiotropiem (68,1 % Ulunar Breezhaler versus 59,2 % tiotropium;  $p=0,016$ ) a kombinací flutikason/salmeterol (65,1 % Ulunar Breezhaler versus 55,5 % flutikason/salmeterol;  $p=0,088$ ).

Kvalita života vztažená k zdravotnímu stavu:

Přípravek Ulunar Breezhaler rovněž vykázal statisticky významný vliv na kvalitu života vztaženou k zdravotnímu stavu měřenou pomocí St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), jak naznačuje snížení SGRQ celkového skóre v týdnu 26 v porovnání s placebem (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců -3,01;  $p=0,002$ ) a tiotropiem (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců -2,13;  $p=0,009$ ) a snížení v porovnání s indakaterolem a glykopyrroliem činilo -1,09 resp. -1,18. V týdnu 64 bylo snížení v porovnání s tiotropiem statisticky významné (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců -2,69;  $p<0,001$ ). V týdnu 52 bylo snížení v porovnání s flutikason/salmeterolem statisticky významné (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců -1,3,  $p=0,003$ ).

Vyšší procento pacientů léčených přípravkem Ulunar Breezhaler odpovědělo klinicky významným zlepšením SGRQ skóre (definovaným jako pokles o nejméně 4 jednotky základních hodnot) v týdnu 26 v porovnání s placebem (63,7 % a 56,6 %;  $p=0,088$ ) a tiotropiem (63,7 % Ulunar Breezhaler vs. 56,4 % tiotropium;  $p=0,047$ ), v týdnu 64 v porovnání s glykopyrroliem a tiotropiem (57,3 % Ulunar Breezhaler versus 51,8 % glykopyrrolium;  $p=0,055$ ; versus 50,8 % tiotropium;  $p=0,051$ ), a v týdnu 52 v porovnání s flutikason/salmeterolem (49,2 % Ulunar Breezhaler versus 43,7 % flutikason/salmeterol, poměr šancí [odds ratio]: 1,30;  $p<0,001$ ).

#### *Denní aktivity*

Přípravek Ulunar Breezhaler vykázal statisticky významně vyšší zlepšení procenta "dní se schopností vykonávat běžné denní aktivity" po 26 týdnech (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců 8,45 %;  $p<0,001$ ) v porovnání s tiotropiem. V týdnu 64 přípravek Ulunar Breezhaler vykázal zlepšení v absolutních číslech oproti glykopyrroliu (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců 1,95 %;  $p=0,175$ ) a statisticky významně zlepšení v porovnání s tiotropiem (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců 4,96 %;  $p=0,001$ ).

#### *Exacerbace CHOPN*

V 64týdenní studii srovnávající přípravek Ulunar Breezhaler ( $n=729$ ), glykopyrrolium ( $n=739$ ) a tiotropium ( $n=737$ ) přípravek Ulunar Breezhaler snižoval roční četnost středně těžkých nebo těžkých exacerbací CHOPN o 12 % v porovnání s glykopyrroliem ( $p=0,038$ ) a o 10 % v porovnání s tiotropiem ( $p=0,096$ ). Počet středně těžkých nebo těžkých exacerbací CHOPN na pacienta a rok během léčebné periody byl 0,94 u přípravku Ulunar Breezhaler (812 příhod), 1,07 u glykopyrroliu (900 příhod) a 1,06 u tiotropia (898 příhod). Přípravek Ulunar Breezhaler rovněž statisticky významně snižoval roční počet všech exacerbací CHOPN (lehkých, středně těžkých nebo těžkých) o 15 % v porovnání s glykopyrroliem ( $p=0,001$ ) a o 14 % v porovnání s tiotropiem ( $p=0,002$ ). Počet všech exacerbací CHOPN na pacienta a rok byl 3,34 u přípravku Ulunar Breezhaler (2893 příhod), 3,92 u glykopyrroliu (3294 příhod) a 3,89 u tiotropia (3301 příhod).

V 52týdenní studii srovnávající Ulunar Breezhaler ( $n=1 675$ ) a flutikason/salmeterol ( $n=1 679$ ) dosáhl přípravek Ulunar Breezhaler primárního cíle studie non-inferiority v poměru ke všem exacerbacím CHOPN (mírné, středně těžké nebo těžké) v porovnání s flutikason/salmeterolem. Počet všech exacerbací CHOPN/paciento-roků byl 3,59 u přípravku Ulunar Breezhaler (4 531 příhod) a 4,03 u flutikason/salmeterolu (4 969 příhod). Ulunar Breezhaler dále prokázal superioritu ve snížení ročního výskytu všech exacerbací o 11 % versus flutikason/salmeterol ( $p=0,003$ ).

V porovnání s flutikason/salmeterolem Ulunar Breezhaler snížil roční výskyt středně těžkých nebo těžkých exacerbací o 17 % ( $p < 1,001$ ), a těžkých exacerbací (vyžadujících hospitalizaci) o 13 % (statisticky nevýznamné,  $p = 0,231$ ). Počet středně těžkých nebo těžkých exacerbací CHOPN/ pacientů-roků byl 0,98 u přípravku Ulunar Breezhaler (1 265 příhod) a 1,19 u flutikason/salmeterolu (1 452 příhod). Ulunar Breezhaler prodloužil dobu do nástupu první středně těžké nebo těžké exacerbace s 22 % snížením rizika těchto exacerbací ( $p < 0,001$ ) a prodloužil dobu do nástupu první těžké exacerbace s 19 % snížením rizika těžké exacerbace ( $p = 0,046$ ).

Výskyt pneumonie byl 3,2 % v rameni studie s přípravkem Ulunar Breezhaler v porovnání se 4,8 % v rameni s flutikason/salmeterolem ( $p = 0,017$ ). Doba do nástupu první pneumonie byla prodloužena u přípravku Ulunar Breezhaler v porovnání s flutikason/ salmeterolem ( $p = 0,013$ ).

V jiné studii srovnávající přípravek Ulunar Breezhaler ( $n = 258$ ) a kombinaci flutikason/salmeterol ( $n = 264$ ) po dobu 26 týdnů byl počet středně těžkých nebo těžkých exacerbací CHOPN na pacienta a rok 0,15 versus 0,18 (18 příhod oproti 22 příhodám) ( $p = 0,512$ ) a počet všech exacerbací CHOPN na pacienta a rok (mírných, středně těžkých nebo těžkých) byl 0,72 versus 0,94 (86 příhod oproti 113 příhodám) ( $p = 0,098$ ).

#### *Použití záchranné medikace*

Během 26 týdnů přípravek Ulunar Breezhaler statisticky významně snižoval použití záchranné medikace (salbutamol) o 0,96 inhalace denně ( $p < 0,001$ ) v porovnání s placebem, 0,54 inhalace denně ( $p < 0,001$ ) v porovnání s tiotropiem a 0,39 inhalace denně ( $p = 0,019$ ) v porovnání s kombinací flutikazon/salmeterol. Po 64 týdnech činila tato redukce 0,76 inhalace denně ( $p < 0,001$ ) v porovnání s tiotropiem. Během 52 týdnů přípravek Ulunar Breezhaler snižoval použití záchranné medikace o 0,25 vdechů za den v porovnání s flutikason/salmeterolem ( $p < 0,001$ ).

#### *Tolerance zátěže*

Přípravek Ulunar Breezhaler podávaný ráno snižoval dynamickou hyperinflaci a od první dávky prodloužoval možnou dobu zátěže. První den léčby se významně zlepšila inspirační kapacita při zátěži (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců 250 ml;  $p < 0,001$ ) v porovnání s placebem. Po třech týdnech léčby bylo zlepšení inspirační kapacity u přípravku Ulunar Breezhaler větší (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců 320 ml;  $p < 0,001$ ) a doba tolerance zátěže vzrostla (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců 59,5 sekund;  $p = 0,006$ ) v porovnání s placebem.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ulunar Breezhaler u všech podskupin pediatrické populace s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

#### *Ulunar Breezhaler*

Po inhalaci přípravku Ulunar Breezhaler činil medián doby k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací indakaterolu a glykopyrronia přibližně 15 minut, respektive 5 minut.

Na základě *in vitro* dat o účinnosti se předpokládá, že dávka indakaterolu uvolněná do plic je podobná u přípravku Ulunar Breezhaler a indakaterolu v monoterapii. Expozice indakaterolu v ustáleném stavu po inhalaci přípravku Ulunar Breezhaler byla buď podobná nebo mírně nižší než systémová expozice po inhalačním podání indakaterolu v monoterapii.

Po inhalaci přípravku Ulunar Breezhaler byla absolutní biologická dostupnost indakaterolu stanovena na 61-85 % uvolněné dávky a u glykopyrronia činila přibližně 47 % uvolněné dávky.

Expozice glykopyrroni v rovnovážném stavu po inhalaci přípravku Ulunar Breezhaler byla podobná systémové expozici po inhalačním podání glykopyrronia v monoterapii.

### *Indakaterol*

Rovnovážných koncentrací indakaterolu bylo dosaženo během 12 až 15 dnů po podávání jednou denně. Průměrná míra akumulace indakaterolu, tj. AUC během 24hodinového dávkovacího intervalu v den 14 nebo den 15 v porovnání se dnem 1, byla v rozmezí 2,9-3,8 pro jednu denně inhalovanou dávku mezi 60 mikrogramy a 480 mikrogramy (uvolněná dávka).

### *Glykopyrronium*

U pacientů s CHOPN byl farmakokinetický rovnovážný stav glykopyrronia dosažen během jednoho týdne od začátku léčby. Průměrné maximální (peak) a minimální (trough) plazmatické koncentrace glykopyrronia v rovnovážném stavu při doporučeném dávkování jednou denně byly 166 pikogramů/ml resp. 8 pikogramů/ml. Expozice glykopyrroni v rovnovážném stavu (AUC během 24hodinového dávkovacího intervalu) byla přibližně 1,4krát až 1,7krát vyšší než po první dávce.

### Distribuce

#### *Indakaterol*

Po intravenózní infuzi byl distribuční objem indakaterolu během terminální fáze eliminace 2557 litrů, což naznačuje značnou distribuci. Vazba na lidské sérové a plazmatické bílkoviny *in vitro* byla přibližně 95 %.

#### *Glykopyrronium*

Za rovnovážného stavu byl po intravenózním podání distribuční objem glykopyrronia 83 litrů a distribuční objem v terminální fázi byl 376 litrů. Zdánlivý distribuční objem v terminální fázi po inhalaci byl téměř 20násobně větší, což odráží mnohem pomalejší eliminaci po inhalaci. Vazba glykopyrronia na lidské plazmatické bílkoviny byla *in vitro* 38 % až 41 % při koncentracích 1 až 10 nanogramů/ml.

### Biotransformace

#### *Indakaterol*

Po perorálním podání indakaterolu lidem ve studii ADME (absorpce, distribuce, metabolismus, exkrece) byl nezměněný indakaterol hlavní složkou v séru, tvořil přibližně třetinu celkové AUC<sub>0-24</sub> léku. Nejvýznamnějším metabolitem v séru byl hydroxylovaný derivát. Dalšími významnými metabolity byly fenolické O-glukuronidy indakaterolu a hydroxylovaný indakaterol. Diastereomer hydroxylovaného derivátu, N-glukuronidu indakaterolu, a C- a N-dealkylované produkty byly dalšími nalezenými metabolity.

*In vitro* je UGT1A1 izoforma hlavním prvkem metabolické eliminace of indakaterolu. Jak bylo nicméně prokázáno v klinické studii v populacích s rozdílnými UGT1A1 genotypy, systémová expozice indakaterolu není významně ovlivněna genotypem UGT1A1.

Oxidativní metabolity byly nalezeny při inkubaci s rekombinantním CYP1A1, CYP2D6 a CYP3A4. CYP3A4 je považován za hlavní izoenzym zodpovědný za hydroxylaci indakaterolu. *In vitro* zkoušky dále prokázaly, že indakaterol je substrátem efluxní pumpy P-gp s nízkou afinitou.

#### *Glykopyrronium*

Metabolické studie *in vitro* ukázaly shodné metabolické cesty glykopyrronium-bromidu u zvířat a lidí. Hydroxylací vzniká řada mono- a bis-hydroxylovaných metabolitů a přímá hydrolyza vede ke vzniku derivátu karboxylové kyseliny (M9). *In vivo* je M9 tvořen z té frakce dávky, která byla po inhalaci glykopyrronium-bromidu spolknuta. Glukuronidové a/nebo sulfátové konjugáty glykopyrronia byly detekovány v lidské moči po opakované inhalaci a představují přibližně 3 % podané dávky.

K oxidativní biotransformaci glykopyrronia přispívá několik CYP izoenzymů. Proto není pravděpodobné, že by inhibice nebo indukce metabolismu glykopyrronia vedla k významné změně v systémové expozici léčivé látky.

Inhibiční studie *in vitro* prokázaly, že glykopyrrolonium-bromid nemá významný potenciál inhibovat CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4/5, efluxní transportéry MDR1, MRP2 nebo MXR a přenašeče organických kationtů OCT1 nebo OCT2. Indukční studie enzymů *in vitro* nenaznačovaly klinicky významnou indukci zkoumaných izoenzymů cytochromu P450 nebo UGT1A1 a transportérů MDR1 a MRP2 glykopyrrolonium-bromidem.

### Eliminace

#### *Indakaterol*

V klinických studiích, které zahrnovaly sběr moči, bylo množství indakaterolu vyloučeného v nezměněné formě močí obecně nižší než 2,5 % uvolněné dávky. Renální clearance indakaterolu byla v průměru mezi 0,46 a 1,20 l/hod. Při porovnání se sérovou clearance indakaterolu 23,3 l/hod je zřejmé, že renální clearance hraje v eliminaci systémově dostupného indakaterolu pouze malou roli (přibližně 2 až 5 % systémové clearance).

V lidské ADME studii indakaterol podávaný perorálně byl stolicí vylučován převážně jako nezměněná mateřská látka (54 % dávky) a v menším rozsahu jako hydroxylované metabolity indakaterolu (23 % dávky).

Sérové koncentrace indakaterolu klesaly vícefázově s průměrným terminálním poločasem v rozmezí od 45,5 do 126 hodin. Efektivní poločas vypočtený z akumulace indakaterolu po opakovaných dávkách byl v rozmezí od 40 do 52 hodin, což je ve shodě s pozorovaným ustáleným stavem po přibližně 12-15 dnech.

#### *Glykopyrrolonium*

Po intravenózním podání [<sup>3</sup>H]-značeného glykopyrrolonium-bromidu dosáhla průměrná exkrece radioaktivity močí za 48 hodin 85 % podané dávky. Další 5 % podané dávky bylo zjištěno ve žluči.

Renální eliminace mateřské látky představuje přibližně 60 až 70 % celkové clearance systémově dostupného glykopyrrolonia, zatímco ostatní cesty eliminace představují přibližně 30 až 40 %. Biliární vylučování sice k mimorenální exkreci přispívá, ale větší část mimorenální eliminace je pravděpodobně důsledkem metabolismu.

Průměrná renální clearance glykopyrrolonia po inhalaci se pohybovala v rozsahu 17,4 až 24,4 litrů/hodinu. Aktivní tubulární sekrece přispívá k renální eliminaci glykopyrrolonia. Až 23 % podané dávky bylo detekováno v moči v podobě mateřské látky.

Pokles plazmatických koncentrací glykopyrrolonia má multifázický charakter. Průměrný terminální eliminační poločas byl mnohem delší po inhalaci (33 až 57 hodin) než po intravenózním (6,2 hodiny) a perorálním (2,8 hodiny) podání. Charakter eliminace naznačuje prodlouženou plicní absorpci a/nebo transfer glykopyrrolonia do systémové cirkulace během 24 hodin i déle po inhalaci.

### Linearita/nelinearita

#### *Indakaterol*

Systémová expozice indakaterolu se zvyšuje proporcionálně se zvyšující se (uvolněnou) dávkou (120 mikrogramů – 480 mikrogramů).

#### *Glykopyrrolonium*

U pacientů s CHOPN se ve farmakokinetickém rovnovážném stavu zvyšovala systémová expozice a celková exkrece glykopyrrolonia močí přibližně lineárně v rozmezí dávek 44 až 176 mikrogramů.

### Zvláštní populace

#### *Ulunar Breezhaler*

Populační farmakokinetická analýza dat u pacientů s CHOPN po inhalaci přípravku Ulunar Breezhaler neprokázala klinicky relevantní vliv věku, pohlaví a tělesné hmotnosti (netukové tělesné hmotnosti) na systémovou expozici indakaterolu a glykopyrronia. Netuková tělesná hmotnost (LBW, lean body weight) (která je funkcí tělesné hmotnosti a výšky) byla identifikována jako proměnná. Byla pozorována negativní korelace mezi systémovou expozicí a netukovou tělesnou hmotností (nebo tělesnou hmotností), nicméně vzhledem k rozsahu změny nebo prediktivní přesnosti netukové tělesné hmotnosti není doporučena úprava dávky.

Stav kouření a hodnota FEV<sub>1</sub> před léčbou neměly patrný vliv na systémovou expozici indakaterolu a glykopyrronia po inhalaci přípravku Ulunar Breezhaler.

#### *Indakaterol*

Farmakokinetická analýza populace neprokázala klinicky relevantní vliv věku (dospělí do 88 let), pohlaví, tělesné hmotnosti (32-168 kg) nebo rasy na farmakokinetiku indakaterolu. Nenaznačila jakékoli rozdíly mezi etnickými podskupinami této populace.

#### *Glykopyrronium*

Populační farmakokinetická analýza dat u pacientů s CHOPN zjistila, že tělesná hmotnost a věk jsou faktory přispívající k interindividuální variabilitě systémové expozice. Glykopyrronium v doporučené dávce může být bezpečně podáván ve všech věkových a hmotnostních skupinách.

Pohlaví, kouření a vstupní FEV<sub>1</sub> nemělo vliv na systémovou expozici.

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

##### *Ulunar Breezhaler:*

Na základě klinických farmakokinetických charakteristik jednotlivých složek v monoterapii mohou přípravky Ulunar Breezhaler v doporučené dávce používat pacienti s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater. Údaje o subjektech s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici.

##### *Indakaterol:*

Pacienti s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater nevykazovali relevantní změny C<sub>max</sub> nebo AUC indakaterolu, ani se nelišila vazba na bílkoviny mezi subjekty s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater a zdravými kontrolními subjekty. Studie u subjektů s těžkou poruchou funkce jater nebyly provedeny.

##### *Glykopyrronium:*

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny klinické studie. Glykopyrronium je odstraňováno ze systémové cirkulace zejména renální exkrecí. Alterace jaterního metabolismu glykopyrronia pravděpodobně nevede ke klinicky významnému vzestupu systémové expozice.

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

##### *Ulunar Breezhaler:*

Na základě klinických farmakokinetických charakteristik jednotlivých složek v monoterapii mohou přípravky Ulunar Breezhaler v doporučené dávce používat pacienti s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečné fázi choroby ledvin vyžadující dialýzu smí používat přípravky Ulunar Breezhaler pouze tehdy, pokud očekávaný prospěch vyváží možné riziko.

##### *Indakaterol:*

Vzhledem k velmi nízkému příspěvku vylučování ledvinami k celkové eliminaci z těla nebyly studie u subjektů s poruchou funkce ledvin provedeny.



Glykopyrrolonium:

Porucha funkce ledvin ovlivňuje systémovou expozici glykopyrrolonium-bromidu. Průměrná celková systémová expozice ( $AUC_{last}$ ) stoupla až 1,4násobně u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a onemocněním ledvin v konečném stadiu až 2,2násobně. U pacientů s CHOPN a lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace,  $eGFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) může být glykopyrrolonium-bromid užíván v doporučené dávce.

*Etnicita*

Ulunar Breezhaler:

Nebyly zjištěny výrazné rozdíly mezi celkovou systémovou expozicí (AUC) obou složek u japonských a bělošských subjektů. Pro další rasy a etnika nejsou k dispozici dostatečná farmakokinetická data.

Indakaterol:

Nebyly pozorovány rozdíly mezi etnickými podskupinami. Pro černošskou populaci jsou k dispozici pouze omezené zkušenosti s léčbou.

Glykopyrrolonium:

Nebyly zjištěny větší rozdíly mezi celkovou systémovou expozicí (AUC) u subjektů bílé rasy a japonského etnika. Pro další rasy a etnika nejsou k dispozici dostatečná farmakokinetická data.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ulunar Breezhaler

Předklinické studie zahrnovaly *in vitro* a *in vivo* farmakologické hodnocení bezpečnosti, inhalační studie toxicity po opakovaných dávkách u potkanů a psů a inhalační studii embryu-fetálního vývoje u potkanů.

Zvýšená srdeční frekvence byla pozorována u psů po všech dávkách přípravku Ulunar Breezhaler a u všech jeho složek v monoterapii. Vliv na srdeční frekvenci u přípravku Ulunar Breezhaler byl vyšší rozsahem i dobou trvání v porovnání se změnami pozorovanými pro každou ze složek samostatně, což je v souladu s aditivní odpovědí. Bylo též pozorováno zkrácení elektrokardiografických intervalů a snížení systolického a diastolického krevního tlaku. Indakaterol podávaný psům samostatně nebo v přípravku Ulunar Breezhaler byl spojen s podobným výskytem a závažností myokardiálních lézí. Systémové expozice (AUC) obou složek přípravku v dávce nevyvolávající pozorovatelné nežádoucí účinky (no-observed-adverse-effect level – NOAEL) pro myokardiální léze byly 64- a 59násobně vyšší než u člověka.

Během studie embryu-fetálního vývoje u potkanů nebyl při žádné dávce přípravku Ulunar Breezhaler pozorován vliv na embryo nebo plod. Systémové expozice (AUC) indakaterolu a glykopyrrolonia v dávce nevyvolávající pozorovatelné nežádoucí účinky (no-observed-adverse-effect level – NOAEL) byly 79- a 126násobně vyšší než u člověka.

Indakaterol

Účinky na kardiovaskulární systém, které lze přičíst beta<sub>2</sub>-agonistickým vlastnostem indakaterolu, zahrnovaly tachykardii, arytmiie a léze myokardu u psů. Mírné podráždění dutiny nosní a hrtanu bylo pozorováno u hlodavců. Všechny tyto nálezy se objevily po expozicích dostatečně vyšších, než jsou předpokládané expozice u člověka.

Ačkoliv indakaterol neovlivňoval celkovou reprodukční výkonnost ve fertilitní studii u potkanů, bylo v před- a povývojových studiích u potkanů pozorováno snížení počtu březích potomků první generace při expozici 14krát vyšší než u lidí léčených přípravkem Ulunar Breezhaler. Indakaterol a jeho metabolity rychle přecházely do mléka laktujících potkanů. Indakaterol nebyl embryotoxický nebo teratogenní u potkanů nebo králíků.

Studie genotoxicity neprokázaly mutagenní nebo klastogenní potenciál. Karcinogenita byla posuzována v dvouleté studii na potkanech a šestiměsíční studii na transgenních myších. Zvýšený výskyt benigního ovariálního leiomyomu a místní hyperplazie hladké svaloviny ovarií u potkanů byl v souladu s podobnými nálezy hlášenými u jiných beta<sub>2</sub>-adrenergických agonistů. U myší nebyla karcinogenita prokázána. Systémová expozice (AUC) u myší a potkanů na hladinách bez pozorovaných nežádoucích účinků byla v těchto studiích nejméně 7krát, respektive 49krát vyšší než u člověka léčeného indakaterolem jednou denně maximální doporučenou terapeutickou dávkou.

#### Glykopyrtronium

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Účinky, které lze přičíst antimuskarinovým účinkům glykopyrtronium-bromidu zahrnovaly mírný až střední vzestup srdeční frekvence u psů, opacity čočky u potkanů a reverzibilní změny spojené se sníženou sekrecí žláz u potkanů a psů. Mírná podrážděnost a adaptivní změny respiračního traktu byly pozorovány u potkanů. Všechny tyto nálezy byly pozorovány při expozicích významně vyšších, než jsou ty očekávané u člověka.

Glykopyrtronium nemělo po inhalačním podání teratogenní účinek u potkanů nebo králíků. Fertilita a prenatalní a postnatalní vývoj nebyly u potkanů ovlivněny. Glykopyrtronium-bromid a jeho metabolity neprocházely významně přes placentární bariéru březích myší, králíků a psů. Glykopyrtronium-bromid (včetně jeho metabolitů) byl vylučován do mateřského mléka potkanů a dosahoval až 10násobně vyšších koncentrací v mateřském mléce než v krvi samic.

Studie genotoxicity neodhalily žádný mutagenní ani klastogenní účinek glykopyrtronium-bromidu. Studie kancerogenního potenciálu u transgenních myší při perorálním podání a u potkanů při inhalačním podání neprokázaly kancerogenní účinek při systémové expozici (AUC) přibližně 53násobně vyšší u myší a přibližně 75násobně vyšší u potkanů než při maximální doporučené dávce jednou denně u člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Monohydrát laktosy

Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Inhalátor v každém balení je třeba zlikvidovat po použití všech tobolek v daném balení.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Tobolky musí být uchovávány v původním blistru, aby byly chráněny před vlhkostí, a vyjímají se teprve bezprostředně před použitím.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Tělo inhalátoru a víčko jsou vyrobeny z akrylonitril-butadien-styrenu, tlačítka jsou vyrobena z metylmetakrylát-akrylonitril-butadien-styrenu. Jehly a pružiny jsou vyrobeny z nerezavějící oceli. Jeden blister obsahuje buď 6 nebo 10 tvrdých tobolek.

PA/Al/PVC – Al perforovaný jednodávkový blister.

Jednotlivé balení, které obsahuje 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 nebo 90x1 tvrdých tobolek, spolu s 1 inhalátorem.

Multipack, který obsahuje 96 (4 balení po 24x1) tvrdých tobolek a 4 inhalátory.

Multipack, který obsahuje 150 (15 balení po 10x1) tvrdých tobolek a 15 inhalátorů.

Multipack, který obsahuje 150 (25 balení po 6x1) tvrdých tobolek a 25 inhalátorů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.



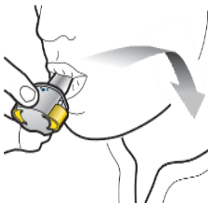

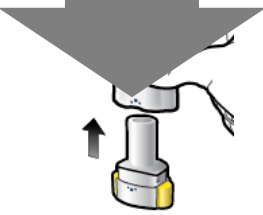







#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Pro každé balení použijte přiložený nový inhalátor. Inhalátor v každém balení je třeba zlikvidovat po použití všech tobolek v daném balení.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## Návod a způsob použití

Před použitím přípravku Ulunar Breezhaler si, prosím, přečtěte celý **Návod k použití**.

			
<p><b>Vložte</b></p> <p><b>1</b></p>	<p><b>Propíchněte a uvolněte</b></p> <p><b>2</b></p>	<p><b>Hluboce vdechnujte (inhalujte)</b></p> <p><b>3</b></p>	<p><b>Zkontrolujte tobolku, zda je prázdná</b></p> <p><b>Zkontro- lujte</b></p>
			
<p>Krok 1a: <b>Sejměte víčko</b></p>	<p>Krok 2a: <b>Jedenkrát propíchněte tobolku</b> Držte inhalátor ve vzpřímené poloze. Propíchněte tobolku současným pevným stiskem obou postranních tlačítek. Měl(a) byste slyšet zvuk vzniklý propíchováním tobolky. Tobolku propíchněte pouze jednou.</p>	<p>Krok 3a: <b>Zhluboka vydechněte</b> Do náustku nefoukejte.</p>	<p><b>Zkontrolujte, zda je tobolka prázdná</b> Otevřete inhalátor a zjistěte, zda nějaký prášek nezůstal v tobolce.</p>
			<p>Pokud v tobolce zůstal nějaký prášek: Uzavřete inhalátor. Opakujte kroky 3a až 3c.</p>
<p>Krok 1b: <b>Otevřete inhalátor</b></p>	<p>Krok 2b: <b>Uvolněte postranní tlačítka</b></p>	<p>Krok 3b: <b>Hluboce inhalujte lék</b> Držte inhalátor tak, jak je znázorněno na obrázku. Vložte náustek do úst a pevně kolem něho stiskněte rty. <u>Nemačkejte postranní tlačítka.</u></p>	 <p>Zbýlý prášek      Prázdná</p>



Krok 1c:

**Vyjměte tobolku**

Odtrhněte jeden z blistrů z karty blistru.

Ze zadní strany stáhněte ochrannou fólii a vyjměte tobolku.

**Neprotlačujte tobolku skrz krycí fólii.**

**Tobolku nepolykejte.**



Krok 1d:

**Vložte tobolku**

Nikdy nevkládejte tobolku přímo do náustku.



Krok 1e:

**Uzavřete inhalátor**

Vdechujte rychle a co nejhluběji můžete. Během inhalace budete slyšet hrčivý zvuk. Jak lék inhalujete, můžete pocítit jeho příchut'.



Krok 3c:

**Zadržte dech**

Zadržte dech na 5 sekund.



**Vyjměte prázdnou tobolku**

Prázdnou tobolku odložte do domovního odpadu.

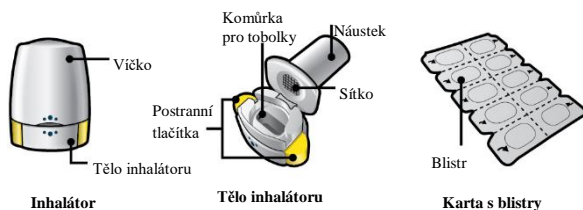
Uzavřete inhalátor a nasad'te víčko.

**Důležité informace**

- Tobolky přípravku **Ulnar Breezhaler** musí být vždy uchovávány v kartě blistru a vyjmuty pouze těsně před použitím.
- Neprotlačujte tobolku skrz krycí fólii, abyste ji vyjmul(a) z blistru.
- Tobolku nepolykejte.
- Nepoužívejte tobolky přípravku **Ulnar Breezhaler** s jiným inhalátorem.
- Nepoužívejte inhalátor **Ulnar Breezhaler** k užívání tobolek jiného léku.
- Nikdy nevkládejte tobolku do úst nebo náustku inhalátoru.
- Postranní tlačítka nemačkejte více než jednou.
- Do náustku nefoukejte.
- Nemačkejte postranní tlačítka, když inhalujete přes náustek.
- Nedotýkejte se tobolek mokřýma rukama.
- Nikdy nemyjte inhalátor vodou.

Balení přípravku Ulunar Breezhaler s inhalátorem obsahuje:

- Jeden inhalátor Ulunar Breezhaler
- Jednu nebo více karet blistry, každá obsahuje buď 6 nebo 10 tobolek přípravku Ulunar Breezhaler k použití v inhalátoru



Inhalátor

Tělo inhalátoru

Blistr

Karta s blistry

### Časté dotazy

#### Proč inhalátor nedělal hluk, když jsem inhaloval(a)?

Tobolka se mohla v komůrce vzpříčit. Pokud k tomu dojde, opatrně uvolněte tobolku poklepáním na tělo inhalátoru. Opět inhalujte lék opakováním kroků 3a až 3c.

#### Co mám dělat, pokud zůstane prášek uvnitř tobolky?

Neinhaloval(a) jste dostatek léku. Uzavřete inhalátor a opakujte kroky 3a až 3c.

#### Po inhalaci jsem kašlal(a) – vadí to něčemu?

To se může stát. Pokud je tobolka prázdná, inhaloval(a) jste dostatek léku.

#### Cítil(a) jsem malé kousky tobolky na jazyku – vadí to něčemu?

To se může stát. Není to škodlivé. Možnost roztržení tobolky na malé kousky se zvyšuje, pokud je tobolka propíchnuta více než jednou.

### Čištění inhalátoru

Otřete náustek zevnitř i zvenku čistým, suchým kouskem látky, která nepouští vlákna, abyste odstranil(a) zbytky prášku. Uchovávejte inhalátor v suchu. Nikdy nemyjte inhalátor vodou.

### Likvidace inhalátoru po použití

Každý inhalátor je třeba zlikvidovat poté, co byly použity všechny tobolky. Zeptejte se svého lékárníka, jak zlikvidovat léky a inhalátory, které již nejsou více potřeba.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/14/917/001-008

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 23. dubna 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 15. ledna 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**



## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Novartis Farmacéutica SA  
Ronda de Santa Maria 158  
08210 Barberà del Vallès, Barcelona  
Španělsko

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### JEDNOTLIVÉ BALENÍ

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ulnar Breezhaler 85 mikrogramů/43 mikrogramů, prášek k inhalaci v tvrdé tobolce indacaterolum/glycopyrronium

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje indacaterolum 110 mikrogramů a glycopyrronium 50 mikrogramů. Množství inhalovaného indacaterolu a glycopyrronia je 85 mikrogramů (odpovídá indacateroli maleas 110 mikrogramů) a 43 mikrogramů (odpovídá glycopyrronii bromidum 54 mikrogramů).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: laktosu a magnesium-stearát.  
Další informace najdete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek k inhalaci v tvrdé tobolce

6 x 1 tobolka + 1 inhalátor  
10 x 1 tobolka + 1 inhalátor  
12 x 1 tobolka + 1 inhalátor  
30 x 1 tobolka + 1 inhalátor  
90 x 1 tobolka + 1 inhalátor

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Používejte pouze inhalátor, který je součástí balení.  
Tobolky nepolykejte.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Inhalační podání  
Léčba na 90 dnů [90 x 1 tobolka + pouze 1 inhalátor].

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

## 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Inhalátor v každém balení je třeba zlikvidovat po použití všech tobolek v daném balení.

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte tobolky v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a nevyjímejte dříve, než bezprostředně před použitím.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

*Ulunar Breezhaler*

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL MULTIPACKU (VČETNĚ BLUE BOX)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ulunar Breezhaler 85 mikrogramů/43 mikrogramů, prášek k inhalaci v tvrdé tobolce indacaterolum/glycopyrronium

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje indacaterolum 110 mikrogramů a glycopyrronium 50 mikrogramů. Množství inhalovaného indacaterolu a glycopyrronia je 85 mikrogramů (odpovídá indacateroli maleas 110 mikrogramů) a 43 mikrogramů (odpovídá glycopyrronii bromidum 54 mikrogramů).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: laktosu a magnesium-stearát.  
Další informace najdete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek k inhalaci v tvrdé tobolce

Multipack: 96 (4 balení po 24 x 1) tobolek + 4 inhalátory.  
Multipack: 150 (15 balení po 10 x 1) tobolek + 15 inhalátorů  
Multipack: 150 (25 balení po 6 x 1) tobolek + 25 inhalátorů.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Používejte pouze inhalátor, který je součástí balení.  
Tobolky nepolykejte.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Inhalační podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

Inhalátor v každém balení je třeba zlikvidovat po použití všech tobolek v daném balení.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte tobolek v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a nevyjímejte dříve, než bezprostředně před použitím.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/14/917/005

EU/1/14/917/008

EU/1/14/917/006

Multipack skládající se ze 4 balení (24 tobolek + 1 inhalátor)

Multipack skládající se z 15 balení (10 tobolek + 1 inhalátor)

Multipack skládající se z 25 balení (6 tobolek + 1 inhalátor)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**



**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ulunar Breezhaler

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNITŘNÍ OBAL MULTIPACKU (BEZ BLUE BOX)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ulnar Breezhaler 85 mikrogramů/43 mikrogramů, prášek k inhalaci v tvrdé tobolce indacaterolum/glycopyrronium

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje indacaterolum 110 mikrogramů a glycopyrronium 50 mikrogramů. Množství inhalovaného indacaterolu a glycopyrronia je 85 mikrogramů (odpovídá indacateroli maleas 110 mikrogramů) a 43 mikrogramů (odpovídá glycopyrronii bromidum 54 mikrogramů).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: laktosu a magnesium-stearát.  
Další informace najdete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek k inhalaci v tvrdé tobolce

24 x 1 tobolka + 1 inhalátor. Součást multipacku. Nesmí být prodáváno samostatně.  
10 x 1 tobolka + 1 inhalátor. Součást multipacku. Nesmí být prodáváno samostatně.  
6 x 1 tobolka + 1 inhalátor. Součást multipacku. Nesmí být prodáváno samostatně.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Používejte pouze inhalátor, který je součástí balení.  
Tobolky nepolykejte.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Inhalační podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

## 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Inhalátor v každém balení je třeba zlikvidovat po použití všech tobolek v daném balení.

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte tobolky v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a nevyjímejte dříve, než bezprostředně před použitím.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/917/005

EU/1/14/917/008

EU/1/14/917/006

Multipack skládající se ze 4 balení (24 tobolek + 1 inhalátor)

Multipack skládající se z 15 balení (10 tobolek + 1 inhalátor)

Multipack skládající se z 25 balení (6 tobolek + 1 inhalátor)

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ulunar Breezhaler

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNITŘNÍ VÍČKO JEDNOTLIVÉHO BALENÍ A VNITŘNÍHO OBALU MULTIPACKU**

**1. JINÉ**

- 1 Vložte
  - 2 Propíchněte a uvolněte
  - 3 Hluboce inhalujte
- Zkontrolujte            Zkontrolujte tobolku, zda je prázdná

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ulunar Breezhaler 85 mcg/43 mcg prášek k inhalaci  
indacaterolum/glycopyrronium

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Pouze inhalační podání

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Ulunar Breezhaler 85 mikrogramů/43 mikrogramů, prášek k inhalaci v tvrdé tobolce indacaterolum/glycopyrronium**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Ulunar Breezhaler a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ulunar Breezhaler používat
3. Jak se přípravek Ulunar Breezhaler používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ulunar Breezhaler uchovávat
6. Obsah balení a další informace

Návod k použití inhalátoru Ulunar Breezhaler

#### **1. Co je přípravek Ulunar Breezhaler a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Ulunar Breezhaler**

Tento lék obsahuje dvě léčivé látky nazývané indakaterol a glykopyrronium. Tyto látky patří do skupiny léků nazývaných bronchodilatancia.

##### **K čemu se přípravek Ulunar Breezhaler používá**

Tento lék se používá k usnadnění dýchání u dospělých pacientů, kteří mají dechové obtíže při plicním onemocnění zvaném chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN). Při CHOPN dochází ke stažení svalů kolem průdušek a to zhoršuje dýchání. Tento lék odstraňuje stažení těchto svalů a usnadňuje proudění vzduchu do a ven z plic.

Pokud užíváte tento lék jednou denně, pomáhá zmenšovat vliv CHOPN na Váš každodenní život.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ulunar Breezhaler používat**

##### **Nepoužívejte Ulunar Breezhaler**

- jestliže jste alergický(á) na indakaterol nebo glykopyrronium nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

##### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Ulunar Breezhaler se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud se Vás týká cokoliv z následujícího:

- pokud máte astma - v takovém případě nesmíte tento přípravek používat.
- pokud máte problémy se srdcem.
- pokud máte záchvat nebo křeče.
- pokud máte problémy se štítnou žlázou (thyreotoxikózu).
- pokud máte cukrovku.
- pokud užíváte jakékoli léky k léčbě plicní choroby, které obsahují léčivou látku podobnou (stejnou skupinu) té v přípravku Ulunar Breezhaler (viz bod "Další léčivé přípravky a přípravek Ulunar Breezhaler").



- máte onemocnění ledvin.
- trpíte závažnými jaterními problémy.
- máte oční onemocnění nazývané zelený zákal (glaukom) s uzavřeným úhlem.
- máte problémy s močením.

Pokud se Vás týká cokoliv ze shora uvedeného (nebo pokud si nejste jistý/á), **porad'te se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete používat tento přípravek.**

### **Během léčby přípravkem Ulunar Breezhaler**

- **Přestaňte používat tento přípravek a neprodleně vyhledejte lékařskou pomoc**, pokud pocítíte cokoliv z následujícího:
  - bolest nebo nepříjemný pocit v oku, přechodně rozmazané vidění, světelný kruh okolo zdrojů světla nebo duhové vidění ve spojení se zarudnutím očí - to mohou být příznaky akutního záchvatu glaukomu s uzavřeným úhlem.
  - obtížné dýchání nebo polykání, otok jazyka, rtů nebo tváře, kožní vyrážka, svědění a kopřivka (může se jednat o příznaky alergické reakce).
  - tíseň na hrudi, kašel, sípání nebo dušnost bezprostředně po použití tohoto léku – může se jednat o příznaky stavu zvaného paradoxní bronchospasmus.
- **Neprodleně informujte lékaře**, pokud se příznaky CHOPN jako dušnost, sípání, kašel nelepší nebo zhoršují.

Přípravek Ulunar Breezhaler se používá jako udržovací léčba CHOPN. Nepoužívejte tento lék jako léčbu náhlého záchvatu dušností nebo sípání.

### **Děti a dospívající**

Nepodávejte tento přípravek dětem nebo dospívajícím mladším 18 let. Je to proto, že nebyl u této věkové skupiny studován.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Ulunar Breezhaler**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte prosím lékaře nebo lékárníka, zvláště pokud užíváte:

- jakékoli léky, které mohou být podobné přípravku Ulunar Breezhaler (obsahují podobné léčivé látky).
- léky nazývané betablokátory užívané na vysoký krevní tlak nebo jiné potíže se srdcem (jako je propranolol) nebo oční chorobu zvanou glaukom (jako je timolol).
- léky snižující množství draslíku v krvi. Ty zahrnují:
  - kortikosteroidy (např. prednisolon),
  - diuretika (tablety na odvodnění) užívané na vysoký krevní tlak (jako je hydrochlorothiazid),
  - léky na potíže s dýcháním (jako je teofylin).

### **Těhotenství a kojení**

Nejsou k dispozici žádná data o používání tohoto léku u těhotných žen a není známo, zda léčivé látky tohoto léku přecházejí do mateřského mléka. Indakaterol, jedna z léčivých látek v přípravku Ulunar Breezhaler, může zabránit porodu kvůli jeho účinkům na dělohu.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Pokud Vám to lékař nenařídil, neměla byste přípravek Ulunar Breezhaler používat.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Je nepravděpodobné, že by tento lék ovlivňoval Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Tento přípravek však může vyvolat závratě (viz oddíl 4). Pokud se Vám při užívání tohoto přípravku točí hlava, neříd'te ani neobsluhujte stroje.

### **Přípravek Ulunar Breezhaler obsahuje laktosu**

Tento lék obsahuje laktosu (23,5 mg v jedné tobolce). Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek používat.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **3. Jak se přípravek Ulunar Breezhaler užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

#### **Jak se přípravek Ulunar Breezhaler dává**

Obvyklá dávka přípravku je inhalace obsahu 1 tobolky jednou denně.

Tento lék je třeba inhalovat pouze jednou denně, protože jeho účinek trvá 24 hodin. Nepřekračujte dávku doporučenou lékařem.

#### **Starší pacienti (ve věku 75 let a starší)**

Pokud je Vám 75 let a více, můžete používat tento lék ve stejné dávce jako ostatní dospělí.

#### **Kdy se přípravek Ulunar Breezhaler inhaluje**

Užívejte tento lék každý den vždy ve stejnou dobu. To Vám také usnadní vzpomenout si, když je třeba lék užít.

Tento lék můžete inhalovat kdykoli před i po jídle nebo pití.

#### **Jak přípravek Ulunar Breezhaler inhalovat**

- Ulunar Breezhaler je určen pro inhalační podání.
- V tomto balení najdete inhalátor a tobolky (v blistrech), které obsahují lék ve formě prášku k inhalaci. Tobolky používejte pouze s inhalátorem obsaženým v tomto balení (inhalátor Ulunar Breezhaler). Tobolky musí až do doby použití zůstat v blistru.
- Pro vyjmutí tobolky stáhněte krycí fólii z blistru - neprotlačujte tobolku přes krycí fólii.
- Když začínáte nové balení, použijte nový inhalátor Ulunar Breezhaler obsažený v balení.
- Inhalátor v každém balení vyhoďte do odpadu po použití všech tobolek v daném balení.
- Tobolky nepolykejte.
- Přečtěte si prosím návod na konci této příbalové informace, který obsahuje další informace o použití inhalátoru.

#### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Ulunar Breezhaler, než jste měl(a)**

Pokud jste inhaloval(a) více tohoto léku nebo pokud někdo jiný užil omylem Vaše tobolky, informujte neprodleně lékaře nebo navštivte nejbližší lékařskou pohotovostní službu. Vezměte s sebou balení přípravku Ulunar Breezhaler. Může být nutný lékařský dohled. Můžete zaznamenat, že Vaše srdce bije rychleji než je obvyklé, nebo Vás může bolet hlava, můžete se cítit ospalý(á), může Vám být na zvracení nebo můžete zvracet, nebo můžete zaznamenat poruchy zraku, můžete mít zácpu nebo obtíže při vylučování moči.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Ulunar Breezhaler**

Pokud zapomenete inhalovat dávku v obvyklou dobu, inhalujte ji co nejdříve v ten samý den.

Následující dávku potom inhalujte příští den jako obvykle. Neinhalujte více než jednu dávku ve stejný den.

#### **Jak dlouho používat přípravek Ulunar Breezhaler**

- Užívejte tento lék tak dlouho, jak Vám doporučí Váš lékař.
- CHOPN je chronické onemocnění a Vy musíte tento lék používat **každý den**, a ne pouze tehdy, když máte dechové obtíže nebo jiné příznaky CHOPN.

Máte-li jakékoli otázky, týkající se délky trvání léčby tímto lékem, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Některé nežádoucí účinky mohou být závažné:**

##### **Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)**

- obtížné dýchání nebo polykání, otok jazyka, rtů nebo tváří, kopřivka, kožní vyrážka – může se jednat o příznaky alergické reakce.
- pocit únavy nebo silné žízně, zvýšená chuť k jídlu bez nárůstu tělesné hmotnosti a silnější močení než obvykle – může se jednat o příznaky vysoké hladiny krevního cukru (hyperglykemie).

##### **Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)**

- nesnesitelná bolest na hrudi se zvýšeným pocením – může se jednat o závažný problém se srdcem (ischemická choroba srdeční).
- otok zejména jazyka, rtů, tváře nebo hrdla (možný příznak angioedému) obtížné dýchání se sípáním nebo kašlem.
- Bolest oka nebo nepříjemný pocit v oblasti oka, přechodně rozmazané vidění, světlý kruh okolo zdrojů světla nebo duhové vidění ve spojení se zarudlýma očima – může se jednat o příznaky glaukomu.
- nepravidelný srdeční rytmus.

Pokud se u Vás objeví kterýkoliv z těchto závažných nežádoucích účinků, **ihned vyhledejte lékařskou pomoc.**

**Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:**

##### **Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)**

- ucpaný nos, kýčání, kašel, bolest hlavy s nebo bez horečky - může se jednat o příznaky infekce horních cest dýchacích.

##### **Časté**

- kombinace bolesti v krku a výtoku z nosu - může se jednat o příznaky nazofaryngitidy.
- bolestivé nebo časté močení – může se jednat o příznaky zánětu močových cest nazývaného cystitida.
- pocit tlaku nebo bolesti ve tváři nebo na čele – může se jednat o příznaky zánětu vedlejších nosních dutin zvaného sinusitida.
- výtok z nosu nebo ucpaný nos.
- závratě.
- bolest hlavy.
- kašel.
- bolest krku.
- podráždění žaludku, poruchy trávení.
- zubní kaz.
- obtížné nebo bolestivé močení – může se jednat o příznaky obstrukce (ztížení odtoku) močového měchýře nebo zadržování moči.
- horečka.
- bolest na hrudi.

### **Méně časté**

- spánkové potíže.
- rychlý srdeční puls.
- palpitace – příznak abnormálního srdečního rytmu.
- změna hlasu (chrapot).
- krvácení z nosu.
- průjem nebo bolest žaludku.
- sucho v ústech.
- svědění nebo vyrážka.
- bolest svalů, vaziva, šlach, kloubů a kostí.
- svalové křeče.
- bolest nebo citlivost svalů.
- bolest rukou a nohou.
- otoky rukou, kotníků a nohou.
- únava.

### **Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)**

- brnění nebo znečitlivění.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Ulunar Breezhaler uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „Použitelné do:“/„EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte tobolky v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a nevyjímejte dříve, než bezprostředně před použitím.

Inhalátor v každém balení je třeba zlikvidovat po použití všech tobolek v daném balení.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je balení poškozeno nebo vykazuje známky nepovolené manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Ulunar Breezhaler obsahuje

- Léčivými látkami jsou indacaterolum (jako indacateroli maleas) a glycopyrronii bromidum. Jedna tobolka obsahuje 143 mikrogramů indacateroli maleas odpovídající indacaterolum 110 mikrogramů, a 63 mikrogramů glycopyrronii bromidum odpovídající glycopyrronium 50 mikrogramů. Jedna uvolněná dávka (dávka, která opouští ústí inhalátoru) odpovídá indacaterolum 85 mikrogramů (odpovídá indacateroli maleas 110 mikrogramů) a glycopyrronium 43 mikrogramů (odpovídající glycopyrronii bromidum 54 mikrogramů).
- Dalšími složkami prášku k inhalaci jsou monohydrát laktosy a magnesium-stearát (viz bod 2 pod „Přípravek Ulunar Breezhaler obsahuje laktosu“).

### Jak přípravek Ulunar Breezhaler vypadá a co obsahuje toto balení

Ulunar Breezhaler 85 mikrogramů/43 mikrogramů, prášek k inhalaci v tvrdé tobolce jsou průhledné a žluté tobolky, a obsahují bílý až téměř bílý prášek. Tobolky mají kód přípravku „IGP110.50“ vytištěný modře pod dvěma modrými proužky na těle tobolky a logo společnosti (♯) vytištěné černě na víčku.

V tomto balení najdete zařízení zvané inhalátor spolu s tobolkami v blistrech. Jeden blister obsahuje buď 6 nebo 10 tvrdých tobolek.

Dostupné jsou následující velikosti balení:

Jednotlivé balení, které obsahuje 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 nebo 90x1 tvrdých tobolek, spolu s 1 inhalátorem.

Multipack, který obsahuje 96 (4 balení po 24x1) tvrdých tobolek a 4 inhalátory.

Multipack, který obsahuje 150 (15 balení po 10x1) tvrdých tobolek a 15 inhalátorů.

Multipack, který obsahuje 150 (25 balení po 6x1) tvrdých tobolek a 25 inhalátorů.

Na trhu ve Vaší zemi nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

Novartis Farmacéutica SA  
Ronda de Santa Maria 158  
08210 Barberà del Vallès, Barcelona  
Španělsko

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Apontis Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 2173 8955 4949

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Před použitím přípravku Ulunar Breezhaler si, prosím, přečtěte celý **Návod k použití**.



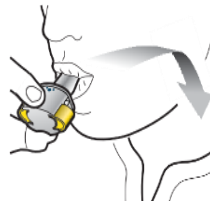
**Vložte**

**1**



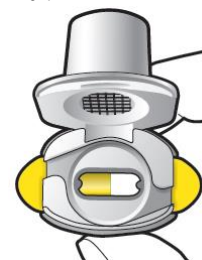
**Propíchněte a uvolněte**

**2**



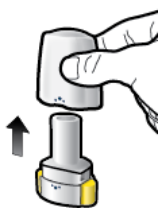
**Hluboce vdechnujte (inhalujte)**

**3**



**Zkontrolujte tobolku, zda je prázdná**

**Zkontro-  
rolujte**



**Krok 1a:**  
**Sejměte víčko**



**Krok 1b:**  
**Otevřete inhalátor**



**Krok 2a:**  
**Jednou propíchněte tobolku**  
Držte inhalátor ve vzpřímené poloze. Propíchněte tobolku současným pevným stiskem obou postranních tlačítek. Měl(a) byste slyšet zvuk vzniklý propichováním tobolky. Tobolku propíchněte pouze jednou.



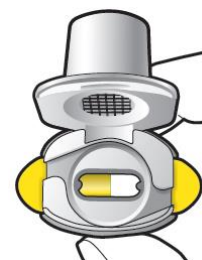
**Krok 2b:**  
**Uvolněte postranní tlačítka**



**Krok 3a:**  
**Zhluboka vydechněte**  
Do náustku nefoukejte.



**Krok 3b:**  
**Hluboce inhalujte lék**  
Držte inhalátor tak, jak je znázorněno na obrázku. Vložte náustek do úst a pevně kolem něho stiskněte rty. Nemačkejte postranní tlačítka.



**Zkontrolujte, zda je tobolka prázdná**  
Otevřete inhalátor a zjistěte, zda nějaký prášek nezůstal v tobolce.

Pokud v tobolce zůstal nějaký prášek:  
Uzavřete inhalátor.  
Opakujte kroky 3a až 3c.

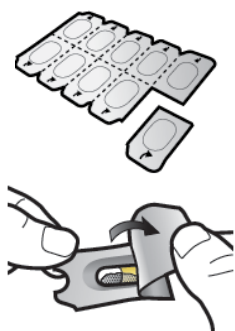


Zbýlý prášek



Prázdná





Krok 1c:

**Vyjměte tobolku**

Odtrhněte jeden z blistrů z karty blistru.

Ze zadní strany stáhněte ochrannou fólii a vyjměte tobolku.

**Neprotlačujte tobolku skrz krycí fólii.**

**Tobolku nepolykejte.**



Krok 1d:

**Vložte tobolku**

Nikdy nevkládejte tobolku přímo do náustku.



Krok 1e:

**Uzavřete inhalátor**

Vdechujte rychle a co nejhlouběji můžete. Během inhalace budete slyšet hrčivý zvuk. Jak lék inhalujete, můžete pocítit jeho příchut'.



Krok 3c:

**Zadržte dech**

Zadržte dech na 5 sekund.



**Vyjměte prázdnou tobolku**

Prázdnou tobolku odložte do domovního odpadu.

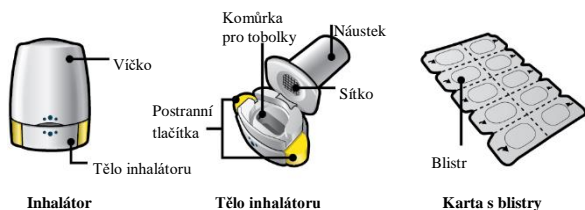
Uzavřete inhalátor a nasad'te víčko.

**Důležité informace**

- Tobolky přípravku **Ulunar Breezhaler** musí být vždy uchovávány v kartě blistru a vyjmuty pouze těsně před použitím.
- Neprotlačujte tobolku skrz krycí fólii, abyste ji vyjmul(a) z blistru.
- Tobolku nepolykejte.
- Nepoužívejte tobolky přípravku **Ulunar Breezhaler** s jiným inhalátorem.
- Nepoužívejte inhalátor **Ulunar Breezhaler** k užívání tobolek jiného léku.
- Nikdy nevkládejte tobolku do úst nebo náustku inhalátoru.
- Postranní tlačítka nemačkejte více než jednou.
- Do náustku nefoukejte.
- Nemačkejte postranní tlačítka, když inhalujete přes náustek.
- Nedotýkejte se tobolek mokřýma rukama.
- Nikdy nemyjte inhalátor vodou.

Balení přípravku Ulunar Breezhaler s inhalátorem obsahuje:

- Jeden inhalátor Ulunar Breezhaler
- Jednu nebo více karet blistry, každá obsahuje buď 6 nebo 10 tobolek přípravku Ulunar Breezhaler k použití v inhalátoru



### Časté dotazy

#### Proč inhalátor nedělal hluk, když jsem inhaloval(a)?

Tobolka se mohla v komůrce vzpříčit. Pokud k tomu dojde, opatrně uvolněte tobolku poklepáním na tělo inhalátoru. Opět inhalujte lék opakováním kroků 3a až 3c.

#### Co mám dělat, pokud zůstane prášek uvnitř tobolky?

Neinhaloval(a) jste dostatek léku. Uzavřete inhalátor a opakujte kroky 3a až 3c.

#### Po inhalaci jsem kašlal(a) – vadí to něčemu?

To se může stát. Pokud je tobolka prázdná, inhaloval(a) jste dostatek léku.

#### Cítil(a) jsem malé kousky tobolky na jazyku – vadí to něčemu?

To se může stát. Není to škodlivé. Možnost roztříštění tobolky na malé kousky se zvyšuje, pokud je tobolka propíchnuta více než jednou.

### Čištění inhalátoru

Otřete náustek zevnitř i zvenku čistým, suchým kouskem látky, která nepouští vlákna, abyste odstranil(a) zbytky prášku. Uchovávejte inhalátor v suchu. Nikdy nemyjte inhalátor vodou.

### Likvidace inhalátoru po použití

Každý inhalátor je třeba zlikvidovat poté, co byly použity všechny tobolky. Zeptejte se svého lékárníka, jak zlikvidovat léky a inhalátory, které již nejsou více potřeba.