ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ulunar Breezhaler 85 microgrammes/43 microgrammes poudre pour inhalation en gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 143 microgrammes de maléate d'indacatérol équivalant à 110 microgrammes d'indacatérol et 63 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 50 microgrammes de glycopyrronium.

Chaque dose délivrée au travers de l'embout buccal de l'inhalateur contient 110 microgrammes de maléate d'indacatérol équivalant à 85 microgrammes d'indacatérol, et 54 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 43 microgrammes de glycopyrronium.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque gélule contient 23,5 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en gélule (poudre pour inhalation).

Gélules avec une coiffe jaune transparente et un corps naturel transparent contenant une poudre blanche à presque blanche et portant le code produit « IGP110.50 » imprimé en bleu sous deux lignes bleues sur le corps de la gélule et le logo de la société (⏻) imprimé en noir sur la coiffe.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ulunar Breezhaler est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Ulunar Breezhaler.

Il est recommandé d'administrer Ulunar Breezhaler à la même heure chaque jour. En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible le même jour. Les patients seront avertis qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour.

Populations particulières

Sujets âgés
Ulunar Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les sujets âgés (75 ans et plus).

Insuffisance rénale
Ulunar Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère ou en phase terminale nécessitant une

dialyse, il ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique
Ulunar Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe pas de données concernant l'administration d'Ulunar Breezhaler chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, il conviendra donc d'être prudent chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'Ulunar Breezhaler dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication de la BPCO. La sécurité et l'efficacité d'Ulunar Breezhaler chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie inhalée. Les gélules ne doivent pas être avalées.

Les gélules doivent être exclusivement administrées à l'aide de l'inhalateur Ulunar Breezhaler fourni dans chacune des boites délivrées (voir rubrique 6.6).

Les patients doivent recevoir les instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif d'inhalation et l'administration du médicament. En l'absence d'amélioration des symptômes respiratoires, il convient de vérifier que le patient inhale correctement le médicament.

Pour les instructions concernant l'utilisation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ulunar Breezhaler ne doit pas être administré en association avec des médicaments contenant d'autres bêta-2-agonistes à longue durée d'action ou des antagonistes muscariniques à longue durée d'action, les groupes pharmacothérapeutiques auxquels appartiennent les composants d'Ulunar Breezhaler (voir rubrique 4.5).

Asthme

Ulunar Breezhaler ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'asthme en raison de l'absence de données dans cette indication.

Lorsqu'ils sont utilisés en traitement de l'asthme, les bêta-2-agonistes de longue durée d'action peuvent augmenter le risque de survenue d'effets indésirables graves liés à l'asthme y compris les décès en relation avec une crise d'asthme.

Ne pas utiliser dans les épisodes aigus

Ulunar Breezhaler n'est pas indiqué dans le traitement des épisodes aigus de bronchospasme.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité immédiate ont été rapportées après administration d'indacatérol ou de glycopyrronium, qui sont les principes actifs d'Ulunar Breezhaler. En cas d'apparition de symptômes évocateurs d'une réaction allergique, en particulier un angiœdème (difficultés à respirer ou à déglutir,

un gonflement de la langue, des lèvres et du visage), une urticaire ou une réaction cutanée, le traitement doit être immédiatement arrêté et un traitement alternatif doit être envisagé.

Bronchospasme paradoxal

L'administration d'Ulunar Breezhaler peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant engager le pronostic vital. En cas de survenue d'un bronchospasme paradoxal, le traitement doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être instauré.

Effets anticholinergiques liés au glycopyrronium

Glaucome à angle fermé
Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant un glaucome à angle fermé, Ulunar Breezhaler doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

Il convient d'informer les patients des signes et symptômes évocateurs d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle et de les avertir qu'ils doivent arrêter d'utiliser Ulunar Breezhaler en cas d'apparition de l'un de ces signes ou symptômes.

Rétention urinaire
Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une rétention urinaire, Ulunar Breezhaler doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

Insuffisance rénale sévère

Une augmentation modérée de la moyenne de l'exposition systémique totale (ASC_t) au glycopyrronium allant jusqu'à un facteur de 1,4 a été observée chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et jusqu'à un facteur de 2,2 chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale. En cas d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 30 ml/min/1,73 m^2) ou en phase terminale sous dialyse, Ulunar Breezhaler ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel (voir rubrique 5.2). La survenue d'effets indésirables doit être surveillée étroitement chez ces patients.

Effets cardiovasculaires

Ulunar Breezhaler doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des affections cardiovasculaires (coronaropathie, infarctus aigu du myocarde, arythmies, hypertension).

Les agonistes bêta-2-adrénergiques peuvent provoquer chez certains patients des effets cardiovasculaires cliniquement significatifs, se manifestant par des augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle et/ou des symptômes. En cas d'apparition de l'un de ces effets avec ces médicaments, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement. De plus, des modifications de l'électrocardiogramme telles qu'un aplatissement de l'onde T, un allongement de l'intervalle QT et un sous-décalage du segment ST ont été rapportées avec les bêta-2- agonistes, mais la pertinence clinique de ces observations est inconnue. Par conséquent, les bêta-2- agonistes de longue durée d'action (LABA) ou les associations de substances actives contenant des LABA telles que Ulunar Breezhaler doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant ou suspectés de présenter un allongement de l'intervalle QT ou traités par un médicament ayant un effet sur l'intervalle QT.

Les patients ayant un angor instable, une insuffisance ventriculaire gauche, un antécédent d'infarctus du myocarde, une arythmie (autre qu'une fibrillation auriculaire chronique stable), un antécédent de syndrome du QT long ou un allongement de l'intervalle QTc (méthode de Fridericia) (> 450 ms) ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, on ne dispose d'aucune expérience dans ces groupes de patients. Ulunar Breezhaler devra être utilisé avec prudence chez ces patients.

Hypokaliémie

Les bêta-2-agonistes peuvent induire chez certains patients une hypokaliémie significative, pouvant entraîner des effets indésirables cardiovasculaires. La diminution de la kaliémie est généralement transitoire et ne nécessite pas de supplémentation. Chez les patients présentant une BPCO sévère, les effets hypokaliémiants peuvent être potentialisés par l'hypoxie et par des traitements concomitants, ce qui peut accroître la prédisposition aux arythmies cardiaques (voir rubrique 4.5).

Aucun effet cliniquement pertinent lié à une hypokaliémie n'a été observé dans les études cliniques d'Ulunar Breezhaler utilisé à la dose thérapeutique recommandée (voir rubrique 5.1).

Hyperglycémie

L'inhalation de doses élevées de bêta-2-agonistes peut entraîner des augmentations de la glycémie. La glycémie doit être surveillée plus étroitement chez les patients diabétiques après l'instauration du traitement par Ulunar Breezhaler.

Lors des études cliniques à long terme, la fréquence des modifications cliniquement significatives de la glycémie était plus importante chez les patients traités par Ulunar Breezhaler à la dose recommandée (4,9 %) que chez les patients sous placebo (2,7 %). Ulunar Breezhaler n'a pas été étudié chez les patients présentant un diabète mal contrôlé, par conséquent, il convient d'assurer un suivi adapté chez ces patients.

Troubles généraux

Ulunar Breezhaler doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des épisodes convulsifs ou une thyrotoxicose et chez les patients présentant une réponse idiosyncrasique aux bêta-2-agonistes.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante d'indacatérol et de glycopyrronium inhalés par voie orale, n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques, de l'un ou l'autre des principes actifs, à l'état d'équilibre.

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été conduite avec Ulunar Breezhaler. Les informations sur les interactions potentielles sont basées sur les interactions potentielles de chacun de ses deux substances actives.

Associations déconseillées

Bêta-bloquants
Les bêta-bloquants peuvent diminuer ou antagoniser l'effet des bêta-2-agonistes. Ulunar Breezhaler ne doit donc pas être administré avec des bêta-bloquants (y compris des collyres) sauf nécessité absolue. Si leur utilisation s'avère indispensable, il est préférable d'utiliser des bêta-bloquants cardiosélectifs, mais ils devront être administrés avec prudence.

Anticholinergiques
L'administration concomitante d'Ulunar Breezhaler avec d'autres médicaments contenant une substance anticholinergique n'a pas été étudiée, elle n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Sympathomimétiques
L'administration concomitante de sympathomimétiques (seuls ou dans le cadre d'un traitement en association) peut potentialiser les effets indésirables de l'indacatérol (voir rubrique 4.4).

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Traitement hypokaliémiant
L'effet hypokaliémiant possible des bêta-2- agonistes peut être potentialisé en cas de traitement concomitant par des agents hypokaliémiants tels que les dérivés de la méthylxanthine, les corticoïdes ou les diurétiques non épargneurs de potassium, ceux-ci devront donc être utilisés avec précaution (voir rubrique 4.4).

Associations à prendre en compte

Interactions métaboliques et avec les transporteurs
L'inhibition des principaux responsables de l'élimination de l'indacatérol, le CYP3A4 et la glycoprotéine P (Gp) multiplie par près de 2 fois l'exposition systémique à l'indacatérol. Compte tenu des données relatives à la sécurité d'emploi du traitement par l'indacatérol issues des études cliniques d'une durée allant jusqu'à un an menées avec des doses représentant jusqu'à deux fois la dose d'indacatérol recommandée, l'amplitude de l'augmentation de l'exposition due à des interactions n'entraîne pas de risque.

Cimétidine et autres inhibiteurs du transport des cations organiques
Dans une étude clinique conduite chez des volontaires sains, l'administration concomitante de cimétidine, inhibiteur du transport des cations organiques considéré comme contribuant à l'élimination rénale du glycopyrronium, a augmenté de 22 % l'exposition totale (ASC) au glycopyrronium et diminué de 23 % la clairance rénale. Au vu de ces résultats, il n'est pas attendu d'interaction cliniquement significative en cas d'administration concomitante du glycopyrronium avec la cimétidine ou avec d'autres inhibiteurs du transport des cations organiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation d'Ulunar Breezhaler chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction à des niveaux d'exposition similaires à ceux observés aux doses thérapeutiques (voir rubrique 5.3).

L'indacatérol peut inhiber le travail au moment de l'accouchement par effet relaxant sur le muscle lisse utérin. Par conséquent, Ulunar Breezhaler ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si l'indacatérol, le glycopyrronium et leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les études de pharmacocinétique et toxicologiques ont montré une excrétion de l'indacatérol, du glycopyrronium et de leurs métabolites dans le lait chez la femelle rat allaitante. L'utilisation d'Ulunar Breezhaler pendant l'allaitement ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la patiente est supérieur aux risques potentiels encourus pour le nourrisson (voir rubrique 5.3).

Fertilité

Les études de reproduction et les autres données chez l'animal n'indiquent pas d'effet indésirable sur la fertilité chez les mâles ou les femelles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ce médicament n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Néanmoins, la survenue de sensations vertigineuses peut avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

La présentation du profil de sécurité est basée sur l'expérience acquise avec Ulunar Breezhaler et ses principes actifs individuels.

Synthèse du profil de sécurité

L'expérience en matière de sécurité d'emploi d'Ulunar Breezhaler repose sur une exposition allant jusqu'à 15 mois à la dose thérapeutique recommandée.

Ulunar Breezhaler a entraîné des effets indésirables similaires à ceux observés avec les composants individuels de l'association. Comme il contient de l'indacatérol et du glycopyrronium, les effets indésirables du même type et de la même sévérité que ceux associés à chacun des composants peuvent être attendus avec l'association.

Le profil de sécurité est caractérisé par des symptômes anticholinergiques et bêta-2-adrénergiques caractéristiques des composants individuels de l'association. Les autres effets indésirables (EI) les plus fréquents liés au médicament (chez au moins 3 % des patients avec Ulunar Breezhaler et également plus souvent qu'avec le placebo) ont été la toux , la rhinopharyngite et les céphalées.

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables observés pendant les essais cliniques et à partir des données recueillies depuis la commercialisation sont présentés par classe de système d'organes MedDRA (Tableau 1). Dans chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, pour chaque effet indésirable, la fréquence de survenue correspondante est présentée selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Effets indésirables

Effets indésirables	Catégorie de fréquence de survenue
Infections et infestations	
Infection respiratoire haute	Très fréquent
Rhinopharyngite	Fréquent
Infection urinaire	Fréquent
Sinusite	Fréquent
Rhinite	Fréquent
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité	Fréquent
Angiœdème[2]	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hyperglycémie et diabète	Fréquent
Affections psychiatriques	
Insomnie	Peu fréquent

Affections du système nerveux	
Vertiges	Fréquent
Céphalée	Fréquent
Paresthésies	Rare
Affections oculaires	
Glaucome[1]	Peu fréquent
Affections cardiaques	
Cardiopathie ischémique	Peu fréquent
Fibrillation auriculaire	Peu fréquent
Tachycardie	Peu fréquent
Palpitations	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux	Fréquent
Douleur oropharyngée incluant irritation de la gorge	Fréquent
Bronchospasme paradoxal	Peu fréquent
Dysphonie[2]	Peu fréquent
Epistaxis	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Dyspepsie	Fréquent
Caries dentaires	Fréquent
Gastro-entérite	Peu fréquent
Sécheresse buccale	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Prurit/éruption cutanée	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Douleur musculo-squelettique	Peu fréquent
Contractions musculaires	Peu fréquent
Myalgie	Peu fréquent
Douleurs des extrémités	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	
Obstruction vésicale et rétention urinaire	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fièvre[1]	Fréquent
Douleur thoracique	Fréquent
Œdème périphérique	Peu fréquent
Sensation de fatigue	Peu fréquent

[1] Effet indésirable rapporté avec l'association Ulunar Breezhaler mais pas avec chacun des composants administrés individuellement.
[2] Cas rapportés à partir des données recueillies depuis la commercialisation, mais la fréquence est calculée à partir des données issues des essais cliniques.

Description spécifique des effets indésirables

La toux est fréquente, mais habituellement d'intensité légère.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Il n'y pas d'informations concernant un surdosage cliniquement significatif avec Ulunar Breezhaler.

Un surdosage pourrait entraîner une exagération des effets spécifiques des bêta-2-agonistes: tachycardie, tremblements, palpitations, céphalées, nausées, vomissements, somnolence, arythmies ventriculaires, acidose métabolique, hypokaliémie et hyperglycémie, ou des effets anticholinergiques tels qu'une augmentation de la pression oculaire (provoquant une douleur, des troubles de la vision ou une rougeur de l'œil), une constipation opiniâtre ou des dysuries. Un traitement symptomatique et une surveillance sont indiqués. Dans les cas graves, les patients doivent être hospitalisés. L'utilisation de bêta-bloquants cardiosélectifs peut être envisagée pour traiter les effets bêta-2-adrénergiques, mais uniquement sous la surveillance d'un médecin et avec une extrême prudence car l'administration de bêta-bloquants peut induire un bronchospasme.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'obstruction des voies aériennes, adrénergiques en association avec des anticholinergiques, Code ATC : R03AL04

Mécanisme d'action

Ulunar Breezhaler
Lorsque l'indacatérol et le glycopyrronium sont administrés en association dans Ulunar Breezhaler, ils exercent un effet additif en raison de leur mode d'action différent ciblant différents récepteurs et différents mécanismes d'action pour induire une relaxation des muscles lisses. Compte tenu des différences de densité en récepteurs bêta-2-adrénergiques et en récepteurs M3 dans les voies aériennes centrales et périphériques, l'efficacité des agonistes bêta-2-adrénergiques en termes de relaxation des muscles, est attendue principalement sur les voies aériennes périphériques alors que les substances anticholinergiques pourraient être plus efficaces sur les voies aériennes centrales. L'association d'un agoniste bêta-2-adrénergique et d'un antagoniste muscarinique devrait donc contribuer à l'obtention d'une bronchodilatation dans les régions aussi bien périphérique que centrale du poumon humain.

Indacatérol
L'indacatérol est un bêta-2-agoniste de longue durée d'action destiné à une administration unique quotidienne. Les effets pharmacologiques des bêta-2-agonistes, incluant l'indacatérol, sont liés au moins en partie à la stimulation de l'adénylcyclase intracellulaire, l'enzyme qui catalyse la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate-3',5' cyclique (AMP cyclique). L'augmentation du taux d'AMP cyclique entraîne une relaxation du muscle lisse bronchique. Des études *in vitro* ont indiqué que l'indacatérol présente une activité agoniste plusieurs fois supérieure sur les récepteurs bêta-2 par rapport aux récepteurs bêta-1 et bêta-3.

Lorsqu'il est inhalé, l'indacatérol exerce localement dans les poumons un effet bronchodilatateur. L'indacatérol est un agoniste partiel des récepteurs bêta-2-adrénergiques humains ayant un niveau d'activité nanomolaire.

Bien que les récepteurs bêta-2-adrénergiques soient les récepteurs adrénergiques prédominants dans le muscle lisse bronchique et que les récepteurs bêta-1-adrénergiques soient prédominants dans le muscle cardiaque, il existe également des récepteurs bêta-2-adrénergiques dans le cœur humain, qui représentent 10 à 50 % de tous les récepteurs adrénergiques. Du fait de leur présence dans le cœur, il existe une possibilité que même des bêta-2-agonistes hautement sélectifs puissent avoir des effets cardiaques.

Glycopyrronium
Le glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques (anticholinergique) de longue durée d'action administré par voie inhalée une fois par jour en traitement bronchodilatateur continu dans la BPCO. La bronchoconstriction est principalement induite par le système nerveux parasympathique au niveau des voies respiratoires et l'activité cholinergique exerce l'effet réversible prédominant entrainant l'obstruction des voies aériennes dans la BPCO. Le glycopyrronium agit en inhibant l'effet bronchoconstricteur de l'acétylcholine dans les cellules des muscles lisses des voies aériennes, ce qui entraîne leur relaxation.

Le bromure de glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques de haute affinité. Des études de liaison par radioligand ont mis en évidence une sélectivité 4 fois plus élevée pour les récepteurs M3 humains que pour les récepteurs M2.

Effets pharmacodynamiques

L'association d'indacatérol et de glycopyrronium dans Ulunar Breezhaler a un délai d'action rapide, dans les 5 minutes suivant l'administration. L'effet reste constant sur l'intervalle de 24 h entre les doses.

L'effet bronchodilatateur moyen évalué d'après des séries de mesures du VEMS sur 24 h était de 320 ml après 26 semaines de traitement. L'effet a été significativement plus important avec Ulunar Breezhaler qu'avec l'indacatérol, le glycopyrronium ou le tiotropium administrés seuls (différence de 110 ml pour chaque comparaison).

Il n'y a été mis en évidence aucun signe évoquant un échappement thérapeutique au cours du temps avec Ulunar Breezhaler comparativement au placebo ou à l'un de ses composants administrés en monothérapie.

Effets sur la fréquence cardiaque
Les effets sur la fréquence cardiaque ont été étudiés chez des volontaires sains après l'administration d'une dose unique égale à 4 fois la dose thérapeutique recommandée d'Ulunar Breezhaler, administrée en 4 paliers de dose séparés d'une heure, et ils ont été comparés aux effets observés avec du placebo, de l'indacatérol, du glycopyrronium et du salmétérol.

L'augmentation de la fréquence cardiaque la plus importante observée par rapport au placebo a été de +5,69 bpm (IC = 90 % [2,71, 8,66]), la diminution la plus importante a été de -2,51 bpm (IC = 90 % [-5,48, 0,47]). Dans l'ensemble, il n'a pas été montré d'effet pharmacodynamique constant d'Ulunar Breezhaler sur la fréquence cardiaque au cours du temps.

La fréquence cardiaque a été étudiée chez des patients présentant une BPCO recevant des doses supra-thérapeutiques. Il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif d'Ulunar Breezhaler sur la fréquence cardiaque moyenne sur 24 h et sur la fréquence cardiaque évaluée après 30 minutes, 4 h et 24 h.

Intervalle QT
Une étude approfondie de l'intervalle QT (TQT) chez des volontaires sains recevant de fortes doses d'indacatérol inhalé (jusqu'à deux fois la dose thérapeutique maximale recommandée) n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur l'intervalle QT. De même, pour le glycopyrronium, aucun allongement de l'intervalle QT n'a été observé dans une étude TQT après l'inhalation d'une dose égale à 8 fois la dose thérapeutique recommandée.

Les effets d'Ulunar Breezhaler sur l'intervalle QTc ont été étudiés chez des volontaires sains après inhalation d'Ulunar Breezhaler avec une dose allant jusqu'à 4 fois la dose thérapeutique recommandée, administrée en 4 paliers de dose séparés d'une heure. La différence la plus importante par rapport au placebo a été de 4,62 ms (IC = 90 % 0,40, 8,85 ms), la diminution la plus importante a été de -2,71 ms (IC = 90 % -6,97, 1,54 ms), indiquant qu'Ulunar Breezhaler n'a pas d'effet significatif sur l'intervalle QT, en relation avec les propriétés de chacun de ses composants.

Chez les patients présentant une BPCO, utilisant des doses suprathérapeutiques d'Ulunar Breezhaler comprises entre 116 microgrammes /86 microgrammes et 464 microgrammes /86 microgrammes, un nombre plus élevé de patients ayant une augmentation du QTcF par rapport à la valeur de l'état initial comprise entre 30 ms et 60 ms (allant de 16,0% à 21,6% par rapport à 1,9% pour le placebo) a été observé, mais aucune augmentation du QTcF >60 ms par rapport à la valeur à l'état initial n'a été observé. Lors de l'administration de la dose la plus élevée de 464 microgrammes /86 microgrammes d'Ulunar Breezhaler il a également été observé un nombre plus élevé de patients avec des valeurs absolues du QTcF >450 ms (12,2% par rapport à 5,7% pour le placebo).

Kaliémie et glycémie
Chez les volontaires sains, après l'administration d'une dose égale à 4 fois la dose thérapeutique recommandée d'Ulunar Breezhaler, l'effet sur la kaliémie a été très faible (différence maximale – 0,14 mmol/l *versus* placebo). L'effet maximal sur la glycémie a été de 0,67 mmol/l.

Efficacité et sécurité cliniques

Le programme de développement clinique de phase III d'Ulunar Breezhaler a comporté six études dans lesquelles plus de 8 000 patients ont été inclus: 1) une étude de 26 semaines contrôlée contre placebo et contre produit actif (indacatérol une fois par jour, glycopyrronium une fois par jour, tiotropium en ouvert une fois par jour) ; 2) une étude de 26 semaines contrôlée contre produit actif (fluticasone/salmétérol deux fois par jour) ; 3) une étude de 64 semaines contrôlée contre produit actif (glycopyrronium une fois par jour, tiotropium en ouvert une fois par jour) ; 4) une étude de 52 semaines contrôlée contre placebo ; et 5) une étude de tolérance à l'exercice de 3 semaines contre placebo et contrôlée contre produit actif (tiopropium une fois par jour) ; et 6) une étude de 52 semaines contrôlée contre produit actif (fluticasone/salmétérol deux fois par jour).

Dans quatre de ces études, les patients inclus avaient un diagnostic clinique de BPCO modérée à sévère. Dans l'étude de 64 semaines, les patients inclus présentaient une BPCO sévère à très sévère avec un antécédent de 1 exacerbation ou plus de BPCO modérée à sévère au cours de l'année précédente. Dans l'étude de 52 semaines contrôlée contre produit actif, les patients inclus présentaient une BPCO modérée à très sévère avec un antécédent de 1 exacerbation ou plus de BPCO modérée à sévère au cours de l'année précédente.

Effets sur la fonction respiratoire
Ulunar Breezhaler a entraîné des améliorations cliniquement significatives de la fonction pulmonaire (mesurée par le volume expiratoire maximum par seconde, VEMS) dans un certain nombre d'études cliniques. Dans les études de phase III, les effets bronchodilatateurs ont été observés dans un délai de 5 minutes après l'administration de la première dose et ils se sont maintenus sur toute la période de 24 heures après la première dose. Il n'y a pas eu d'atténuation de l'effet bronchodilatateur avec le temps.

L'amplitude de l'effet était dépendante de la réversibilité initiale de l'obstruction bronchique (mesurée par l'administration d'un bronchodilatateur antagoniste des récepteurs muscariniques de courte durée d'action). L'effet bronchodilatateur observé était plus faible chez les patients qui avaient à l'état initial une réversibilité <5% que chez ceux qui avaient une réversibilité ≥5%. Après 26 semaines, le VEMS résiduel (critère principal), était augmenté de 80 ml chez les patients (Ulunar Breezhaler n=82 ; placebo n=42) qui avaient le degré de réversibilité le plus faible à l'état initial (<5%) et de 220 ml chez ceux (Ulunar Breezhaler n=392 ; placebo n=190) qui avaient un degré de réversibilité plus élevé à l'état initial (≥5%) dans le groupe de sujets traités par Ulunar Breezhaler en comparaison au placebo (p<0,001).

VEMS résiduel et maximal :
Le VEMS résiduel moyen après administration mesuré à la semaine 26 (critère d'évaluation principal) était augmenté de 200 ml dans le groupe Ulunar Breezhaler par rapport au groupe de patients recevant le placebo ($p < 0,001$) et de façon statistiquement significative comparativement aux groupes recevant

chacun des composants administrés en monothérapie (indacatérol et glycopyrronium) ainsi que comparativement au groupe de patients traités par le tiotropium (voir tableau ci-dessous).

VEMS résiduel post-dose (moyenne des moindres carrés) au jour 1 et à la semaine 26 (critère d'évaluation principal)

Différence entre les traitements	Jour 1	Semaine 26
Ulunar Breezhaler – placebo	190 ml ($p < 0,001$)	200 ml ($p < 0,001$)
Ulunar Breezhaler – indacatérol	80 ml ($p < 0,001$)	70 ml ($p < 0,001$)
Ulunar Breezhaler – glycopyrronium	80 ml ($p < 0,001$)	90 ml ($p < 0,001$)
Ulunar Breezhaler – tiotropium	80 ml ($p < 0,001$)	80 ml ($p < 0,001$)

Le VEMS pré-dose moyen (moyenne des valeurs mesurées -45 et -15 minutes avant la dose du matin du médicament de l'étude) était augmenté de manière statistiquement significative en faveur d'Ulunar Breezhaler à la semaine 26 par rapport à fluticasone/salmétérol (différence des moyennes des moindres carrés de 100 ml, $p < 0,001$), à la semaine 52 par rapport au placebo (différence des moyennes des moindres carrés de 189 ml ; $p < 0,001$) et lors de toutes les visites jusqu'à la semaine 64 par rapport au glycopyrronium (70-80 ml ; $p < 0,001$) et par rapport au tiotropium (différence des moyennes des moindres carrés de 60-80 ml ; $p < 0,001$). Dans l'étude de 52 semaines contrôlée contre produit actif, le VEMS pré-dose moyen était augmenté de manière statistiquement significative en faveur d'Ulunar Breezhaler lors de toutes les visites jusqu'à la semaine 52 par rapport à la fluticasone/salmétérol (différence des moyennes des moindres carrés de 62-68 ml; $p < 0,001$). A la semaine 26, l'augmentation du VEMS maximal était statistiquement significative dans le groupe Ulunar Breezhaler par rapport au placebo au cours des 4 premières heures post-dose (différence des moyennes des moindres carrés de 330 ml,($p < 0,001$).

Valeurs des aires sous la courbe (ASC) du VEMS :
L'ASC_{0-12} du VEMS post-dose à la semaine 26 (critère d'évaluation principal) était augmenté de 140 ml ($p < 0,001$) chez les patients traités par Ulunar Breezhaler comparativement au groupe de patients traités par fluticasone/salmétérol.

Effets sur les symptômes

Dyspnée :
La dyspnée, évaluée par le questionnaire Transitional Dyspnoea Index (TDI), était statistiquement diminuée dans le groupe de patients traités par Ulunar Breezhaler ; l'amélioration du score focal TDI était statistiquement significative à la semaine 26 par rapport au placebo (différence des moyennes des moindres carrés de 1,09 ; $p < 0,001$), au tiotropium (différence des moyennes des moindres carrés de 0,51 ; $p = 0,007$) et à la fluticasone/salmétérol (différence des moyennes des moindres carrés de 0,76 ; $p = 0,003$). Les améliorations par rapport aux groupes indacatérol et glycopyrronium ont été respectivement de 0,26 et 0,21.

Le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration d'au moins 1 point du score focal TDI à la semaine 26 a été de façon statistiquement significative supérieur chez les patients recevant Ulunar Breezhaler par rapport au placebo (respectivement 68,1 % et 57,5 % ; $p = 0,004$). Une proportion plus importante de patients a obtenu une réponse cliniquement significative à la semaine 26 sous Ulunar Breezhaler par rapport au groupe tiotropium (68,1 % Ulunar Breezhaler *versus* 59,2 % tiotropium ; $p = 0,016$) et par rapport à la fluticasone/salmétérol (65,1 % Ulunar Breezhaler *versus* 55,5 % fluticasone/salmétérol ; $p = 0,088$).

Qualité de vie liée à la santé :
Ulunar Breezhaler a également eu un effet statistiquement significatif sur la qualité de vie liée à la santé, mesurée par le questionnaire St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), comme en témoigne la réduction du score total SGRQ à la semaine 26 par rapport au placebo (différence des moyennes des moindres carrés de -3,01 ; $p = 0,002$) et par rapport au tiotropium (différence des moyennes des moindres carrés de -2,13 ; $p = 0,009$), et les réductions par rapport à l'indacatérol et au glycopyrronium étaient respectivement de -1,09 et -1,18. A la semaine 64, la réduction

comparativement au tiotropium était statistiquement significative (différence des moyennes des moindres carrés -2,69; $p < 0,001$). A 52 semaines, la réduction était statistiquement significative par rapport à la fluticasone/salmétérol (différence des moyennes des moindres carrés de -1,3; $p = 0,003$).

Le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration de 4 points ou plus du score SGRQ (amélioration cliniquement pertinente) par rapport au score initial était supérieur à la semaine 26 dans le groupe de patients traités par Ulunar Breezhaler par rapport au groupe placebo (respectivement 63,7 % et 56,6 %, $p = 0,088$) et au groupe tiotropium (63,7 % avec Ulunar Breezhaler *versus* 56,4 % avec tiotropium, $p = 0,047$), à la semaine 64 par rapport aux groupes glycopyrronium et tiotropium (57,3 % avec Ulunar Breezhaler *versus* 51,8 % avec glycopyrronium, $p = 0,055$; *versus* 50,8 % avec tiotropium, $p = 0,051$) ainsi qu'à la semaine 52 par rapport à la fluticasone/salmétérol (49,2% avec Ulunar Breezhaler *versus* 43,7 % avec la fluticasone/salmétérol; odds ratio : 1,30; $p = 0,001$).

Activités quotidiennes
Le pourcentage de jours « capable de mener à bien les activités quotidiennes habituelles » sur 26 semaines était statistiquement supérieur dans le groupe Ulunar Breezhaler par rapport au groupe tiopropium (différence des moyennes des moindres carrés de 8,45 % ; $p < 0,001$). Une amélioration numérique était observée à la semaine 64 dans le groupe Ulunar Breezhaler par rapport au groupe glycopyrronium (différence des moyennes des moindres carrés de 1,95% ; $p = 0,175$) et une amélioration statistique par rapport au groupe tiotropium (différence des moyennes des moindres carrés de 4,96% ; $p = 0,001$).

Exacerbations de la BPCO
Dans une étude de 64 semaines comparant Ulunar Breezhaler (n=729), le glycopyrronium (n=739) et le tiopropium (n=737), le taux annuel d'exacerbations modérées ou sévères de la BPCO était réduit de de 12 % dans le groupe Ulunar Breezhaler par rapport au groupe glycopyrronium ($p = 0,038$) et de 10 % par rapport au groupe tiotropium ($p = 0,096$). Le nombre d'exacerbations modérées ou sévères /patients-années a été de 0,94 pour Ulunar Breezhaler (812 évènements), 1,07 pour le glycopyrronium (900 évènements) et 1,06 pour le tiopropium (898 évènements). Le taux annuel de toutes les exacerbations de BPCO (légères, modérées ou sévères) était également réduit de façon statistiquement significative de 15% dans le groupe Ulunar Breezhaler comparativement au glycopyrronium (p=0,001) et de 14% par rapport au tiopropium (p=0,002). Le nombre d'exacerbations totales de BPCO/patients-années était de 3,34 pour Ulunar Breezhaler (2 893 évènements), 3,92 pour le glycopyrronium (3 294 évènements) et 3,89 pour le tiopropium (3 301 évènements).

Dans l'étude de 52 semaines comparant Ulunar Breezhaler (n=1 675) et la fluticasone/salmétérol (n=1 679), l'objectif principal de l'étude, défini par la non infériorité d'Ulunar Breezhaler concernant le taux de toutes les exacerbations (légères, modérées ou sévères) par rapport à la fluticasone/salmétérol au seuil de -1,15, était atteint. Le nombre d'exacerbations totales de BPCO/patients-années était de 3,59 pour Ulunar Breezhaler (4 531 évènements) et 4,03 pour la fluticasone/salmétérol (4 969 évènements). Le taux annuel de l'ensemble des exacerbations était significativement réduit de 11% comparativement au groupe traité par fluticasone/salmétérol (p=0,003).

En comparaison à la fluticasone/salmétérol, le taux annuel des exacerbations modérées ou sévères était significativement réduit de 17% (p<0,001) et celui des exacerbations sévères (nécessitant une hospitalisation) était réduit de 13% (statistiquement non significatif; p=0,231) dans le groupe traité par Ulunar Breezhaler. Le nombre d'exacerbations modérées ou sévères de BPCO/patients-années était de 0,98 dans le groupe traité par Ulunar Breezhaler (1 265 évènements) et 1,19 dans le groupe traité par fluticasone/salmétérol (1 452 évènements). Dans le groupe traité par Ulunar Breezhaler le délai de survenue de la première exacerbation modérée ou sévère était augmenté avec une réduction de 22% du risque d'exacerbation (p<0,001) ainsi que le délai de survenue de la première exacerbation sévère avec une réduction de 19% du risque d'exacerbation (p=0,046).

L'incidence des pneumonies était de 3,2% dans le groupe Ulunar Breezhaler et de -4,8% dans le groupe fluticasone/salmétérol (p=0,017). Le délai de survenue de la première pneumonie était

augmenté dans le groupe traité par Ulunar Breezhaler comparativement au groupe traité par fluticasone/salmétérol (p=0,013).

Dans une autre étude comparant Ulunar Breezhaler (n=258) à fluticasone/salmétérol (n=264) à 26 semaines, le taux d'exacerbations modérées ou sévères de la BPCO/patients-années a été respectivement de 0,15 *versus* 0,18 (18 évènements *versus* 22 évènements) (p=0,512), et le taux de toutes les exacerbations (légères, modérées ou sévères) de BPCO/patients-années a été respectivement de 0,72 *versus* 0,94 (86 évènements *versus* 113 évènements) (p=0,098).

Recours à un traitement de secours
Sur 26 semaines, le recours à un traitement de secours (salbutamol) était réduit dans le groupe Ulunar Breezhaler de façon statistiquement significative de 0,96 bouffée par jour ($p < 0,001$) par rapport au placebo, de 0,54 bouffée par jour ($p < 0,001$) par rapport au groupe tiotropium et de 0,39 bouffée par jour ($p = 0,019$) par rapport au groupe fluticasone/salmétérol. Sur 64 semaines, cette réduction a été de 0,76 bouffée par jour ($p < 0,001$) par rapport au groupe tiotropium. Sur 52 semaines cette réduction a été de 0,25 bouffée par jour par rapport au groupe fluticasone/salmétérol (p<0,001).

Tolérance à l'effort
L'administration d'Ulunar Breezhaler le matin a réduit l'hyperinflation dynamique et amélioré la durée pendant laquelle l'effort pouvait être maintenu, et ce dès la première dose. Le premier jour de traitement, la capacité inspiratoire pendant l'effort a été améliorée de façon significative (différence des moyennes des moindres carrés de 250 ml ; $p < 0,001$) par rapport au placebo. Après 3 semaines de traitement, l'amélioration de la capacité inspiratoire dans le groupe Ulunar Breezhaler a été plus importante (différence des moyennes des moindres carrés de 320 ml ; $p < 0,001$) et la durée d'endurance à l'effort a augmenté (différence des moyennes des moindres carrés de 59,5 secondes ; $p = 0,006$) par rapport au placebo.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ulunar Breezhaler dans l'indication de la broncho-pneumopathie chronique obstructive dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Ulunar Breezhaler
Après inhalation d'Ulunar Breezhaler, le temps médian jusqu'aux concentrations plasmatiques maximales d'indacatérol et de glycopyrronium est d'environ respectivement 15 minutes et 5 minutes.

Sur la base des données d'étude *in vitro*, la dose d'indacatérol délivrée au poumon devrait être similaire avec Ulunar Breezhaler et avec l'indacatérol en monothérapie. L'exposition à l'indacatérol à l'état d'équilibre après l'inhalation d'Ulunar Breezhaler est soit similaire soit légèrement plus faible que l'exposition systémique après l'inhalation d'indacatérol en monothérapie.

Après inhalation d'Ulunar Breezhaler, la biodisponibilité absolue estimée de l'indacatérol est comprise entre 61 et 85 % de la dose délivrée, et celle du glycopyrronium est d'environ 47 % de la dose délivrée.

L'exposition au glycopyrronium à l'état d'équilibre après l'inhalation d'Ulunar Breezhaler est similaire à l'exposition systémique après l'inhalation du glycopyrronium en monothérapie.

Indacatérol
Les concentrations d'indacatérol à l'état d'équilibre sont atteintes en 12 à 15 jours après administration une fois par jour. Le taux d'accumulation moyen de l'indacatérol, évalué par l'aire sous la courbe des

concentrations plasmatiques mesurées sur un intervalle de 24 heures, pour des administrations en une prise quotidienne de doses allant de 60 microgrammes à 480 microgrammes (dose délivrée), du 1er au 14ème ou 15ème jour était de 2,9 à 3,8.

Glycopyrronium
Chez les patients présentant une BPCO, l'état d'équilibre pharmacocinétique du glycopyrronium est atteint une semaine après le début du traitement. En cas d'administration de la dose recommandée de glycopyrronium une fois par jour, les concentrations plasmatiques maximale et résiduelle moyennes à l'état d'équilibre sont respectivement de 166 picogrammes/ml et 8 picogrammes/ml. L'exposition au glycopyrronium à l'état d'équilibre (ASC mesurée entre deux doses) est environ 1,4 à 1,7 fois plus élevée qu'après la première dose.

Distribution

Indacatérol
Après une perfusion intraveineuse, le volume de distribution de l'indacatérol pendant la phase terminale d'élimination est de 2 557 litres, ce qui indique une distribution importante. La liaison aux protéines sériques et plasmatiques humaines *in vitro* est de 95 % environ.

Glycopyrronium
Après administration intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre du glycopyrronium est de 83 litres et le volume de distribution dans la phase terminale est de 376 litres. Après une inhalation, le volume apparent de distribution dans la phase terminale est presque 20 fois plus important, témoignant d'une élimination beaucoup plus lente après l'inhalation. La liaison du glycopyrronium aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* est de 38 % à 41 % aux concentrations de 1 à 10 nanogrammes/ml.

Biotransformation

Indacatérol
Après administration orale d'indacatérol radiomarqué dans une étude ADME (absorption, distribution, métabolisme, excrétion), le principal composant détecté dans le sérum a été l'indacatérol sous forme inchangée, représentant près d'un tiers de l'exposition totale au médicament sur 24 heures. Le principal métabolite retrouvé dans le sérum a été un dérivé hydroxylé. Les autres métabolites prédominants étaient des O-glycuroconjugés phénoliques d'indacatérol et l'indacatérol hydroxylé. Un diastéréomère du dérivé hydroxylé, un N-glycuroconjugué d'indacatérol et des produits C et N-désalkylés ont été les autres métabolites identifiés.

In vitro l'isoforme UGT1A1 contribue de façon majeure à la clairance métabolique de l'indacatérol. Néanmoins, une étude clinique conduite dans des populations ayant des génotypes UGT1A1 différents a montré que l'exposition systémique à l'indacatérol n'a pas été significativement modifiée par le génotype UGT1A1.

Des métabolites oxydatifs ont été détectés dans les incubations avec les isoenzymes CYP1A1, CYP2D6 et CYP3A4 recombinantes. Il en a été conclu que le CYP3A4 était la principale isoenzyme responsable de l'hydroxylation de l'indacatérol. Les études *in vitro* ont également indiqué que l'indacatérol est un substrat à faible affinité de la pompe d'efflux P-gp.

Glycopyrronium
Les études de métabolisme *in vitro* ont montré des voies métaboliques du bromure de glycopyrronium comparables chez l'animal et l'homme. Une hydroxylation entraînant la formation de différents métabolites mono et bis-hydroxylés et une hydrolyse directe entraînant la formation d'un dérivé acide carboxylique (M9) ont été observées. *In vivo*, le métabolite M9 est formé à partir de la fraction ingérée de la dose de bromure de glycopyrronium administrée. Des glycuroconjugués et/ou des sulfoconjugués du glycopyrronium, représentant environ 3 % de la dose délivrée, ont été détectés dans les urines chez l'homme après des inhalations répétées.

De nombreuses isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) contribuent au métabolisme oxydatif du glycopyrronium. Il est peu probable que l'inhibition ou l'induction du métabolisme du glycopyrronium entraîne une modification significative de l'exposition systémique à la substance active.

Les études d'inhibition *in vitro* ont montré que le bromure de glycopyrronium n'a pas de capacité significative à inhiber les CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5, les transporteurs d'efflux MDR1, MRP2 ou MXR et les transporteurs d'influx OCT1 ou OCT2. Les études d'induction enzymatique *in vitro* n'ont pas montré d'induction cliniquement significative par le bromure de glycopyrronium d'aucune des isoenzymes du cytochrome P450 étudiées ou de l'UGT1A1 et des transporteurs MDR1 et MRP2.

Élimination

Indacatérol
Dans les études cliniques, la quantité d'indacatérol excrété sous forme inchangée dans les urines a été généralement inférieure à 2,5 % de la dose délivrée. La clairance rénale de l'indacatérol a été en moyenne de 0,46 à 1,20 litre/heure. En comparaison avec la clairance sérique de l'indacatérol qui est de 23,3 litres/heure, il est évident que l'élimination rénale joue un rôle mineur (2 à 5 % environ de la clairance systémique) dans l'élimination de l'indacatérol disponible au niveau systémique.

Dans une étude ADME l'indacatérol administré par voie orale a été excrété dans les fèces essentiellement sous forme de substance mère inchangée (54 % de la dose) et dans une moindre mesure, de métabolites hydroxylés (23 % de la dose).

La concentration sérique d'indacatérol diminue de façon multiphasique avec une demi-vie terminale de l'ordre de 45,5 à 126 heures. La demi-vie effective, calculée à partir de l'accumulation d'indacatérol après des administrations répétées, est de 40 à 52 heures, ce qui est cohérent avec le temps jusqu'à l'état d'équilibre observé d'environ 12 à 15 jours.

Glycopyrronium
Après administration intraveineuse de bromure de glycopyrronium marqué au [^{3}H], l'élimination urinaire moyenne de la radioactivité en 48 heures a représenté 85 % de la dose. Une fraction représentant 5 % de la dose a en outre été détectée dans la bile.

L'élimination rénale de la molécule mère représente environ 60 à 70 % de la clairance totale du glycopyrronium disponible au niveau systémique, tandis que les voies d'élimination non rénale représentent environ 30 à 40 %. La clairance biliaire contribue à la clairance non rénale, mais la majorité de l'élimination non rénale semble être due au métabolisme.

Après une inhalation, la clairance rénale moyenne du glycopyrronium est de l'ordre de 17,4 à 24,4 litres/heure. La sécrétion tubulaire active contribue à l'élimination rénale du glycopyrronium. Jusqu'à 23 % de la dose délivrée ont été retrouvés sous forme de molécule mère dans les urines.

Les concentrations plasmatiques de glycopyrronium diminuent de façon multiphasique. La demi-vie d'élimination terminale moyenne est beaucoup plus longue après une administration par voie inhalée (33 à 57 heures) qu'après une administration intraveineuse (6,2 heures) ou orale (2,8 heures). Le profil d'élimination semble indiquer une absorption pulmonaire soutenue et/ou un transfert du glycopyrronium dans la circulation systémique à partir de 24 heures suivant l'inhalation.

Linéarité/non-linéarité

Indacatérol
L'exposition systémique à l'indacatérol augmente de façon proportionnelle avec l'augmentation de la dose administrée (délivrée) entre les doses de 120 microgrammes à 480 microgrammes.

Glycopyrronium
Chez des patients présentant une BPCO, l'exposition systémique et l'élimination urinaire totale de glycopyrronium sont à peu près linéaire à l'état d'équilibre pharmacocinétique sur l'intervalle de doses (délivrées) de 44 à 176 microgrammes.

Populations particulières

Ulunar Breezhaler
Une analyse pharmacocinétique de population à partir des données obtenues chez des patients atteints de BPCO après l'inhalation d'Ulunar Breezhaler n'a indiqué aucun effet significatif de l'âge, du sexe et du poids (maigre) sur l'exposition systémique à l'indacatérol et au glycopyrronium. Le poids maigre (qui est fonction du poids et de la taille) était étudié en tant que covariable. Une corrélation négative entre l'exposition systémique et le poids maigre (ou le poids corporel) a été observée ; toutefois, au vu de l'amplitude de la variation et de la précision prédictive du poids maigre aucun ajustement de la dose n'est recommandé.

Le tabagisme et le VEMS initial n'ont pas eu d'effet apparent sur l'exposition systémique à l'indacatérol et au glycopyrronium après l'inhalation d'Ulunar Breezhaler.

Indacatérol
Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'âge (adultes jusqu'à 88 ans), le sexe, le poids (32-168 kg) ou l'origine ethnique n'avaient pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'indacatérol. L'étude n'a pas indiqué de différence entre les sous-groupes d'origine ethnique différente dans cette population.

Glycopyrronium
Une analyse pharmacocinétique de population à partir des données obtenues chez des patients atteints de BPCO a montré que le poids et l'âge contribuaient à la variabilité interindividuelle de l'exposition systémique. Le glycopyrronium à la dose recommandée peut être utilisé en toute sécurité dans tous les groupes d'âges et de poids.

Le sexe, le tabagisme et le VEMS initial n'ont pas eu d'effet apparent sur l'exposition systémique.

Insuffisance hépatique
Ulunar Breezhaler :
Sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques cliniques de ses composants administrés en monothérapie, Ulunar Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe pas de données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Indacatérol :
Il n'a pas été observé de modifications significatives de la C_{max} ou de l'aire sous la courbe des concentrations (ASC) de l'indacatérol chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ni de différence dans la liaison aux protéines entre les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et les témoins sains. Il n'a pas été mené d'études chez des sujets présentant une insuffisance hépatique sévère.

Glycopyrronium :
Il n'a pas été mené d'études cliniques chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Le glycopyrronium est éliminé essentiellement de la circulation systémique par excrétion rénale. Une diminution du métabolisme hépatique du glycopyrronium ne devrait pas entraîner une augmentation cliniquement significative de l'exposition systémique.

Insuffisance rénale
Ulunar Breezhaler :
Sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques cliniques de ses composants administrés en monothérapie, Ulunar Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints

d'insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère ou en phase terminale nécessitant une dialyse, Ulunar Breezhaler ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel.

Indacatérol :
Etant donné la très faible contribution de la voie urinaire à la clairance corporelle totale, il n'a pas été mené d'étude chez des sujets atteints d'insuffisance rénale.

Glycopyrronium :
L'insuffisance rénale a un effet sur l'exposition systémique au bromure de glycopyrronium. Une augmentation moyenne modérée de l'exposition systémique totale (ASC_{τ}) allant jusqu'à un facteur de 1,4 a été observée chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et jusqu'à un facteur de 2,2 chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale. Le bromure de glycopyrronium peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints de BPCO présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé, DFGe, $\geq$ 30 ml/min/1,73 m^2).

Origine ethnique

Ulunar Breezhaler :
Il n'existe pas de différences majeures dans l'exposition systémique totale (ASC) aux deux composants entre les patients japonais et caucasiens. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques suffisantes concernant les autres groupes d'origine ethnique différente.

Indacatérol :
Aucune différence n'a été identifiée entre les sous-groupes ethniques. L'expérience du traitement est limitée dans la population noire.

Glycopyrronium :
Il n'a pas été observé de différences majeures dans l'exposition systémique totale (ASC) entre des sujets japonais et caucasiens. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques suffisantes concernant les autres groupes ethniques ou races.

5.3 Données de sécurité préclinique

Ulunar Breezhaler

Les études précliniques comprennent des études de pharmacologie de sécurité *in vitro* et *in vivo*, des études de toxicité à doses répétées par inhalation chez le rat et le chien et une étude du développement embryo-fœtal par inhalation chez le rat.

Des augmentations de la fréquence cardiaque ont été observées chez le chien à toutes les doses d'Ulunar Breezhaler et de chacun des composants administrés en monothérapie. L'ampleur et la durée des effets d'Ulunar Breezhaler sur la fréquence cardiaque ont été supérieures à celles observées pour chacun des composants administrés seuls, ce qui est cohérent avec une réponse additive. Un raccourcissement des intervalles sur l'électrocardiogramme et une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique ont également été observés. L'indacatérol administré chez le chien, en monothérapie ou dans le cadre de l'association Ulunar Breezhaler, a été associé à une incidence et une sévérité similaires des lésions myocardiques. Les expositions systémiques (ASC) à la dose sans effet indésirable observé (DSEO) concernant les lésions myocardiques ont été supérieures de 64 et 59 fois à celles observées chez l'homme traité respectivement par chacun des composants.

Aucun effet sur l'embryon ou le fœtus n'a été observé quelle que soit la dose d'Ulunar Breezhaler utilisée au cours d'une étude de développement embryo-fœtal chez le rat. Les expositions systémiques (ASC) à la dose sans effet indésirable observé (DSEO) ont été supérieures de 79 et 126 fois à celle observées chez l'homme traité respectivement par l'indacatérol et le glycopyrronium.

Indacatérol

Chez le chien, les effets sur l'appareil cardiovasculaire imputables aux propriétés bêta-2-agonistes de l'indacatérol ont été une tachycardie, des arythmies et des lésions myocardiques. Une irritation légère de la cavité nasale et du larynx a été observée chez les rongeurs. Tous ces effets sont survenus à des expositions largement supérieures à celles attendues chez l'homme.

Bien que l'indacatérol n'ait pas affecté les fonctions de reproduction générales dans une étude de fertilité chez le rat, une diminution du nombre de femelles rat gravides à la génération F1 a été observée lors d'une étude péri- et post-développement chez le rat à une exposition 14 fois plus élevée que celle observée chez l'homme lors du traitement par l'indacatérol. L'indacatérol et ses métabolites sont rapidement excrétés dans le lait de rats femelles allaitantes. L'indacatérol n'a pas été embryotoxique ou tératogène chez le rat ou le lapin.

Les études de génotoxicité n'ont pas révélé de potentiel mutagène ou clastogène. La carcinogénicité a été évaluée dans une étude de deux ans chez le rat et dans une étude de six mois chez une souris transgénique. Les incidences accrues de léiomyomes ovariens bénins et d'hyperplasie focale du muscle lisse de l'ovaire chez la femelle rat concordent avec les observations similaires rapportées pour d'autres agonistes bêta-2 adrénergiques. Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé chez la souris. Dans les études chez le rat et la souris, les expositions systémiques (ASC) à la dose sans effet indésirable observé (DSEO) ont été supérieures d'au moins 7 et 49 fois respectivement à celles observées chez des sujets traités par l'indacatérol une fois par jour à la dose thérapeutique maximale recommandée.

Glycopyrronium

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets imputables aux propriétés antagonistes des récepteurs muscariniques du bromure de glycopyrronium ont été des augmentations légères à modérées de la fréquence cardiaque chez le chien, une opacification du cristallin chez le rat et des modifications réversibles associées à la diminution des sécrétions glandulaires chez le rat et le chien. Une irritation légère ou des modifications adaptatives de l'appareil respiratoire ont été observées chez le rat. Tous ces effets sont survenus à des expositions largement supérieures à celles attendues chez l'homme.

Après administration par voie inhalée, le glycopyrronium n'a pas été tératogène chez le rat ou le lapin. La fertilité et les développements prénatal et postnatal n'ont pas été affectés chez le rat. Il n'y a pas eu de transfert placentaire significatif du bromure de glycopyrronium ni de ses métabolites chez la souris, la lapine et la chienne gestantes. Le bromure de glycopyrronium (et ses métabolites) ont été excrétés dans le lait de rates allaitantes, la concentration dans le lait ayant été jusqu'à 10 fois supérieure à la concentration sanguine chez la mère.

Les études de génotoxicité n'ont pas révélé de potentiel mutagène ou clastogène du bromure de glycopyrronium. Les études de cancérogenèse par voie orale chez des souris transgéniques et par voie inhalée chez des rats n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérogène à des expositions systémiques (ASC) correspondant chez la souris à environ 53 fois et chez le rat à environ 75 fois la dose maximale recommandée chez l'homme une fois par jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Hypromellose
Chlorure de calcium
Tartrazine (E102)

Encre d'impression noire (coiffe)

Shellac (E904)
Propylène glycol
Hydroxyde d'ammonium
Hydroxyde de potassium
Oxyde de fer noir (E172)

Encre d'impression bleue (corps)

Shellac (E904)
Carmin d'indigo (E132)
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

L'inhalateur inclus dans chaque boîte doit être jeté après que toutes les gélules de cette boîte aient été utilisées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Les gélules doivent toujours être conservées dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et ne doivent être sorties de la plaquette qu'immédiatement avant utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le corps et le bouchon de l'inhalateur sont en acrylonitrile-butadiène-styrène, les boutons pressoirs sont en méthacrylate de méthyle-acrylonitrile-butadiène-styrène. Les aiguilles et ressorts sont en acier inoxydable.

Plaquettes prédécoupées unitaires (PA/Aluminium/PVC – Aluminium). Chaque plaquette contient soit 6 soit 10 gélules.

Boîte unitaire contenant 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 ou 90x1 gélules et 1 inhalateur.

Conditionnement multiple contenant 96 (4 boîtes de 24x1) gélules et 4 inhalateurs.
Conditionnement multiple contenant 150 (15 boîtes de 10x1) gélules et 15 inhalateurs.
Conditionnement multiple contenant 150 (25 boîtes de 6x1) gélules et 25 inhalateurs.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

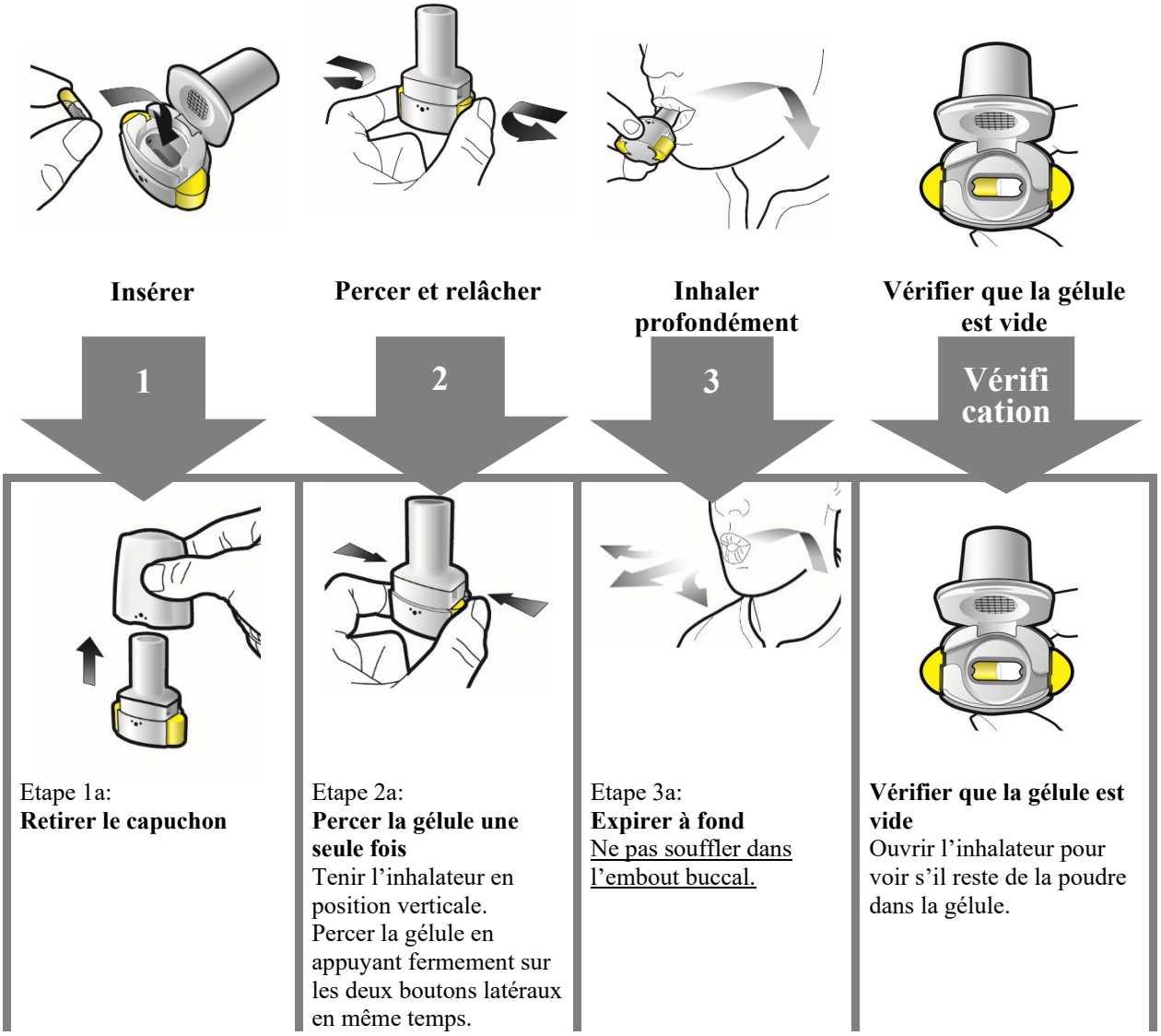
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

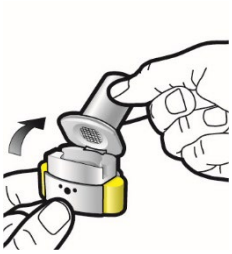
Utiliser l'inhalateur délivré avec chaque nouveau conditionnement. L'inhalateur inclus dans chaque boîte doit être jeté lorsque toutes les gélules de cette boîte ont été utilisées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

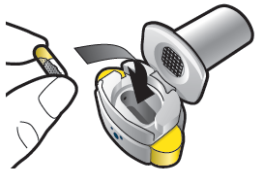
Lire l'ensemble des **instructions de manipulation** avant d'utiliser Ulunar Breezhaler.





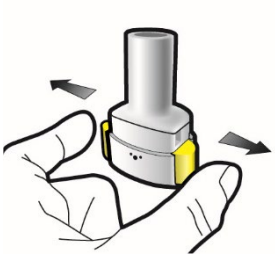
Etape 1b:
Ouvrir l'inhalateur

Etape 1c:
Extraire une gélule
Détacher une alvéole de la plaquette.
Retirer la pellicule de l'alvéole et sortir la gélule.
Ne pas pousser la gélule à travers la feuille d'aluminium.
Ne pas avaler la gélule.

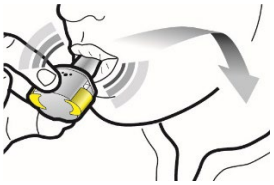


Etape 1d:
Insérer la gélule dans l'emplacement prévu à cet effet.
Ne jamais placer une gélule directement dans l'embout buccal.

Un bruit doit être entendu lorsque la gélule est percée.
Percer la gélule une seule fois.



Etape 2b:
Relâcher les boutons latéraux



Etape 3b:
Inhaler le médicament profondément
Tenir l'inhalateur comme le montre l'illustration.
Placer l'embout buccal dans la bouche et serrer fermement les lèvres sur l'embout.
Ne pas appuyer sur les boutons latéraux.
Inspirez rapidement et aussi profondément que possible.
Pendant l'inhalation, vous entendrez un bourdonnement.
Vous sentirez un goût lors de l'inhalation.

Etape 3c:
Retenir sa respiration
Retenir sa respiration pendant au moins 5 secondes.

S'il reste de la poudre dans la gélule :
- Fermer l'inhalateur.
- Répéter les étapes 3a à 3c.

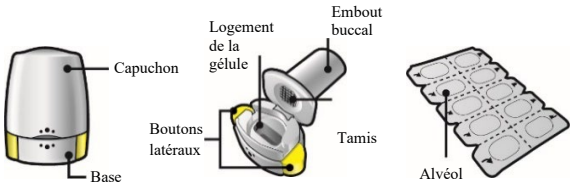
Poudre restante **Vide**

Retirer la gélule vide
Jeter la gélule vide avec vos ordures ménagères.

Fermer l'inhalateur et replacer le capuchon.

Informations importantes
- Les gélules d'Ulunar Breezhaler doivent toujours être conservées dans la plaquette et n'être sorties qu'immédiatement avant utilisation.
- Ne pas pousser la gélule à travers la feuille d'aluminium.
- Ne pas avaler la gélule.
- Ne pas utiliser les

 Etape 1e: **Fermer l'inhalateur**			gélules d'Ulunar Breezhaler avec un autre inhalateur. • Ne pas utiliser l'inhalateur d'Ulunar Breezhaler avec un autre médicament sous forme de gélules. • Ne jamais placer la gélule dans la bouche ou dans l'embout buccal de l'inhalateur. • Ne pas appuyer sur les boutons latéraux plus d'une fois. • Ne pas souffler dans l'embout buccal. • Ne pas appuyer sur les boutons latéraux lors de l'inhalation à travers l'embout buccal. • Ne pas manipuler les gélules avec les mains mouillées. • Ne jamais laver votre inhalateur avec de l'eau.

Votre boîte d'Ulunar Breezhaler contient : • un inhalateur Ulunar Breezhaler • une ou plusieurs plaquettes, contenant chacune soit 6 soit 10 gélules d'Ulunar Breezhaler à utiliser dans l'inhalateur.  **Inhalateur** **Base de l'inhalateur** **Plaquette**	**Questions fréquentes** **Pourquoi l'inhalateur n'a-t-il pas fait de bruit au moment où j'ai inhalé la poudre contenue dans la gélule?** La gélule est peut-être coincée dans son logement. Dans ce cas, décoincez la gélule avec précaution en tapotant la base de l'inhalateur.	**Nettoyage de l'inhalateur** Nettoyer l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal avec un tissu propre, sec et non pelucheux pour éliminer les résidus de poudre. Conserver l'inhalateur au sec. Ne jamais laver votre inhalateur avec de l'eau.

	Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 3a à 3c. **Que dois-je faire s'il reste de la poudre dans la gélule?** Vous n'avez pas pris assez de médicament. Fermez l'inhalateur et répétez les étapes 3a à 3c. **Je tousse après avoir inhalé – cela est-il important?** Cela peut arriver. Dès lors que la gélule est vide, cela signifie que vous avez inhalé une quantité suffisante du médicament. **J'ai senti des morceaux minuscules de la gélule sur ma langue – cela est-il important?** Cela peut arriver. Cela ne présente pas de risque. La possibilité de rupture de la gélule en minuscules morceaux est augmentée si la gélule est percée plus d'une fois.	**Elimination de l'inhalateur après utilisation** Chaque inhalateur doit être jeté lorsque toutes les gélules de cette boîte ont été utilisées. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments et des inhalateurs dont vous n'avez plus besoin.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/917/001-008

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 avril 2014
Date du dernier renouvellement : 15 janvier 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

ANNEXE II

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelone
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EXTERIEURE DE L'EMBALLAGE UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ulunar Breezhaler 85 microgrammes/43 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules
indacatérol/glycopyrronium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 110 microgrammes d'indacatérol et 50 microgrammes de glycopyrronium. La quantité d'indacatérol et de glycopyrronium inhalée est respectivement de 85 microgrammes (équivalant à 110 microgrammes de maléate d'indacatérol) et 43 microgrammes (équivalant à 54 microgrammes de bromure de glycopyrronium).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose et stéarate de magnésium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en gélule

6 x 1 gélules + 1 inhalateur
10 x 1 gélules + 1 inhalateur
12 x 1 gélules + 1 inhalateur
30 x 1 gélules + 1 inhalateur
90 x 1 gélules + 1 inhalateur

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

N'utiliser qu'avec l'inhalateur fourni dans la boîte.
Ne pas avaler les gélules.
Lire la notice avant utilisation.
Voie inhalée.
Traitement de 90 jours [90 x 1 gélules + 1 inhalateur unique]

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
L'inhalateur inclus dans chaque boîte doit être jeté après que toutes les gélules de cette boîte aient été utilisées.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver les gélules dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et ne les sortir qu'immédiatement avant utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ulunar Breezhaler

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EXTERIEURE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ulunar Breezhaler 85 microgrammes/43 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules
indacatérol/glycopyrronium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 110 microgrammes d'indacatérol et 50 microgrammes de glycopyrronium. La quantité d'indacatérol et de glycopyrronium inhalée est respectivement de 85 microgrammes (équivalant à 110 microgrammes de maléate d'indacatérol) et 43 microgrammes (équivalant à 54 microgrammes de bromure de glycopyrronium).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose et stéarate de magnésium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en gélule

Conditionnement multiple : 96 (4 boîtes de 24 x 1) gélules + 4 inhalateurs.
Conditionnement multiple : 150 (15 boîtes de 10 x 1) gélules + 15 inhalateurs.
Conditionnement multiple : 150 (25 boîtes de 6 x 1) gélules + 25 inhalateurs.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

N'utiliser qu'avec l'inhalateur fourni dans la boîte.
Ne pas avaler les gélules.
Lire la notice avant utilisation.
Voie inhalée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

L'inhalateur inclus dans chaque boîte doit être jeté après que toutes les gélules de cette boîte aient été utilisées.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver les gélules dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et ne les sortir qu'immédiatement avant utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/917/005	Conditionnement multiple contenant 4 boîtes (24 gélules + 1 inhalateur).
EU/1/14/917/008	Conditionnement multiple contenant 15 boîtes (10 gélules + 1 inhalateur).
EU/1/14/917/006	Conditionnement multiple contenant 25 boîtes (6 gélules + 1 inhalateur).

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ulunar Breezhaler

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE INTERMEDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ulunar Breezhaler 85 microgrammes/43 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules
indacatérol/glycopyrronium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 110 microgrammes d'indacatérol et 50 microgrammes de glycopyrronium. La quantité d'indacatérol et de glycopyrronium inhalée est respectivement de 85 microgrammes (équivalant à 110 microgrammes de maléate d'indacatérol) et 43 microgrammes (équivalant à 54 microgrammes de bromure de glycopyrronium).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose et stéarate de magnésium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en gélule

24 x 1 gélules + 1 inhalateur. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.
10 x 1 gélules + 1 inhalateur. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.
6 x 1 gélules + 1 inhalateur. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

N'utiliser qu'avec l'inhalateur fourni dans la boîte.
Ne pas avaler les gélules.
Lire la notice avant utilisation.
Voie inhalée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
L'inhalateur inclus dans chaque boîte doit être jeté après que toutes les gélules de cette boîte aient été utilisées.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver les gélules dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et ne les sortir qu'immédiatement avant utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/917/005	Conditionnement multiple contenant 4 boîtes (24 gélules + 1 inhalateur).
EU/1/14/917/008	Conditionnement multiple contenant 15 boîtes (10 gélules + 1 inhalateur).
EU/1/14/917/006	Conditionnement multiple contenant 25 boîtes (6 gélules + 1 inhalateur).

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ulunar Breezhaler

17.	IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18.	IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

COUVERCLE INTERIEUR DE LA BOITE EXTERIEURE DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE ET DE LA BOITE INTERMEDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE

1. AUTRE

1	Insérer
2	Percer et relâcher
3	Inhaler profondément
Vérification	Vérifier que la gélule est vide

Lire la notice avant utilisation.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ulunar Breezhaler 85 mcg/43 mcg, poudre pour inhalation
indacatérol/glycopyrronium

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Voie inhalée exclusivement.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Ulunar Breezhaler 85 microgrammes/43 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules
indacatérol/glycopyrronium

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Ulunar Breezhaler et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ulunar Breezhaler
3. Comment utiliser Ulunar Breezhaler
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ulunar Breezhaler
6. Contenu de l'emballage et autres informations
Mode d'emploi de l'inhalateur Ulunar Breezhaler

1. Qu'est-ce qu'Ulunar Breezhaler et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'Ulunar Breezhaler
Ce médicament contient deux substances actives appelées indacatérol et glycopyrronium, qui appartiennent à un groupe de médicaments appelés bronchodilatateurs.

Dans quels cas Ulunar Breezhaler est-il utilisé
Ce médicament est utilisé pour faciliter la respiration chez les patients adultes ayant des difficultés respiratoires dues à une maladie pulmonaire appelée broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Dans la BPCO, les muscles qui entourent les voies respiratoires (bronches) sont resserrés. Cela rend la respiration difficile. Ce médicament empêche le resserrement de ces muscles dans les poumons, ce qui facilite l'entrée et la sortie de l'air.

Si vous utilisez ce médicament une fois par jour, il aidera à diminuer les effets de la BPCO sur votre vie quotidienne.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ulunar Breezhaler

N'utilisez jamais Ulunar Breezhaler
- si vous êtes allergique à l'indacatérol ou au glycopyrronium ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Ulunar Breezhaler si l'un des cas ci-dessous vous concerne :
- si vous êtes asthmatique - ce médicament ne doit pas être utilisé pour traiter l'asthme.
- si vous avez des problèmes cardiaques.
- si vous souffrez de convulsions ou de crises d'épilepsie..
- si vous avez des troubles de la glande thyroïdienne (thyrotoxicose).

- si vous êtes diabétique.
- si vous utilisez des médicaments pour votre maladie des poumons qui contiennent des substances actives similaires (appartenant à la même classe) à celles contenues dans Ulunar Breezhaler (voir rubrique « Autres médicaments et Ulunar Breezhaler »).
- si vous avez des problèmes de reins.
- si vous avez de graves problèmes de foie.
- si vous avez une affection oculaire appelée glaucome à angle fermé.
- si vous avez des difficultés pour uriner.

Si l'un de ces cas vous concerne (ou en cas de doute), **parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser ce médicament.**

Pendant le traitement par Ulunar Breezhaler
- **Arrêtez d'utiliser ce médicament et demander immédiatement un avis médical** si vous présentez l'un des symptômes suivants :
  - douleur ou gêne oculaire, vision floue passagère, halos ou images colorés associés à une rougeur oculaire – ils peuvent être les signes d'une crise aiguë de glaucome par fermeture de l'angle (glaucome à angle fermé).
  - difficultés pour respirer ou avaler, gonflement de la langue, des lèvres ou du visage, éruption cutanée, démangeaison et urticaire (signes d'une réaction allergique).
  - sensation d'oppression dans la poitrine, toux, respiration sifflante ou essoufflement immédiatement après avoir utilisé ce médicament – ces effets peuvent être les signes d'une affection appelée bronchospasme paradoxal.
- **Prévenez immédiatement votre médecin** si les symptômes de la BPCO tels que l'essoufflement, la respiration sifflante ou la toux ne s'améliorent pas ou s'aggravent.

Ulunar Breezhaler est utilisé en traitement continu de la BPCO. N'utilisez pas ce médicament pour traiter une crise subite d'essoufflement ou de sifflement respiratoire.

Enfants et adolescents
Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié chez ce type de patients.

Autres médicaments et Ulunar Breezhaler
Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.
En particulier, prévenez votre médecin ou pharmacien si vous prenez :
- des médicaments qui peuvent être similaires à Ulunar Breezhaler (contenant des substances actives similaires).
- des médicaments appelés bêta-bloquants qui peuvent être utilisés dans le traitement de l'hypertension ou d'autres problèmes cardiaques (tels que le propranonol) ou d'une affection oculaire appelée glaucome (par exemple timolol).
- des médicaments qui diminuent le taux de potassium dans le sang. Ils incluent :
  - les corticoïdes (par exemple prednisolone),
  - les diurétiques utilisés pour traiter l'hypertension (par exemple l'hydrochlorothiazide),
  - des médicaments utilisés pour traiter les difficultés respiratoires (tels que la théophylline).

Grossesse et allaitement
Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte, et on ne sait pas si les substances actives de ce médicament passent dans le lait maternel. L'indacatérol, un des principes actifs contenu dans Ulunar Breezhaler, peut réduire les contractions utérines au moment de l'accouchement.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas utiliser Ulunar Breezhaler sans l'avis de votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Il est peu probable que ce médicament ait un effet sur votre aptitude à conduire et à utiliser des machines. Néanmoins, ce médicament peut entraîner des étourdissements (voir rubrique 4). Si vous avez des étourdissements suite à la prise de ce médicament, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines.

Ulunar Breezhaler contient du lactose
Ce médicament contient du lactose (23,5 mg par gélule). Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre tout médicament.

3. Comment utiliser Ulunar Breezhaler

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle dose d'Ulunar devez-vous utiliser
La dose habituelle est l'inhalation du contenu d'une gélule chaque jour.
Vous ne devez inhaler ce médicament qu'une fois par jour parce que l'effet du médicament dure 24 heures. Ne dépassez pas la dose indiquée par votre médecin.

Patients âgés (75 ans ou plus)
Si vous êtes âgé(e) de 75 ans ou plus, vous pouvez utiliser ce médicament à la même dose que les autres adultes.

Quand devez-vous inhaler Ulunar Breezhaler
Vous devez utiliser ce médicament à la même heure chaque jour. Cela vous aidera également à vous rappeler quand vous devez prendre votre médicament.
Ulunar Breezhaler peut être inhalé à tout moment, avant ou après un repas.

Comment utiliser Ulunar Breezhaler
- Ulunar Breezhaler doit être administré par voie inhalée.
- Cette boîte contient un inhalateur et des gélules (présentées en plaquettes) qui contiennent le médicament sous forme de poudre pour inhalation. Vous ne devez utiliser les gélules qu'avec l'inhalateur fourni dans cette boîte (inhalateur Ulunar Breezhaler). Les gélules ne doivent être sorties de la plaquette qu'au moment de leur utilisation.
- Enlevez la feuille d'aluminium au dos de la plaquette pour l'ouvrir - ne poussez pas la gélule à travers la feuille d'aluminium.
- Lorsque vous entamez une nouvelle boîte, utilisez le nouvel inhalateur Ulunar Breezhaler contenu dans la boîte.
- Jetez l'inhalateur inclus dans chaque boîte après que toutes les gélules de cette boîte aient été utilisées.
- N'avalez pas les gélules.
- Veuillez lire les instructions situées à la fin de cette notice pour plus d'informations sur la façon d'utiliser l'inhalateur.

Si vous avez utilisé plus d'Ulunar Breezhaler que vous n'auriez dû
Si vous avez inhalé une quantité excessive de ce médicament ou si une autre personne a utilisé accidentellement vos gélules, contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous au service d'urgences le plus proche. Montrez-lui(leur) la boîte d'Ulunar Breezhaler. Des soins médicaux pourraient être nécessaires. Dans le cas d'administration de trop fortes doses d'Ulunar Breezhaler, vous pouvez ressentir une accélération des battements de votre cœur, des maux de tête, une somnolence, des troubles visuels ou des nausées possiblement accompagnées de vomissements. Une constipation ou des difficultés à uriner sont également possibles.

Si vous oubliez d'utiliser Ulunar Breezhaler
Si vous avez oublié d'inhaler une dose à l'heure habituelle, inhalez-la dès que possible le même jour. Inhalez ensuite la dose suivante au moment habituel le jour suivant. N'inhalez pas deux doses le même jour.

Durée du traitement par Ulunar Breezhaler
- Vous devez continuer à utiliser Ulunar Breezhaler aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit.
- La BPCO est une maladie chronique et vous devez utiliser Ulunar Breezhaler **tous les jours** et pas seulement lorsque vous avez des difficultés respiratoires ou d'autres symptômes de la BPCO.

Si vous avez des questions sur la durée de votre traitement par ce médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves :

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)
- difficultés à respirer ou avaler, gonflement de la langue, des lèvres ou du visage, urticaire, éruption cutanée – ces effets peuvent être les signes d'une réaction allergique.
- sensation de fatigue ou de soif excessive, faim excessive sans prendre de poids et envie d'uriner plus fréquente que d'habitude – ces effets peuvent être les signes d'un taux de sucre élevé dans le sang (hyperglycémie).

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)
- douleur « constrictive » dans la poitrine accompagnée d'une augmentation de la sudation – cet effet peut être le signe d'un problème grave au cœur (maladie ischémique cardiaque).
- gonflement principalement de la langue, des lèvres, du visage ou de la gorge (signes évoquant un angiœdème).
- difficultés à respirer accompagnées de sifflements ou de toux.
- douleur ou gêne oculaire, vision floue passagère, halos ou images colorées associés à une rougeur oculaire – ces effets peuvent être les signes d'un glaucome.
- rythme cardiaque irrégulier.

Si vous avez l'un de ces effets indésirables graves, **demander immédiatement un avis médical.**

Les autres effets indésirables peuvent être :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)
- sensation de nez bouché, éternuements, toux, maux de tête avec ou sans fièvre – ces effets peuvent être les signes d'une infection des voies respiratoires supérieures.

Fréquents
- association de mal de gorge et de nez qui coule – ces effets peuvent être les signes d'une rhinopharyngite.
- mictions (action d'uriner) fréquentes et douloureuses – ces effets peuvent être les signes d'une infection urinaire appelée cystite.

- sensation de pression ou douleur dans les joues et le front – ces effets peuvent être les signes d'une sinusite.
- sensation de nez bouché ou nez qui coule.
- étourdissements.
- maux de tête.
- toux.
- mal de gorge.
- inconfort au niveau de l'estomac, indigestion.
- caries dentaires.
- difficultés et douleurs pour uriner – ces effets peuvent être les signes d'une obstruction de la vessie ou d'une rétention urinaire.
- fièvre.
- douleur à la poitrine.

Peu fréquents
- difficultés pour dormir.
- rythme cardiaque rapide.
- palpitations – signes d'un rythme cardiaque anormal.
- modification de la voix (enrouement).
- saignements de nez.
- diarrhées et brûlures à l'estomac.
- bouche sèche.
- démangeaisons ou éruption.
- douleurs au niveau des muscles, ligaments, tendons, articulations et des os.
- spasmes musculaires.
- sensibilité, sensations douloureuses ou douleurs au niveau des muscles.
- douleurs au niveau des bras ou jambes.
- mains, chevilles et pieds gonflés.
- fatigue.

Rare (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)
- picotement ou engourdissement.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ulunar Breezhaler

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver les gélules dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et ne les sortir qu'immédiatement avant utilisation.

L'inhalateur inclus dans chaque boîte doit être jeté après que toutes les gélules de cette boîte aient été utilisées.

N’utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l’emballage est endommagé ou a été ouvert.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l’égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d’éliminer les médicaments que vous n’utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l’environnement.

6. Contenu de l’emballage et autres informations

Ce que contient Ulunar Breezhaler

- Les substances actives sont l’indacatérol (sous forme de maléate) et le bromure de glycopyrronium Chaque gélule contient 143 microgrammes de maléate d’indacatérol équivalant à 110 microgrammes d’indacatérol et 63 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 50 microgrammes de glycopyrronium. La dose délivrée au travers de l’embout buccal de l’inhalateur est équivalente à 85 microgrammes d’indacatérol (équivalant à 110 microgrammes de maléate d’indacatérol) et 43 microgrammes de glycopyrronium (équivalant à 54 microgrammes de bromure de glycopyrronium).
- Les autres composants de la poudre pour inhalation sont : lactose monohydraté et stéarate de magnésium (voir rubrique 2 au paragraphe « Ulunar Breezhaler contient du lactose »).
- Les composants de l’enveloppe de la gélule sont l’hypromellose, le chlorure de calcium, la tartrazine (E102) et l’encre d’impression noire (coiffe) et bleue (corps).
    - Les composants de l’encre d’impression noire (coiffe) sont le shellac (E904), le propylène glycol, l’hydroxyde d’ammonium, l’hydroxyde de potassium et l’oxyde de fer noir (E172).
    - Les composants de l’encre d’impression bleue (corps) sont le shellac (E904), le carmin d’indigo (E132) et le dioxyde de titane (E171).

Comment se présente Ulunar Breezhaler et contenu de l’emballage extérieur

Les gélules d’Ulunar Breezhaler 85 microgrammes/43 microgrammes poudre pour inhalation sont transparentes et jaunes et contiennent une poudre blanche à presque blanche. Elles portent le code produit « IGP110.50 » imprimé en bleu sous deux lignes bleues sur le corps de la gélule et le logo de la société (⏻) imprimé en noir sur la coiffe.

Cette boîte contient un dispositif appelé inhalateur et des gélules présentées en plaquettes. Chaque plaquette contient soit 6 soit 10 gélules.

Les présentations ci-dessous sont disponibles :
Boîte unitaire contenant 6x1, 10x1, 12x1, 30x1 ou 90x1 gélules et 1 inhalateur.

Conditionnement multiple contenant 96 (4 boîtes de 24x1) gélules et 4 inhalateurs.
Conditionnement multiple contenant 150 (15 boîtes de 10x1) gélules et 15 inhalateurs.
Conditionnement multiple contenant 150 (25 boîtes de 6x1) gélules et 25 inhalateurs.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

Fabricant
Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelone
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

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

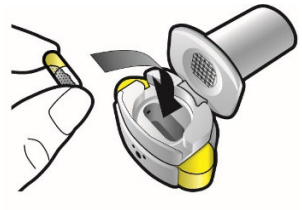
Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

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

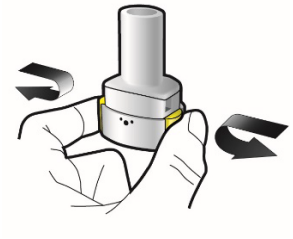
La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

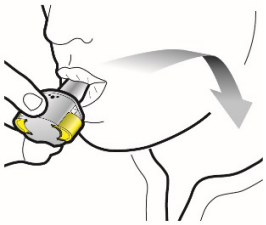
Lire l'ensemble des **instructions de manipulation** avant d'utiliser Ulunar Breezhaler.



Insérer



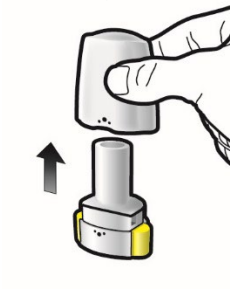
Percer et relâcher



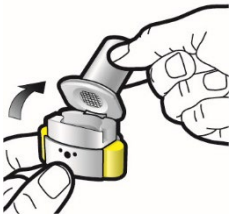
Inhaler profondément

Vérifier que la gélule est vide

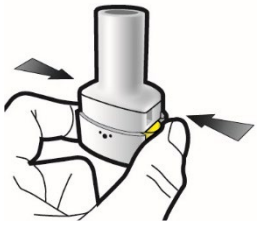
1 | **2** | **3** | **Vérification**



Etape 1a:
Retirer le capuchon



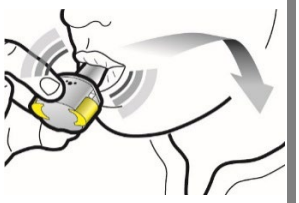
Etape 1b:
Ouvrir l'inhalateur



Etape 2a:
Percer la gélule une seule fois
Tenir l'inhalateur en position verticale.
Percer la gélule en appuyant fermement sur les deux boutons latéraux en même temps.
Un bruit doit être entendu lorsque la gélule est percée.
Percer la gélule une seule fois.

Etape 2b:
Relâcher les boutons latéraux

Etape 3a:
Expirer à fond
Ne pas souffler dans l'embout buccal.



Etape 3b:
Inhaler le médicament profondément
Tenir l'inhalateur comme le montre l'illustration.
Placer l'embout buccal dans la bouche et serrer fermement les lèvres sur l'embout.
Ne pas appuyer sur les boutons latéraux.

Vérifier que la gélule est vide
Ouvrir l'inhalateur pour voir s'il reste de la poudre dans la gélule.

S'il reste de la poudre dans la gélule :
- Fermer l'inhalateur.
- Répéter les étapes 3a à 3c.

Poudre restante

Vide

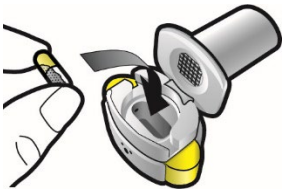
Etape 1c:
Extraire une gélule
Détacher une alvéole de la plaquette.
Retirer la pellicule de l'alvéole et sortir la gélule.
Ne pas pousser la gélule à travers la feuille d'aluminium.
Ne pas avaler la gélule.

Inspirez rapidement et aussi profondément que possible.
Pendant l'inhalation, vous entendrez un bourdonnement.
Vous sentirez un goût lors de l'inhalation.

Etape 3c:
Retenir sa respiration
Retenir votre respiration pendant au moins 5 secondes.

Retirer la gélule vide
Jeter la gélule vide avec vos ordures ménagères.

Fermer l'inhalateur et replacer le capuchon.



Etape 1d:
Insérer la gélule dans l'emplacement prévu à cet effet.
Ne jamais placer une gélule directement dans l'embout buccal.

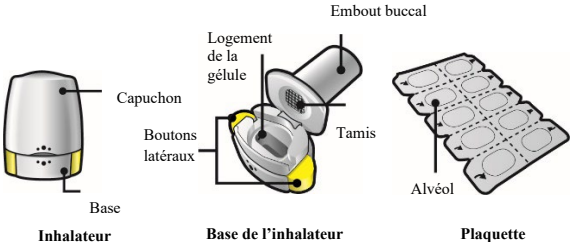
Etape 1e:
Fermer l'inhalateur

Informations importantes

- Les gélules d'Ulunar Breezhaler doivent toujours être conservées dans la plaquette et n'être sorties qu'immédiatement avant utilisation.
- Ne pas pousser la gélule à travers la feuille d'aluminium.
- Ne pas avaler la gélule.
- Ne pas utiliser les gélules d'Ulunar Breezhaler avec un autre inhalateur.
- Ne pas utiliser l'inhalateur d'Ulunar Breezhaler avec un autre médicament sous forme de gélules.
- Ne jamais placer la gélule dans la bouche ou dans l'embout buccal de l'inhalateur.
- Ne pas appuyer sur les boutons latéraux plus d'une fois.
- Ne pas souffler dans l'embout buccal.
- Ne pas appuyer sur les boutons latéraux lors de l'inhalation à travers l'embout buccal.
- Ne pas manipuler les gélules avec les mains mouillées.
- Ne jamais laver votre inhalateur avec de l'eau.

Votre boîte d'Ulunar Breezhaler contient :

- un inhalateur Ulunar Breezhaler
- une ou plusieurs plaquettes, contenant chacune soit 6 soit 10 gélules d'Ulunar Breezhaler à utiliser dans l'inhalateur.



Questions fréquentes

Pourquoi l'inhalateur n'a-t-il pas fait de bruit au moment où j'ai inhalé la poudre contenue dans la gélule?
La gélule est peut-être coincée dans son logement. Dans ce cas, décoincez la gélule avec précaution en tapotant la base de l'inhalateur.

Nettoyage de l'inhalateur
Nettoyer l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal avec un tissu propre, sec et non pelucheux pour éliminer les résidus de poudre. Conserver l'inhalateur au sec. Ne jamais laver votre inhalateur avec de l'eau.

	Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 3a à 3c. **Que dois-je faire s'il reste de la poudre dans la gélule?** Vous n'avez pas pris assez de médicament. Fermez l'inhalateur et répétez les étapes 3a à 3c. **Je tousse après avoir inhalé – cela est-il important?** Cela peut arriver. Dès lors que la gélule est vide, cela signifie que vous avez inhalé une quantité suffisante du médicament. **J'ai senti des morceaux minuscules de la gélule sur ma langue – cela est-il important?** Cela peut arriver. Cela ne présente pas de risque. La possibilité de rupture de la gélule en minuscules morceaux est augmentée si la gélule est percée plus d'une fois.	**Elimination de l'inhalateur après utilisation** Chaque inhalateur doit être jeté lorsque toutes les gélules de cette boîte ont été utilisées. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments et des inhalateurs dont vous n'avez plus besoin.