

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMIDIL COMBO AmiHaler, 85 mikrogramów + 43 mikrogramy, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 143 mikrogramy indakaterolu maleinianu, co odpowiada 110 mikrogramom indakaterolu (*Indacaterolum*) oraz 63 mikrogramy glikopironiowego bromku, co odpowiada 50 mikrogramom glikopironium (*Glycopyrronium*).

Każda dostarczona dawka (która wydostaje się z ustnika inhalatora) zawiera 110 mikrogramów indakaterolu maleinianu, co odpowiada 85 mikrogramom indakaterolu oraz 54 mikrogramy glikopironiowego bromku, co odpowiada 43 mikrogramom glikopironium.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 23,5 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej (proszek do inhalacji)

Kapsułki twarde z zielonym wieczkiem i przezroczystym, bezbarwnym korpusem, wykonane z HPMC (hypromelozy), rozmiar kapsułki nr 3, wypełnienie kapsułki stanowi biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy AMIDIL COMBO AmiHaler jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to inhalacja zawartości jednej kapsułki raz na dobę za pomocą inhalatora AMIDIL COMBO AmiHaler.

Zaleca się, by produkt leczniczy AMIDIL COMBO AmiHaler podawać o tej samej porze każdego dnia. W razie pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć tak szybko, jak to możliwe tego samego dnia. Należy pouczyć pacjentów, by nie przyjmowali więcej niż jednej dawki na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt leczniczy AMIDIL COMBO AmiHaler można stosować w zalecanej dawce u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 75 lat i starszych).

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy AMIDIL COMBO AmiHaler można stosować w zalecanych dawkach u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializ należy go stosować wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy AMIDIL COMBO AmiHaler można stosować w zalecanych dawkach u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma danych dotyczących stosowania produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego AMIDIL COMBO AmiHaler u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) we wskazaniu POChP nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem u dzieci. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania wziewnego. Nie wolno połykać kapsułek.

Kapsułki należy podawać wyłącznie za pomocą inhalatora AMIDIL COMBO AmiHaler (patrz punkt 6.6). Należy stosować inhalator dostarczany z każdym nowym opakowaniem.

Należy poinstruować pacjentów, jak prawidłowo przyjmować ten produkt leczniczy. Pacjentów, u których nie wystąpi poprawa czynności układu oddechowego należy zapytać, czy nie połykają produktu leczniczego zamiast przyjmować go wziewnie.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu AMIDIL COMBO AmiHaler nie należy podawać jednocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi inne leki z grupy długo działających agonistów receptorów beta-adrenergicznych lub długo działających antagonistów receptorów muskarynowych, leków z grup farmakoterapeutycznych, do których należą składniki produktu leczniczego AMIDIL COMBO AmiHaler (patrz punkt 4.5).

Astma

Produktu leczniczego AMIDIL COMBO AmiHaler nie należy stosować w leczeniu astmy ze względu na brak danych w tym wskazaniu.

Długo działający agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych mogą zwiększać ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z astmą, w tym zgonów związanych z astmą, jeśli leki te są stosowane w leczeniu astmy.

Produkt nie jest przeznaczony do stosowania w stanach ostrych

Produkt AMIDIL COMBO AmiHaler nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli.

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano występowanie natychmiastowych reakcji nadwrażliwości po podaniu indakaterolu lub glikopironium, które są substancjami czynnymi produktu leczniczego AMIDIL COMBO AmiHaler. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy sugerujące reakcje alergiczne, w szczególności obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęk języka, warg i twarzy), pokrzywka lub wysypka skórna, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i zastosować alternatywne leczenie.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Stosowanie produktu AMIDIL COMBO AmiHaler może wywołać paradoksalny skurcz oskrzeli, który może zagrażać życiu pacjenta. Jeśli do niego dojdzie, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i zastosować leczenie alternatywne.

Działanie przeciwocholinergiczne związane z glikopironium

Jaskra z wąskim kątem przesączania

Brak danych dotyczących pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy AMIDIL COMBO AmiHaler u tych pacjentów.

Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania oraz o konieczności przerywania leczenia produktem leczniczym AMIDIL COMBO AmiHaler w razie wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Zatrzymanie moczu

Brak danych dotyczących pacjentów z zatrzymaniem moczu, dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy AMIDIL COMBO AmiHaler u tych pacjentów.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek obserwowano umiarkowane zwiększenie całkowitej ogólnoustrojowej ekspozycji (AUC_{last}) na glikopironium stanowiące maksymalnie 1,4-krotność wartości u osób bez choroby nerek, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową niewydolnością nerek ekspozycja ta zwiększyła się maksymalnie 2,2-krotnie. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wyliczony wskaźnik przesączania kłębuszkowego poniżej 30 ml/min/1,73 m² pc.), w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializ, produkt leczniczy AMIDIL COMBO AmiHaler należy stosować tylko w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 5.2). Pacjentów tych należy ściśle monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Należy zachować ostrożność stosując produkt AMIDIL COMBO AmiHaler u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (choroba wieńcowa, ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze).

U niektórych pacjentów agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych mogą powodować klinicznie istotne działanie na układ sercowo-naczyniowy, co wyraża się zwiększeniem częstości pracy serca, ciśnienia krwi i (lub) innymi objawami. W przypadku wystąpienia takiego działania w czasie stosowania tego produktu leczniczego, może być konieczne przerwanie leczenia. Ponadto, zgłaszano,

że agoniści receptorów beta-adrenergicznych mogą powodować zmiany w zapisie EKG, takie jak spłaszczenie załamka T, wydłużenie odstępu QT oraz obniżenie odcinka ST, chociaż znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Z tego względu długo działający agoniści receptora beta₂-adrenergicznego (LABA) lub produkty złożone zawierające LABA, takie jak AMIDIL COMBO AmiHaler, powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze znanym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QT lub u pacjentów leczonych produktami leczniczymi wpływającymi na odstęp QT.

Z udziału w badaniach klinicznych wyłączono pacjentów z niestabilną chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością lewej komory, zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, arytmia (inną niż przewlekłe, stabilne migotanie przedsionków), zespołem wydłużonego odstępu QT w wywiadzie lub pacjentów, u których QT_c (oznaczane metodą Fridericia) był wydłużony (wynosił >450 ms) i dlatego brak doświadczenia dotyczącego stosowania leku w tych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność stosując produkt AMIDIL COMBO AmiHaler w tych grupach pacjentów.

Hipokaliemia

U niektórych pacjentów agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych mogą powodować istotną klinicznie hipokaliemię, co może wpływać niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest zwykle przemijające i nie jest konieczne stosowanie suplementacji. U pacjentów z ciężką postacią POChP, niedotlenienie oraz równocześnie stosowane leki mogą nasilać hipokaliemię, która może zwiększać podatność na wystąpienie zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.5).

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem w zalecanej dawce terapeutycznej (patrz punkt 5.1) nie zaobserwowano istotnej klinicznie hipokaliemii.

Hiperglikemia

Inhalacja dużych dawek agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych może powodować zwiększenie stężenia glukozy w osoczu. Po rozpoczęciu leczenia produktem AMIDIL COMBO AmiHaler u pacjentów z cukrzycą, należy jeszcze uważniej kontrolować stężenie glukozy w osoczu.

W trakcie długoterminowych badań klinicznych, znaczące klinicznie zmiany stężenia glukozy we krwi występowały u większej liczby pacjentów leczonych produktem zawierającym glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem w zalecanej dawce (4,9%) niż w grupie placebo (2,7%). Nie badano produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, dlatego też należy zachować ostrożność i wprowadzić właściwe monitorowanie takich pacjentów.

Zaburzenia ogólne

Należy zachować ostrożność stosując produkt AMIDIL COMBO AmiHaler u pacjentów z drgawkami lub tyreotoksykozą, oraz u pacjentów, którzy są bardzo wrażliwi na działanie agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie doustnych inhalacji indakaterolu i glikopironium w stanie stacjonarnym obu substancji czynnych nie miało wpływu na farmakokinetykę obu substancji czynnych.

Nie przeprowadzono specyficznych badań interakcji z produktem zawierającym glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem. Informacje o możliwych interakcjach są na podstawie danych o potencjalnych interakcjach każdej z dwóch substancji czynnych.

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą osłabiać lub znosić działanie agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych. Dlatego też produktu AMIDIL COMBO AmiHaler nie należy stosować jednocześnie z lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne (w tym w postaci kropli do oczu), chyba że występują ważne powody do ich stosowania. Jeśli to konieczne, preferowane jest stosowanie beta-adrenolityków o działaniu kardioselektywnym, chociaż podczas ich stosowania należy zachować ostrożność.

Leki przeciwcholinergiczne

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego AMIDIL COMBO AmiHaler i innych produktów leczniczych zawierających substancje o działaniu przeciwcholinergicznym nie było badane i dlatego nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Sympatykomimetyki

Jednoczesne podawanie innych sympatykomimetyków (w monoterapii lub jako część terapii skojarzonej) może nasilać działania niepożądane związane ze stosowaniem indakaterolu (patrz punkt 4.4).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania

Leczenie hipokaliemii

Leczenie hipokaliemii stosowane jednocześnie z pochodnymi metyloksantyn, steroidami lub lekami moczopędnymi nie oszczędzającymi potasu może nasilać potencjalne działanie hipokaliemiczne agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych, dlatego należy zachować ostrożność podczas ich stosowania (patrz punkt 4.4).

Należy wziąć pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania

Interakcje metaboliczne

Blokowanie głównych czynników inaktywacji indakaterolu, CYP3A4 oraz glikoproteiny P (P-gp) zwiększa ogólnoustrojową ekspozycję na indakaterol nawet dwukrotnie. Stopień ekspozycji, zwiększający się z powodu interakcji, nie wzbudzał żadnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania, biorąc pod uwagę doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa leczenia indakaterolem w badaniach klinicznych obejmujących okres maksymalnie jednego roku z zastosowaniem dawek maksymalnie dwukrotnie większych niż maksymalna zalecana dawka indakaterolu.

Cymetydyna lub inne inhibitory transportu kationów organicznych

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników cymetydyna, inhibitor transportu kationów organicznych, uważana za mającą udział w wydalaniu glikopironium przez nerki, powodowała zwiększenie całkowitej ekspozycji na glikopironium (AUC) o 22% oraz zmniejszenie klirensu nerkowego o 23%. Na podstawie nasilenia tych zmian nie należy spodziewać się klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania glikopironium z cymetydyną lub innymi inhibitorami transportu kationów organicznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję w przypadku klinicznie istotnej ekspozycji (patrz punkt 5.3).

Indakaterol może hamować czynność porodową z powodu działania rozkurczającego na mięśnie gładkie macicy. Dlatego produkt AMIDIL COMBO AmiHaler można stosować w czasie ciąży jedynie wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy indakaterol, glikopironium oraz ich metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych i toksykologicznych stwierdzono przenikanie indakaterolu, glikopironium i ich metabolitów do mleka karmiących samic szczurów. Stosowanie produktu AMIDIL COMBO AmiHaler u kobiet karmiących piersią należy rozważyć wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści dla kobiety przewyższają możliwe ryzyko dla dziecka (patrz punkt 5.3).

Płodność

Badania wpływu na reprodukcję oraz inne dane uzyskane podczas badań na zwierzętach nie dają podstaw do obaw dotyczących wpływu leku na płodność samców lub samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten produkt leczniczy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Występowanie zawrotów głowy może jednak wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Prezentacja profilu bezpieczeństwa opiera się na doświadczeniu ze stosowaniem glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem oraz poszczególnych substancji czynnych osobno.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Doświadczenie z bezpieczeństwem stosowania glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem obejmuje ekspozycję na zalecaną dawkę terapeutyczną przez okres do 15 miesięcy.

Produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem powodował podobne działania niepożądane jak jego poszczególne składniki, dlatego po zastosowaniu produktu złożonego można spodziewać się, że rodzaj i nasilenie działań niepożądanych będą podobne jak po zastosowaniu każdego z tych składników.

Profil bezpieczeństwa charakteryzuje się występowaniem typowych objawów po zastosowaniu leków przeciwocholinergicznym i beta-adrenergicznym, związanych z działaniem poszczególnych składników produktu złożonego. Do innych najczęstszych działań niepożądanych związanych z tym produktem leczniczym (u co najmniej 3% pacjentów leczonych produktem zawierającym glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem, a także u większej liczby pacjentów w porównaniu z grupą placebo) należał kaszel, zapalenie nosogardzieli oraz ból głowy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (Tabela 1). W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono w zależności od częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane

Działania niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często
Zapalenie nosogardzieli	Często
Zakażenie układu moczowego	Często
Zapalenie zatok	Często
Zapalenie błony śluzowej nosa	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość	Często
Obrzęk naczynioruchowy ²	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hiperglikemia i cukrzyca	Często
Zaburzenia psychiczne	
Bezsenność	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Często
Ból głowy	Często
Parestezje	Rzadko
Zaburzenia oka	
Jaskra ¹	Niezbyt często
Zaburzenia serca	
Choroba niedokrwienna serca	Niezbyt często
Migotanie przedsionków	Niezbyt często
Tachykardia	Niezbyt często
Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Kaszel	Często
Ból w obrębie jamy ustnej i gardła, w tym podrażnienie gardła	Często
Paradoksalny skurcz oskrzeli	Niezbyt często
Dysfonia ²	Niezbyt często
Krwawienie z nosa	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niestrawność	Często
Próchnica zębów	Często
Zapalenie żołądka i jelit	Niezbyt często
Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Świąd, wysypka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bóle mięśniowo-szkieletowe	Niezbyt często
Skurcze mięśni	Niezbyt często
Bóle mięśni	Niezbyt często
Ból kończyny	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niedrożność pęcherza i zatrzymanie moczu	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Gorączka ¹	Często
Ból w klatce piersiowej	Często
Obrzęk obwodowy	Niezbyt często
Uczucie zmęczenia	Niezbyt często

¹ Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem, ale nie zgłaszane dla poszczególnych składników.

² Zgłoszenia otrzymane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu; częstość oszacowana jednak na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Kaszel był częstym objawem, jednak jego nasilenie było zazwyczaj łagodne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma informacji dotyczących klinicznie istotnego przedawkowania glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem.

Przedawkowanie może prowadzić do nasilenia działań typowych dla agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych, tzn. tachykardii, drżenia, kołatania serca, bólu głowy, nudności, wymiotów, senności, arytmii komorowych, kwasicy metabolicznej, hipokaliemii i hiperglikemii lub może powodować wystąpienie działań przeciwcholinergiczych, takich jak zwiększone ciśnienie śródgałkowe (powodujące ból, zaburzenia widzenia lub zaczerwienienie oczu), zaparcie lub trudności w oddawaniu moczu. Zaleca się leczenie podtrzymujące i objawowe. W ciężkich przypadkach pacjenta należy hospitalizować. W celu leczenia działań beta₂-adrenergicznych można rozważyć stosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, ale wyłącznie pod nadzorem lekarza i z zachowaniem dużej ostrożności, ponieważ stosowanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z kortykosteroidami, kod ATC: R03AL04

Mechanizm działania

AMIDIL COMBO AmiHaler

Gdy indakaterol i glikopironium są podawane jednocześnie jako składniki produktu leczniczego AMIDIL COMBO AmiHaler, skuteczność obu związków sumuje się ze względu na różne sposoby ich działania ukierunkowanego na różne receptory i mechanizmy prowadzące do relaksacji mięśni gładkich. Ze względu na różną gęstość rozmieszczenia receptorów beta₂-adrenergicznych i receptorów M₃ w centralnych i obwodowych drogach oddechowych, agoniści receptorów beta₂ powinni być bardziej skuteczni w relaksacji obwodowych dróg oddechowych, natomiast związek o działaniu przeciwcholinergicznym może skuteczniej oddziaływać na centralne drogi oddechowe. Dlatego, aby uzyskać działanie rozszerzające oskrzela zarówno w obwodowych, jak i centralnych drogach oddechowych płuc człowieka, korzystne może być połączenie agonisty receptorów beta₂-adrenergicznych z antagonistą receptorów muskarynowych.

Indakaterol

Indakaterol jest długo działającym agonistą receptorów beta₂-adrenergicznych przeznaczonym do podawania raz na dobę. Farmakologiczne działanie długo działających agonistów receptorów beta₂-adrenergicznych, w tym indakaterolu, przynajmniej częściowo wynikają z pobudzenia wewnątrzkomórkowej cykazy adenylowej, enzymu, który katalizuje przekształcanie adenozynt trifosforanu (ATP) do cyklicznego 3',5'-adenozynt monofosforanu (cyklicznego AMP). Zwiększone stężenie cyklicznego AMP powoduje zwiotczenie mięśni gładkich w ścianie oskrzeli. Badania *in vitro* wykazały, że indakaterol wykazuje wielokrotnie większą aktywność w pobudzaniu receptorów beta₂, w porównaniu do receptorów beta₁ oraz beta₃.

Po inhalacji, indakaterol wykazuje miejscowe działanie rozszerzające oskrzela w płucach. Indakaterol jest częściowym agonistą ludzkiego receptora beta₂-adrenergicznego, o nanomolarnym potencjale.

Chociaż receptory beta₂-adrenergiczne są dominującymi receptorami adrenergicznymi w mięśniach gładkich oskrzeli, a receptory beta₁-adrenergiczne są dominującymi receptorami adrenergicznymi w ludzkim sercu, to receptory beta₂-adrenergiczne występują także w ludzkim sercu, gdzie stanowią 10 do 50% wszystkich receptorów adrenergicznych. Ich obecność w sercu zwiększa prawdopodobieństwo, że nawet wysoce selektywni agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych mogą wpływać na serce.

Glikopironium

Glikopironium jest długo działającym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwocholinergicznym), przeznaczonym do stosowania raz na dobę w leczeniu podtrzymującym polegającym na rozszerzeniu oskrzeli u pacjentów z POChP. Głównym szlakiem przewodzenia bodźców wywołujących zwężenie oskrzeli są nerwy przywspółczulne, a nadmierne napięcie mięśni oskrzeli wywołane działaniem układu cholinergicznego jest głównym odwracalnym elementem obturacji dróg oddechowych w POChP. Glikopironium działa poprzez blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholino na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, powodując rozszerzenie dróg oddechowych.

Glikopironiowy bromek jest antagonistą receptorów muskarynowych wykazującym do nich duże powinowactwo. W badaniach wiązania radioligandów wykazano ponad 4-krotnie większą selektywność w stosunku do receptorów M₃ niż do receptorów M₂ u ludzi.

Działanie farmakodynamiczne

Skojarzenie indakaterolu i glikopironium w jednym produkcie wykazywało szybki początek działania w ciągu 5 minut po podaniu dawki. Działanie to utrzymuje się na stałym poziomie przez cały 24-godzinny okres dawkowania.

Średnie działanie rozszerzające oskrzela oceniane na podstawie pomiarów FEV₁ wykonywanych seryjnie w ciągu 24 godzin wyniosło 320 ml po 26 tygodniach leczenia. Działanie to było znamienne większe po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem w porównaniu z indakaterolem, glikopironium lub tiotropium podawanych w monoterapii (różnica 110 ml dla każdej porównywanej pary).

Nie stwierdzono dowodów na utratę wrażliwości na produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem w miarę upływu czasu, w porównaniu z placebo i monoterapią poszczególnymi składnikami leku.

Wpływ na częstość akcji serca

Wpływ leku na częstość akcji serca zdrowych ochotników badano po podaniu pojedynczej dawki stanowiącej 4-krotność zalecanej dawki terapeutycznej produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem, którą podawano w czterech dawkach podzielonych w odstępach co godzinę, a następnie porównywano z działaniem placebo, indakaterolu, glikopironium i salmeterolu.

Największe zwiększenie częstości akcji serca w odpowiadających sobie punktach czasowych w porównaniu z placebo wyniosło +5,69 uderzeń na minutę (90% CI [2,71; 8,66]), a największe zmniejszenie wyniosło -2,51 uderzeń na minutę (90% CI [-5,48; 0,47]). Ogólny wpływ leku na częstość akcji serca w miarę upływu czasu nie wskazywał na jednoznaczne działanie farmakodynamiczne glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem.

Częstość akcji serca badano u pacjentów z POChP po podaniu supratherapeutycznych dawek leku. Nie stwierdzono istotnego wpływu produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem na średnią częstość akcji serca w ciągu 24 godzin oraz na częstość akcji serca ocenianą po 30 minutach, 4 godzinach i 24 godzinach.

Odstęp QT

Dokładne badanie wpływu na odstęp QT (TQT) przeprowadzone u zdrowych ochotników, którym podawano duże wziewne dawki indakaterolu (do 2 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi) nie wykazało występowania klinicznie istotnego wpływu na odstęp QT. Podobnie w przypadku glikopironium nie odnotowano wydłużenia odstępu QT w badaniu TQT po wziewnym podaniu dawki stanowiącej 8-krotność zalecanej dawki terapeutycznej.

Wpływ produktu leczniczego zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem na odstęp QTc był badany u zdrowych ochotników po podaniu wziewnym produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem w dawce do 4 razy większej od zalecanej dawki terapeutycznej, podawanej w czterech dawkach podzielonych w odstępach co godzinę. Największa różnica względem placebo w odpowiadających sobie punktach czasowych wyniosła 4,62 ms (90% CI 0,40; 8,85 ms), a największe zmniejszenie tych wartości w odpowiadających sobie punktach czasowych wyniosło -2,71 ms (90% CI -6,97; 1,54 ms), co wskazuje na brak istotnego wpływu produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem na odstęp QT, co było zgodne z oczekiwaniami biorąc pod uwagę właściwości składników produktu.

U pacjentów z POChP po zastosowaniu dawek większych od dawek terapeutycznych i wynoszących od 116 mikrogramów/86 mikrogramów do 464 mikrogramów/86 mikrogramów produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem u większego odsetka pacjentów stwierdzono zwiększone QTcF w porównaniu do wartości początkowej, wynoszące od 30 ms do 60 ms (w zakresie od 16,0% do 21,6% w porównaniu z 1,9% dla placebo), nie stwierdzono jednak zwiększenia QTcF >60 ms od wartości początkowej. Największa dawka produktu leczniczego zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem wynosząca 464 mikrogramy/86 mikrogramów również powodowała większy odsetek wartości bezwzględnych QTcF >450 ms (12,2% w porównaniu z 5,7% w grupie placebo).

Stężenie potasu w surowicy i stężenie glukozy we krwi

U zdrowych ochotników po podaniu dawki 4-krotnie większej od zalecanej dawki terapeutycznej produktu leczniczego zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem, wpływ na stężenie potasu w surowicy był bardzo mały (maksymalna różnica -0,14 mmol/l w porównaniu z placebo). Maksymalny wpływ na stężenie glukozy we krwi wyniósł 0,67 mmol/l.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Program badań klinicznych III fazy z produktem zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem obejmował sześć badań, do których włączono ponad 8000 pacjentów: 1) 26-tygodniowe badanie z zastosowaniem placebo i aktywnej kontroli (indakaterol raz na dobę, glikopironium raz na dobę, otwarte leczenie tiotropium podawanym raz na dobę); 2) 26-tygodniowe badanie z aktywną kontrolą (flutykazon z salmeterolem dwa razy na dobę); 3) 64-tygodniowe badanie z aktywną kontrolą (glikopironium raz na dobę, otwarte leczenie tiotropium podawanym raz na dobę); 4) 52-tygodniowe badanie z zastosowaniem placebo; 5) 3-tygodniowe badanie z zastosowaniem placebo i aktywnej kontroli (tiotropium raz na dobę) oceniające tolerancję wysiłku oraz 6) 52-tygodniowe badanie z aktywną kontrolą (flutykazon z salmeterolem dwa razy na dobę).

Do czterech z tych badań włączono pacjentów z klinicznym rozpoznaniem POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Do badania trwającego 64 tygodnie włączono pacjentów z ciężką lub

bardzo ciężką postacią POChP i ≥ 1 umiarkowanym lub ciężkim zaostrzeniem POChP w wywiadzie w poprzednim roku. Do 52-tygodniowego badania z aktywną kontrolą włączano pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego oraz ≥ 1 umiarkowanym lub ciężkim zaostrzeniem POChP w wywiadzie w poprzednim roku.

Wpływ na czynność płuc

W wielu badaniach klinicznych produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem powodował klinicznie znaczącą poprawę czynności płuc (mierzoną za pomocą natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej, FEV₁). W badaniach III fazy działanie rozszerzające oskrzela obserwowano w ciągu 5 minut po podaniu pierwszej dawki leku i utrzymywało się ono przez cały 24-godzinny odstęp między dawkami, począwszy od pierwszej dawki leku. Działanie rozszerzające oskrzela nie zmniejszało się w miarę upływu czasu.

Siła działania zależała od stopnia odwracalności obturacji dróg oddechowych przed rozpoczęciem leczenia (oceniana po podaniu leków rozszerzających oskrzela: krótko działającego antagonisty receptorów muskarynowych oraz krótko działającego beta₂-agonisty): u pacjentów z najmniejszym stopniem odwracalności (<5%) na początku badania występowało zazwyczaj mniejsze działanie rozszerzające oskrzela niż u pacjentów z większym stopniem odwracalności ($\geq 5\%$) w stosunku do wartości początkowej. Po 26 tygodniach (pierwszorządowy punkt końcowy), produkt leczniczy zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem zwiększał najmniejsze wartości FEV₁ o 80 ml u pacjentów (produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem n=82; placebo n=42) z najmniejszym stopniem odwracalności (<5%) (p=0,053) oraz o 220 ml u pacjentów (produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem n=392, placebo n=190) z większym stopniem odwracalności ($\geq 5\%$) w stosunku do wartości początkowej w porównaniu z placebo (p<0,001).

Wartości FEV₁ mierzone w momencie najsłabszego działania leku (ang. trough) i maksymalne wartości FEV₁:

Produkt leczniczy zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem powodował zwiększenie wartości FEV₁ mierzonych w momencie najsłabszego działania leku o 200 ml w porównaniu z placebo w pierwszorzędnym punkcie końcowym po 26 tygodniach (p<0,001) i wykazywał statystycznie istotne zwiększenie tych wartości w porównaniu z każdą grupą monoterapii (indakaterol i glikopironium), jak również w porównaniu z grupą otrzymującą tiotropium, co przedstawiono w poniższej tabeli.

Wartości FEV₁ mierzone w momencie najsłabszego działania leku (średnia najmniejszych kwadratów) w dniu 1 i w tygodniu 26 (pierwszorządowy punkt końcowy)

Różnice pomiędzy grupami	Dzień 1	Tydzień 26
produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem – placebo	190 ml (p<0,001)	200 ml (p<0,001)
produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem – indakaterol	80 ml (p<0,001)	70 ml (p<0,001)
produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem – glikopironium	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem – tiotropium	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

Średnia wartość FEV₁ przed podaniem dawki leku (średnia wartości otrzymanych na -45 i -15 minut przed przyjęciem porannej dawki leku badanego) była statystycznie znamienna na korzyść produktu leczniczego zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem w tygodniu 26. w porównaniu z flutykazonem/salmeterolem (różnica w średniej najmniejszych kwadratów [LS] pomiędzy grupami leczenia 100 ml; p<0,001), w tygodniu 52. w porównaniu z placebo (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 189 ml; p<0,001) oraz na wszystkich wizytach do tygodnia 64. włącznie w porównaniu z glikopironium (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 70-80 ml, p<0,001) i tiotropium (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 60-80 ml, p<0,001). W 52-tygodniowym badaniu z aktywną kontrolą średnia wartość FEV₁ przed podaniem dawki była statystycznie znamienna na korzyść produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu

z indakaterolem na wszystkich wizytach do tygodnia 52. w porównaniu z flutykazonem/salmeterolem (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 62-86 ml, $p<0,001$). W tygodniu 26. produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem spowodował statystycznie znaczącą poprawę maksymalnych wartości FEV₁ w porównaniu z placebo w ciągu pierwszych 4 godzin po podaniu dawki (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 330 ml) ($p<0,001$).

AUC dla FEV₁:

Produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem powodował zwiększenie pola AUC₀₋₁₂ dla FEV₁ po podaniu dawki (pierwszorzędowy punkt końcowy) o 140 ml w tygodniu 26. ($p<0,001$) w porównaniu z flutykazonem/salmeterolem.

Wpływ na nasilenie objawów

Duszność:

Produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem powodował statystycznie znaczne złagodzenie duszności, oceniane za pomocą wskaźnika TDI (ang. *Transitional Dyspnoea Index*); lek powodował statystycznie znaczącą poprawę całkowitego wyniku TDI w tygodniu 26. w porównaniu z placebo (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 1,09; $p<0,001$), tiotropium (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 0,51; $p=0,007$) i flutykazonem/salmeterolem (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 0,76; $p=0,003$). Poprawa względem indakaterolu i glikopironium wyniosła odpowiednio 0,26 i 0,21.

U statystycznie znacznie większego odsetka pacjentów otrzymujących produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem wystąpiła poprawa o co najmniej 1 punkt w całkowitym wyniku TDI w tygodniu 26. w porównaniu z placebo (odpowiednio 68,1% i 57,5%; $p=0,004$). U większego odsetka pacjentów otrzymujących produkt leczniczy zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem wystąpiła klinicznie znacząca odpowiedź w tygodniu 26. w porównaniu z pacjentami otrzymującymi tiotropium (68,1% produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem w porównaniu z 59,2% tiotropium; $p=0,016$) i flutykazon/salmeterol (65,1% produkt leczniczy zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem w porównaniu z 55,5% flutykazon/salmeterol; $p=0,088$).

Jakość życia związana ze stanem zdrowia:

Produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem wykazywał także statystycznie znaczny wpływ na jakość życia związaną ze stanem zdrowia, ocenianą za pomocą kwestionariusza Szpitala Św. Jerzego (SGRQ; ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*), o czym świadczy zmniejszenie całkowitego wyniku SGRQ po 26 tygodniach w porównaniu z placebo (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia -3,01; $p=0,002$) i tiotropium (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia -2,13; $p=0,009$), a w porównaniu z indakaterolem i glikopironium zmniejszenie całkowitego wyniku SGRQ wyniosło odpowiednio -1,09 i 1,18. Po 64 tygodniach zmniejszenie całkowitego wyniku SGRQ w porównaniu z tiotropium było statystycznie istotne (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia -2,69; $p<0,001$). Po 52 tygodniach zmniejszenie całkowitego wyniku SGRQ w porównaniu z flutykazonem/salmeterolem było statystycznie znaczne (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia -1,3, $p=0,003$).

U większego odsetka pacjentów otrzymujących produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem wystąpiła klinicznie istotna poprawa wyniku SGRQ (definiowana jako zmniejszenie o co najmniej 4 jednostki względem wartości początkowej) w tygodniu 26. w porównaniu z placebo (odpowiednio 63,7% i 56,6%; $p=0,088$) i tiotropium (63,7% produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem w porównaniu z 56,4% tiotropium; $p=0,047$), w tygodniu 64. w porównaniu z glikopironium i tiotropium (57,3% produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem w porównaniu z 51,8% glikopironium, $p=0,055$; w porównaniu z 50,8% tiotropium, $p=0,051$) oraz w tygodniu 52. w porównaniu z flutykazonem/salmeterolem (49,2% produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem w porównaniu z 43,7% flutykazon/salmeterol, iloraz szans: 1,30, $p<0,001$).

Codziennie czynności

Produkt leczniczy zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem powodował statystycznie większą niż tiotropium poprawę w odniesieniu do odsetka dni, w których pacjent był zdolny wykonywać zwykle codzienne czynności, w okresie 26 tygodni (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 8,45%; $p < 0,001$). Po 64 tygodniach, produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem powodował liczbową poprawę względem glikopironium (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 1,95%; $p = 0,175$) i statystyczną poprawę względem tiotropium (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 4,96%; $p = 0,001$).

Zaostrzenia POChP

W 64-tygodniowym badaniu, w którym porównywano zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem ($n = 729$), glikopironium ($n = 739$) oraz tiotropium ($n = 737$), produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem zmniejszał częstość występowania w ciągu roku umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP o 12% w porównaniu z glikopironium ($p = 0,038$) oraz o 10% w porównaniu z tiotropium ($p = 0,096$). Liczba umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń POChP na pacjentolata wyniosła 0,94 dla produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem (812 zdarzeń) i 1,07 dla glikopironium (900 zdarzeń) i 1,06 dla tiotropium (898 zdarzeń). Produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem zmniejszał również znacząco statystycznie częstość występowania wszystkich zaostrzeń POChP (łagodnych, umiarkowanych i ciężkich) w ciągu roku o 15% w porównaniu z glikopironium ($p = 0,001$) i 14% w porównaniu z tiotropium ($p = 0,002$). Liczba wszystkich zaostrzeń POChP na pacjentolata wyniosła 3,34 dla produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem (2 893 zdarzeń), 3,92 dla glikopironium (3 294 zdarzeń) oraz 3,89 dla tiotropium (3 301 zdarzeń).

W 52-tygodniowym badaniu porównującym produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem ($n = 1\ 675$) i flutykazon/salmeterol ($n = 1\ 679$) produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem osiągnął główny cel badania polegający na co najmniej równoważności w odniesieniu do częstości występowania wszystkich zaostrzeń POChP (łagodnych, umiarkowanych lub ciężkich) w porównaniu z flutykazonem/salmeterolem. Liczba wszystkich zaostrzeń POChP/pacjentolata wyniosła 3,59 w grupie stosującej produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem (4 531 zdarzeń) i 4,03 w grupie flutykazonu/salmeterolu (4 969 zdarzeń). Produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem dalej wykazywał przewagę w odniesieniu do zmniejszenia rocznego wskaźnika wszystkich zaostrzeń o 11% w porównaniu z flutykazonem/salmeterolem ($p = 0,003$).

W porównaniu z flutykazonem/salmeterolem produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem zmniejszał roczny wskaźnik zarówno zaostrzeń umiarkowanych lub ciężkich o 17% ($p < 0,001$), jak i ciężkich (wymagających hospitalizacji) o 13% (brak znamienności statystycznej, $p = 0,231$). Liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP/pacjentolata wyniosła 0,98 w grupie otrzymującej produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem (1 265 zdarzeń) i 1,19 w grupie otrzymującej flutykazon/salmeterol (1 452 zdarzeń). Produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem wydłużał czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia przy 22% zmniejszeniu ryzyka zaostrzenia ($p < 0,001$) oraz wydłużał czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia przy 19% zmniejszeniu ryzyka zaostrzenia ($p = 0,046$).

Częstość występowania zapalenia płuc wyniosła 3,2% w grupie stosującej produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem w porównaniu z 4,8% w grupie stosującej flutykazon/salmeterol ($p = 0,017$). Czas do wystąpienia pierwszego zapalenia płuc był wydłużony po zastosowaniu produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem w porównaniu z flutykazonem/salmeterolem ($p = 0,013$).

W innym badaniu, w którym porównywano produkt leczniczy zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem ($n = 258$) z flutykazonem w skojarzeniu z salmeterolem ($n = 264$) przez 26 tygodni, liczba umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP na pacjentolata wyniosła 0,15 w porównaniu do 0,18 (odpowiednio 18 zdarzeń w stosunku do 22 zdarzeń), ($p = 0,512$), a liczba wszystkich zaostrzeń POChP (łagodnych, umiarkowanych i ciężkich) na pacjentolata wyniosła 0,72 w porównaniu z 0,94 (odpowiednio 86 zdarzeń w stosunku do 113 zdarzeń), ($p = 0,098$).

Stosowanie leków doraźnych

W okresie 26 tygodni produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem spowodował statystycznie zmniejszenie stosowania leku doraźnego (salbutamolu) o 0,96 wziewów na dobę ($p<0,001$) w porównaniu z placebo, o 0,54 wziewów na dobę ($p<0,001$) w porównaniu z tiotropium oraz o 0,39 wziewów na dobę ($p=0,019$) w porównaniu z flutykazonem/salmeterolem. W okresie 64 tygodni zmniejszenie stosowania leku doraźnego wyniosło 0,76 wziewów na dobę ($p<0,001$) w porównaniu z tiotropium. W okresie 52 tygodni produkt zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem spowodował zmniejszenie zużycia leków doraźnych o 0,25 wziewów na dobę w porównaniu z flutykazonem/salmeterolem ($p<0,001$).

Tolerancja wysiłku

Produkt leczniczy zawierający glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem podawany rano zmniejszał dynamiczną hiperinflację płuc i wydłużał czas tolerancji wysiłku od podania pierwszej dawki i później. W pierwszym dniu leczenia pojemność wdechowa podczas wysiłku uległa znaczącej poprawie (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia: 250 ml; $p<0,001$) w porównaniu z placebo. Po trzech tygodniach leczenia poprawa pojemności wdechowej pod wpływem stosowania produktu leczniczego zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem była większa (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 320 ml; $p<0,001$), a czas tolerancji wysiłku wydłużył się (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 59,5 sekund; $p=0,006$) w porównaniu z placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego glikopironium i indakaterol we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem

Po inhalacji produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem mediana czasu do wystąpienia maksymalnego stężenia indakaterolu i glikopironium w osoczu wyniosła odpowiednio około 15 minut i 5 minut.

Na podstawie danych *in vitro* można oczekiwać, że dawka indakaterolu dostarczona do płuc będzie podobna po podaniu produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem i indakaterolu stosowanego w monoterapii. Ekspozycja na indakaterol w stanie stacjonarnym po podaniu wziewnym produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem była podobna lub nieznacznie mniejsza niż ogólnoustrojowa ekspozycja na indakaterol stosowany wziewnie w monoterapii.

Szacuje się, że bezwzględna biodostępność indakaterolu po inhalacji produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem wynosi od 61 do 85% dostarczonej dawki, a bezwzględna biodostępność glikopironium wynosi około 47% dostarczonej dawki.

Ekspozycja na glikopironium w stanie stacjonarnym po podaniu wziewnym produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem była podobna do ogólnoustrojowej ekspozycji na glikopironium podawane wziewnie w monoterapii.

Indakaterol

Stężenia indakaterolu w stanie stacjonarnym osiągane były w ciągu 12 do 15 dni po podaniu raz na dobę. Średni wskaźnik kumulacji indakaterolu, tj. pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) w ciągu 24-godzinnej przerwy w podawaniu w 14. dniu lub 15. dniu w porównaniu do 1.

dnia mieścił się w zakresie od 2,9 do 3,8 dla zakresu dawek 60 mikrogramów – 480 mikrogramów (dostarczana dawka) podawanych wziewnie raz na dobę.

Glikopironium

U pacjentów z POChP, farmakokinetyczny stan stacjonarny glikopironium osiągnięto w ciągu jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Średnie największe i najmniejsze stężenia glikopironium w stanie stacjonarnym w osoczu dla zalecanej dawki podawanej raz na dobę wyniosły odpowiednio 166 pikogramów/ml i 8 pikogramów/ml. Ekspozycja na glikopironium w stanie stacjonarnym (AUC w ciągu 24 godzin pomiędzy kolejnymi dawkami) była około 1,4 do 1,7 razy większa niż po podaniu pierwszej dawki.

Dystrybucja

Indakaterol

Po dożylniej infuzji objętość dystrybucji indakaterolu w czasie końcowej fazy eliminacji wynosiła 2 557 litrów, co wskazuje na rozległą dystrybucję. W warunkach *in vitro* wiązanie z białkami ludzkiej surowicy i osocza wynosiło około 95%.

Glikopironium

Po dożylnym podaniu dawki leku objętość dystrybucji glikopironium w stanie stacjonarnym wyniosła 83 litry, a objętość dystrybucji w fazie końcowej wyniosła 376 litrów. Pozorna objętość dystrybucji w fazie końcowej po wziewnym przyjęciu leku była prawie 20-krotnie większa, co świadczy o dużo wolniejszym wydalaniu leku po podaniu wziewnym. Wiązanie glikopironium z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wyniosło od 38% do 41% przy stężeniach od 1 do 10 nanogramów/ml.

Metabolizm

Indakaterol

W badaniu przeprowadzonym u ludzi ADME (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie) po doustnym podaniu indakaterolu znakowanego radioizotopem niezmieniony indakaterol był głównym składnikiem w surowicy krwi, co stanowiło około jedną trzecią pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) po 24 godzinach. Hydroksylowana pochodna była najważniejszym metabolitem w surowicy krwi. Fenolo-O-glukuronidy indakaterolu i hydroksylowany indakaterol były innymi znaczącymi metabolitami w surowicy krwi. Diastereoizomer hydroksylowanej pochodnej, czyli N-glukuronid indakaterolu oraz C- i N-dealkilowane produkty to pozostałe, zidentyfikowane metabolity.

In vitro UGT1A1 jest główną izoformą, która metabolizuje indakaterol. Jednak, jak to wykazano w badaniu klinicznym, w którym uczestniczyły populacje z różnymi genotypami UGT1A1, rodzaj genotypu UGT1A1 nie wpływa znacząco na ogólnoustrojową ekspozycję na indakaterol.

Utlenowane metabolity znaleziono w inkubacjach z rekombinowanym CYP1A1, CYP2D6 oraz CYP3A4. CYP3A4 jest uznany za dominujący izoenzym odpowiedzialny za hydroksylację indakaterolu. Badania *in vitro* również wykazały, że indakaterol jest substratem o małym powinowactwie do glikoproteiny P (pompy białkowej efflux).

Glikopironium

Badania metabolizmu *in vitro* wykazały istnienie podobnych szlaków metabolicznych glikopironiowego bromku u zwierząt i ludzi. Obserwowano hydroksylację prowadzącą do powstania różnych metabolitów mono- i bihydroksylowanych oraz bezpośrednią hydrolizę, w wyniku której powstała pochodna kwasu karboksylowego (M9). *In vivo* M9 powstaje z połkniętej części dawki glikopironiowego bromku podawanego wziewnie. W moczu osób otrzymujących wielokrotne wziewne dawki leku wykryto glikopironium w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym i (lub) siarkowym, co stanowi około 3% dostarczonej dawki.

Liczne izoenzymy CYP uczestniczą w przemianach oksydacyjnych glikopirionium. Jest mało prawdopodobne, by zahamowanie lub indukcja metabolizmu glikopirionium spowodowały istotną zmianę ogólnoustrojowej ekspozycji na substancję czynną.

Badania hamującego działania leku *in vitro* wykazały, że glikopirionowy bromek nie może powodować istotnego zahamowania CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4/5, białek wypierających MDR1, MRP2 lub MXR oraz białek wychwytyjących OCT1 lub OCT2. Badania indukcji enzymów *in vitro* nie wskazywały na występowanie klinicznie istotnej indukcji badanych izoenzymów cytochromu P450 lub UGT1A1 oraz białek transportujących MDR1 i MRP2 przez glikopirionowy bromek.

Eliminacja

Indakaterol

W badaniach klinicznych ilość indakaterolu wydalanego w postaci niezmienionej z moczem wynosiła ogólnie poniżej 2,5% dostarczonej dawki. Klirens nerkowy indakaterolu wynosił średnio od 0,46 do 1,2 litra/godz. W porównaniu do klirensu osoczkowego indakaterolu wynoszącego 23,3 litra/godz. jest oczywiste, że klirens nerkowy odgrywa mniejszą rolę (około 2 do 5% klirensu ogólnoustrojowego) w wydalaniu indakaterolu z organizmu.

W badaniu ADME przeprowadzonym u ludzi, w którym indakaterol podawano doustnie, był on wydalany z kałem głównie w postaci niezmienionej (54% dawki) i w mniejszym stopniu w postaci hydroksylowanych metabolitów indakaterolu (23% dawki).

Stężenie indakaterolu w surowicy krwi zmniejszało się w sposób wielofazowy ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym od 45,5 do 126 godzin. Efektywny okres półtrwania, obliczany na podstawie kumulacji indakaterolu po podaniu wielokrotnym produktu wynosił od 40 do 52 godzin, co jest zgodne z obserwowanym czasem niezbędnym do osiągnięcia stanu stacjonarnego wynoszącym około 12 do 15 dni.

Glikopirionium

Po dożylnym podaniu ludziom glikopirionowego bromku znakowanego [³H] średnie wydalanie radioaktywności z moczem w ciągu 48 godzin wyniosło 85% dawki. Dalsze 5% dawki było wykrywane w żółci.

Eliminacja leku macierzystego przez nerki wynosi około 60 do 70% całkowitego klirensu glikopirionium dostępnego ogólnoustrojowo, natomiast klirens nienerkowy dotyczy około 30 do 40% dawki. Na klirens nienerkowy składa się wydalanie leku z żółcią, jednak uważa się, że większość klirensu nienerkowego stanowią przemiany metaboliczne.

Średni nerkowy klirens glikopirionium po podaniu wziewnym wynosi od 17,4 do 24,4 litrów/h. Aktywne wydzielanie kanalikowe ma udział w wydalaniu glikopirionium przez nerki. Do 23% dostarczonej dawki wykrywano w postaci niezmienionej w moczu.

Stężenia glikopirionium w osoczu zmniejszały się w sposób wielofazowy. Średni okres półtrwania w fazie końcowej był dużo dłuższy po wziewnym przyjęciu leku (33 do 57 godzin) niż po podaniu dożylnym (6,2 godziny) lub doustnym (2,8 godzin). Przebieg eliminacji wskazuje na długotrwałe wchłanianie leku z płuc i (lub) przejście glikopirionium do krążenia ogólnoustrojowego po 24 godzinach od przyjęcia wziewnego i później.

Liniiowość lub nieliniiowość

Indakaterol

Ogólnoustrojowa ekspozycja na indakaterol zwiększała się ze zwiększeniem (dostarczonej) dawki (120 mikrogramów do 480 mikrogramów) w sposób proporcjonalny do dawki.

Glikopironium

U pacjentów z POChP zarówno ogólnoustrojowa ekspozycja na glikopironium, jak i całkowite wydalanie glikopironium z moczem w stanie stacjonarnym zwiększyło się w sposób w przybliżeniu proporcjonalny do dostarczonej dawki w zakresie dawek od 44 do 176 mikrogramów.

Szczególne populacje pacjentów

Glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem

Analiza farmakokinetyki populacyjnej obejmująca dane uzyskane od pacjentów z POChP po podaniu wziewnym produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem wskazywała, że wiek, płeć i (beztłuszczowa) masa ciała nie miały istotnego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na indakaterol i glikopironium. Beztłuszczowa masa ciała (będąca funkcją masy ciała i wzrostu) została zidentyfikowana jako współzmienna. Obserwowano ujemną korelację pomiędzy ekspozycją ogólnoustrojową a beztłuszczową masą ciała (lub masą ciała); jednak nie zaleca się dostosowania dawki ze względu na wielkość zmian lub przewidywaną wartość beztłuszczowej masy ciała.

Palenie tytoniu i początkowe wartości FEV_1 nie miały widocznego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na indakaterol i glikopironium po podaniu wziewnym produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem.

Indakaterol

Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że wiek (dorośli w wieku do 88 lat), płeć, masa ciała (32-168 kg) lub rasa nie mają znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę indakaterolu. Nie sugerowało to żadnej różnicy pomiędzy podgrupami etnicznymi w tej populacji.

Glikopironium

Analiza farmakokinetyki populacyjnej obejmująca dane od pacjentów z POChP wykazała, że czynnikami wpływającymi na występowanie zmienności międzyosobniczej w ogólnoustrojowej ekspozycji na lek jest masa ciała i wiek pacjentów. Glikopironium podawane w zalecanej dawce można bezpiecznie stosować we wszystkich grupach wiekowych i o określonej masie ciała.

Płeć, palenie papierosów i początkowe wartości FEV_1 nie miały widocznego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na lek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem:

Biorąc pod uwagę kliniczne właściwości farmakokinetyczne składników leku podawanych w monoterapii produkt leczniczy AMIDIL COMBO AmiHaler można stosować w zalecanych dawkach u pacjentów z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Indakaterol:

U pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie wykazano istotnych zmian w wartościach C_{max} lub AUC indakaterolu. Ponadto nie stwierdzono różnicy w wiązaniu z białkami u pacjentów z lekkim i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby oraz u zdrowych osób z grup kontrolnych. Nie wykonywano badań z udziałem pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Glikopironium:

Nie przeprowadzono badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Glikopironium jest usuwany z krążenia ogólnoustrojowego głównie przez nerki. Uważa się, że zaburzenia metabolizmu glikopironium w wątrobie nie spowodują klinicznie istotnego zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem:

Biorąc pod uwagę kliniczne właściwości farmakokinetyczne składników leku podawanych w monoterapii, produkt leczniczy AMIDIL COMBO AmiHaler można stosować w zalecanej dawce u pacjentów z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializ produkt leczniczy AMIDIL COMBO AmiHaler należy stosować tylko w sytuacji, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

Indakaterol:

Z powodu bardzo małego udziału wydalania z moczem w całkowitym wydalaniu indakaterolu maleinianu z organizmu, nie wykonano badania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Glikopironium:

Zaburzenia czynności nerek mają wpływ na ogólnoustrojową ekspozycję na glikopironiowy bromek. U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek obserwowano umiarkowane, maksymalnie 1,4-krotne średnie zwiększenie całkowitej ogólnoustrojowej ekspozycji na lek (AUC_{last}), a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową niewydolnością nerek obserwowano maksymalnie 2,2-krotne zwiększenie. U pacjentów z POChP i z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (wyliczony wskaźnik przesączania kłębuszkowego, $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) bromek glikopironiowy można stosować w zalecanej dawce.

Grupa etniczna

Glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem:

Nie stwierdzono znaczących różnic w całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) na oba związki między Japończykami a pacjentami rasy kaukaskiej. Farmakokinetyczne dane dotyczące innych grup etnicznych lub ras są niewystarczające.

Indakaterol:

Nie stwierdzono różnic między poszczególnymi podgrupami etnicznymi. Doświadczenie w leczeniu pacjentów rasy czarnej jest ograniczone.

Glikopironium:

Nie stwierdzono dużych różnic w całkowitej ogólnoustrojowej ekspozycji na lek (AUC) między Japończykami a pacjentami rasy kaukaskiej. Dane farmakokinetyczne dla innych grup etnicznych lub ras są niewystarczające.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem

Badania przedkliniczne obejmowały farmakologiczne badania bezpieczeństwa *in vitro* i *in vivo*, badania toksyczności po podaniu wziewnym wielokrotnych dawek u szczurów i psów oraz badanie wpływu podania wziewnego leku na rozwój zarodka i płodu szczurów.

U psów stwierdzono zwiększenie częstości akcji serca po podaniu wszystkich dawek produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem i każdego z jego składników w monoterapii. Wpływ produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem na częstość akcji serca zwiększał się pod względem nasilenia i czasu trwania w porównaniu ze zmianami obserwowanymi dla każdego ze składników oddzielnie, powodując sumowanie się odpowiedzi na leczenie. Widoczne było również skrócenie odstępów w badaniu elektrokardiograficznym oraz obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Indakaterol podawany psom w monoterapii lub jako składnik produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem był związany ze zmianami w mięśniu sercowym o podobnej częstości występowania i nasileniu. Ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) po podaniu najmniejszej dawki (ang. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL), przy której nie stwierdzano niepożądanych zmian w mięśniu sercowym była 64 i 59 razy większa niż AUC u ludzi, odpowiednio dla każdego ze składników.

W badaniu rozwoju zarodka i płodu szczurów nie stwierdzono żadnego wpływu wszystkich badanych dawek produktu zawierającego glikopironium w skojarzeniu z indakaterolem na rozwój zarodka i płodu. Ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) po podaniu najmniejszej dawki, przy której nie stwierdzano działań niepożądanych była odpowiednio 79 i 126 razy większa niż AUC u ludzi dla indakaterolu i glikopironium.

Indakaterol

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy wynikający z pobudzania receptora β_2 przez indakaterol obejmował: tachykardię, zaburzenia rytmu i zmiany w mięśniu sercowym u psów. U gryzoni obserwowano łagodne podrażnienie jamy nosowej i krtani. Wszystkie te objawy występowały przy ekspozycjach wystarczająco większych od tych przewidywanych u ludzi.

Pomimo, że w badaniu dotyczącym płodności u szczurów indakaterol nie wpływał na ogólną zdolność rozrodczą szczurów, w badaniu około- i porozwojowym u szczurów w przypadku ekspozycji 14-krotnie większej niż u ludzi leczonych indakaterolem obserwowano zmniejszenie liczby ciąż wśród potomstwa F1. Indakaterol i jego metabolity przenikały szybko do mleka karmiących samic szczura. Indakaterol nie był embriotoksyczny ani teratogeny u szczurów ani u królików.

Badania genotoksyczności nie wykazały żadnych właściwości mutagennych lub klastogennych. Rakotwórczość oceniano w dwuletnim badaniu na szczurach oraz 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznym. Zwiększona częstość występowania łagodnego mięśniaka jajnika lub ogniskowego przerostu mięśni gładkich jajnika u szczurów odpowiadała podobnym zmianom stwierdzonym w przypadku innych agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych. Nie stwierdzono właściwości rakotwórczych u myszy. Ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) u szczurów i myszy, po której nie stwierdzono objawów niepożądanych, była odpowiednio co najmniej 7 oraz 49 razy większa niż u ludzi leczonych indakaterolem podawanym raz na dobę w maksymalnej zalecanej dawce.

Glikopironium

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Do działań przypisywanych właściwościom antagonisty receptora muskarynowego glikopironiowego bromku należy łagodne do umiarkowanego zwiększenie częstości akcji serca u psów, zmętnienia soczewek u szczurów oraz przemijające zmiany związane ze zmniejszonym wydzielaniem przez gruczoły u szczurów i psów. U szczurów obserwowano łagodne podrażnienia i zmiany adaptacyjne w układzie oddechowym. Wszystkie obserwowane objawy występowały po ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję przewidywaną u ludzi.

Po podaniu wziewnym glikopironium nie miało działania teratogenne u szczurów lub królików. Nie obserwowano wpływu na płodność oraz rozwój przed- i pourodzeniowy u szczurów. Glikopironiowy bromek i jego metabolity nie przenikały w istotnym stopniu przez barierę łożyska u ciężarnych samic myszy, królików i psów. Glikopironiowy bromek (w tym jego metabolity) przenikał do mleka karmiących szczurów osiągając w mleku stężenia maksymalnie 10-krotnie większe niż stężenia we krwi matki.

Badania genotoksyczności nie ujawniły mutagennego ani klastogennego działania glikopironiowego bromku. Badania rakotwórczości prowadzone na transgenicznym myszach otrzymujących lek doustnie oraz na szczurach otrzymujących lek wziewnie nie dostarczyły dowodów na rakotwórcze działanie leku po ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) około 53-krotnie większej u myszy i 75-krotnie większej u szczurów niż występujące po maksymalnej zalecanej dawce stosowanej u ludzi raz na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Wieżko

Indygokarmin (E132)

Tlenek żelaza, żółty (E172)

Karagen (E407)

Chlorek potasu

Hypromeloza

Woda oczyszczona

Korpus

Karagen (E407)

Chlorek potasu

Hypromeloza

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Kapsułki należy wyjmować bezpośrednio przed użyciem.

Inhalator znajdujący się w każdym opakowaniu należy wyrzucić po zużyciu wszystkich kapsułek z danego opakowania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Kapsułki należy przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią i należy wyjmować bezpośrednio przed użyciem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

AMIDIL COMBO AmiHaler jest inhalatorem proszkowym do podawania jednej dawki leku. Podstawa inhalatora i ustnik zostały wykonane z kopolimeru akrylonitrylo-butadieno-styrenu (ABS), nasadka wykonana jest z polipropylenu (PP), suwak wykonany jest z polioksymetylenu (POM). Igły wykonane są ze stali nierdzewnej.

Perforowany blister podzielny na dawki pojedyncze z OPA/Aluminium/PVC – Aluminium/PET.

Opakowania zawierające 30x1, 60x1 lub 90x1 kapsułek twardych oraz jeden inhalator.

Do opakowania dołączona jest ulotka informacyjna dla pacjenta.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

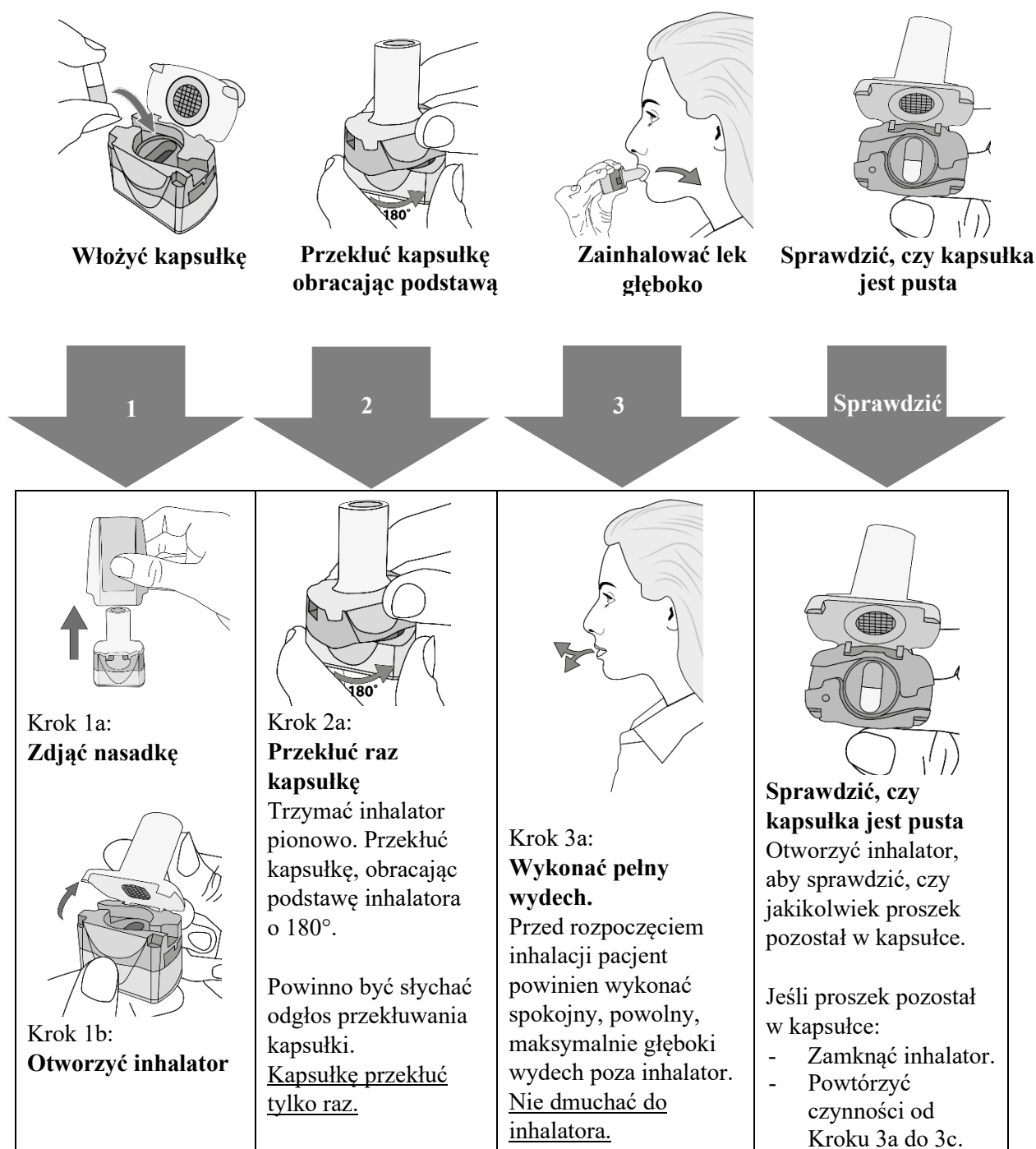
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

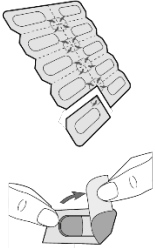
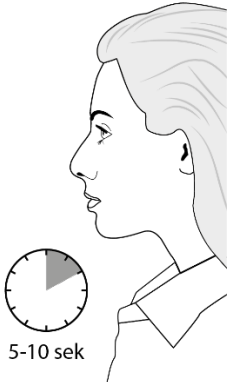
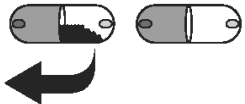
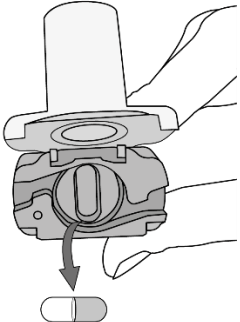
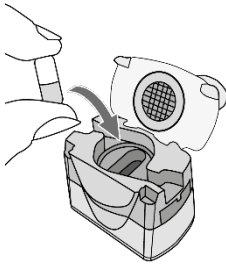
Należy stosować inhalator dostarczany z każdym nowym opakowaniem. Inhalator znajdujący się w każdym opakowaniu należy wyrzucić po zużyciu wszystkich kapsułek z danego opakowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja użycia

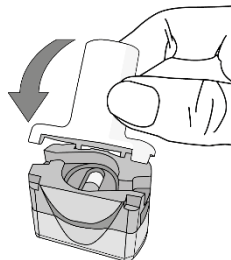
Należy zapoznać się z treścią **Instrukcji użycia** przed zastosowaniem produktu AMIDIL COMBO AmiHaler.



 Krok 1c: Wyjąć kapsułkę Oddzielić jeden blister z listka. Otworzyć blister i wyjąć kapsułkę. <u>Nie wyciskać kapsułki przez folię.</u> <u>Nie połykać kapsułki.</u>		 Krok 3b: Zainhalować lek głęboko. Trzymać inhalator w sposób pokazany na rysunku. Umieścić ustnik w ustach i objąć ustnik ściśle wargami. Wykonać szybki wdech tak głęboki, jak to możliwe. Podczas inhalacji powinien być słyszalny świst. Podczas inhalacji można wyczuć smak leku.  Krok 3c: Wstrzymać oddech Bezpośrednio po inhalacji pacjent powinien wstrzymać oddech na minimum 5–10 sekund, następnie wykonać spokojny wydech poza inhalator.	Pozostały proszek Pusta kapsułka  ← Wrócić do Kroku 3  Usunąć pustą kapsułkę Pustą kapsułkę wyrzucić do pojemnika na śmieci. Zamknąć inhalator i ponownie nałożyć nasadkę.
			Ważne informacje • Kapsułki AMIDIL COMBO AmiHaler należy zawsze przechowywać w blisterze i należy je wyjmować tylko bezpośrednio przed użyciem.

Krok 1d:

Włożyć kapsułkę
Nigdy nie wolno
umieszczać kapsułki
bezpośrednio
w ustniku.



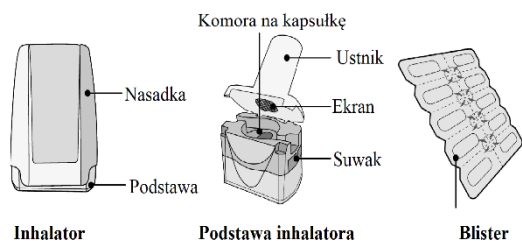
Krok 1e:

Zamknąć inhalator

- Nie wyciskać kapsułki przez folię, aby wyjąć ją z blistra.
- Nie połykać kapsułki.
- Nie stosować kapsułek AMIDIL COMBO AmiHaler z innym inhalatorem.
- Nie stosować inhalatora AMIDIL COMBO AmiHaler do przyjmowania innych leków w postaci kapsułek.
- Nigdy nie umieszczać kapsułki w ustach ani w ustniku inhalatora.
- Nie przekręcać podstawy inhalatora więcej niż raz.
- Nie dmuchać w ustnik inhalatora.
- Nie przekręcać podstawy inhalatora podczas inhalacji przez ustnik.
- W skład elementów urządzenia wchodzi ostre igły. Aby uniknąć skaleczeń, nigdy nie należy wkładać palców do komory na kapsułkę podczas przekręcania podstawy inhalatora.
- Nie dotykać kapsułek mokrymi dłońmi.
- Nigdy nie myć inhalatora wodą.

Opakowanie produktu AMIDIL COMBO AmiHaler zawiera:

- Inhalator AMIDIL COMBO AmiHaler
- Blistry zawierające 10 kapsułek leku AMIDIL COMBO AmiHaler do stosowania w inhalatorze



Często zadawane pytania

Dlaczego inhalator nie wydaje dźwięku podczas inhalacji?

Kapsułka może utknąć w komorze. W takim przypadku należy delikatnie poluzować kapsułkę stukając w podstawę inhalatora. Następnie, należy ponownie zainhalować lek powtarzając czynności od Kroku 3a do 3c.

Co należy zrobić, jeśli w kapsułce pozostał proszek?

Oznacza to, że pacjent nie otrzymał wystarczającej ilości leku. Należy zamknąć inhalator i powtórzyć czynności od Kroku 3a do 3c.

Co oznacza kaszel po inhalacji?

Kaszel może się zdarzyć. Jeśli kapsułka jest pusta, pacjent otrzymał wystarczającą ilość leku.

Co oznacza, jeśli pacjent poczuje małe cząstki kapsułki na języku?

Może to się zdarzyć. Nie jest to szkodliwe. Prawdopodobieństwo rozpadu kapsułki na małe części zwiększa się, jeśli kapsułka zostanie przekłuta więcej niż raz.

Czyszczenie inhalatora

Przetrzeć wewnętrzną i zewnętrzną część ustnika czystą, suchą, niepozostawiającą kłacek ściereczką, w celu usunięcia wszelkich pozostałości proszku.

Należy utrzymywać inhalator suchy. Nigdy nie myć inhalatora wodą.

Usuwanie inhalatora po użyciu

Każdy inhalator należy wyrzucić po użyciu wszystkich kapsułek. Należy zapytać farmaceutę, jak postępować z lekami i inhalatorami, których już się nie używa.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 29128

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**