

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amidil AmiHaler 44 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 63 mikrogramů glykopyrronium-bromidu, odpovídající 50 mikrogramům glykopyrronia.

Jedna podaná dávka (dávka uvolněna přes náústek inhalátoru) obsahuje 55 mikrogramů glykopyrronium-bromidu, odpovídající 44 mikrogramům glykopyrronia.

#### Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tobolka obsahuje 23,6 mg laktosy (jako monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci v tvrdé tobolce (prášek k inhalaci)

Průhledné modré/čiré tvrdé HPMC tobolky, obsahující bílý až téměř bílý prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Amidil AmiHaler je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) jako udržovací symptomatická bronchodilatační léčba.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Doporučená dávka je inhalace obsahu jedné tobolky jednou denně s použitím inhalátoru Amidil AmiHaler.

Přípravek Amidil AmiHaler má být podáván každý den ve stejnou dobu. Pokud dojde k vynechání dávky, další dávka má být užita co nejdříve. Pacienti mají být poučeni, aby neužívali více než jednu dávku denně.

##### Zvláštní populace

###### *Starší pacienti*

Přípravek Amidil AmiHaler může být v doporučené dávce používán u starších pacientů (ve věku 75 let a více) (viz bod 4.8).

###### *Porucha funkce ledvin*

Přípravek Amidil AmiHaler může být v doporučené dávce používán u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s onemocněním ledvin v konečném stádiu, vyžadujícím dialýzu, má být přípravek Amidil AmiHaler používán pouze

pokud očekávaný přínos léčby převáží potenciální rizika, jelikož systémová expozice glykopyrroniu může být u této populace zvýšena (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné studie. Glykopyrronium je vylučováno převážně ledvinami, a proto se nepředpokládá významnější vzestup expozice u pacientů s poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater není třeba upravovat dávku.

#### *Pediatrická populace*

Použití přípravku Amidil AmiHaler v indikaci CHOPN v pediatrické populaci (ve věku do 18 let) není relevantní.

#### Způsob podání

##### Inhalační podání

Tobolky musí být podány pouze s použitím inhalátoru Amidil AmiHaler (viz bod 6.6).

Tobolky musí být vyjmuty z blistru pouze bezprostředně před použitím.

Tobolky se nesmí polykat.

Pacienty je třeba poučit, jak léčivý přípravek správně podávat. Pacienti, u kterých není pozorováno zlepšení dýchání, mají být dotázáni, zda léčivý přípravek namísto inhalace nepolykají.

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

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

#### Není určen pro akutní použití

Přípravek Amidil AmiHaler je určen k dlouhodobé udržovací léčbě jednou denně a není indikován k zahajovací léčbě akutních epizod bronchospasmu, tedy jako záchranná terapie.

#### Hypersenzitivita

Po podání glykopyrronia byly hlášeny reakce přecitlivělosti časného typu. Pokud se vyskytnou známky naznačující alergické reakce, zejména angioedém (zahrnující potíže s dýcháním nebo polykáním, otok jazyka, rtů a obličeje), kopřivka nebo kožní vyrážka, je třeba léčbu okamžitě přerušit a nahradit ji jinou léčbou.

#### Paradoxní bronchospasmus

V klinických studiích s glykopyrroniem nebyl paradoxní bronchospasmus pozorován. Paradoxní bronchospasmus byl však pozorován u jiných typů inhalační léčby a může jít o život ohrožující stav. Pokud dojde k paradoxnímu bronchospasmu, je třeba léčbu okamžitě přerušit a nahradit ji jinou léčbou.

#### Anticholinergní účinek

Přípravek Amidil AmiHaler má být u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem nebo retencí moči používán s opatrností.

Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích akutního glaukomu s uzavřeným úhlem a mají být poučeni, aby přestali přípravek Amidil AmiHaler používat a vyhledali lékařské ošetření ihned, jakmile se objeví jakékoli známky nebo příznaky tohoto onemocnění.

#### Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin byl pozorován vzestup průměrné celkové systémové expozice ( $AUC_{last}$ ) až na 1,4násobek a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a onemocněním ledvin v konečném stádiu až 2,2násobek. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace pod 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), včetně pacientů s onemocněním ledvin v konečném stádiu, vyžadující dialýzu, má být přípravek Amidil AmiHaler používán pouze pokud očekávaný přínos převáží potenciální riziko (viz bod 5.2). Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat s ohledem na potenciální nežádoucí účinky.

#### Pacienti s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze

Pacienti s nestabilní ischemickou chorobou srdeční, levostranným srdečním selháním, infarktem myokardu v anamnéze, arytmií (kromě chronické stabilní fibrilace síní), syndromem prodlouženého QT v anamnéze, nebo jejichž QTc interval (použita metoda podle Fridericii) byl prodloužen (>450 ms u mužů nebo >470 ms u žen) byli vyloučeni z klinických studií, a proto je zkušenost u těchto skupin pacientů omezená. Přípravek Amidil AmiHaler má být u těchto skupin pacientů používán s opatrností.

#### Pomocné látky

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

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

Souběžné užívání přípravku Amidil AmiHaler s dalšími přípravky, obsahující anticholinergika, nebylo studováno, a proto není doporučeno.

Přestože nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí, glykopyrronium je běžně používáno spolu s dalšími přípravky k léčbě CHOPN bez klinického průkazu lékových interakcí. Tyto přípravky zahrnují sympatomimetická bronchodilatancia, metylxantiny a perorální a inhalační steroidy.

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

Souběžné podávání glykopyrronia a perorálně inhalovaného indakaterolu, beta<sub>2</sub>-adrenergního agonisty, v podmínkách ustáleného stavu obou léčivých látek neovlivnilo farmakokinetiku ani jednoho z těchto léčivých přípravků.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Amidil AmiHaler těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Glykopyrronium má být těhotným ženám podáváno pouze pokud očekávaný přínos pro pacientku převažuje potenciální riziko pro plod.

#### Kojení

Není známo, zda se glykopyrronium-bromid vylučuje do lidského mateřského mléka.

Glykopyrronium-bromid (včetně jeho metabolitů) se však vylučuje do mateřského mléka potkanů (viz bod 5.3). Použití glykopyrronia u kojících žen má být zvážováno pouze pokud je očekávaný přínos pro pacientku větší než jakékoli možné riziko pro dítě (viz bod 5.3).

#### Fertilita

Reprodukční studie a další data u zvířat nenaznačují ovlivnění fertility u mužského ani ženského pohlaví (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Amidil AmiHaler nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější anticholinergní nežádoucí účinek bylo sucho v ústech (2,4 %). Většina těchto hlášení, týkající se sucha v ústech, byla připisována glykopyrroniu. Obtíže byly mírné, u žádného pacienta nebyly těžké.

Bezpečnostní profil je dále charakterizován dalšími příznaky souvisejícími s anticholinergními účinky, včetně známek retence moči. Tyto anticholinergní účinky byly méně časté. Byly rovněž pozorovány gastrointestinální účinky včetně gastroenteritidy a dyspepsie. Nežádoucí účinky související s lokální snášenlivostí zahrnovaly podráždění hrdla, nazofaryngitidu, rinitidu a sinusitidu.

### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené během prvních šesti měsíců ve dvou poolovaných pivotních studiích fáze III, v trvání 6 a 12 měsíců, jsou seřazeny podle třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA (Tabulka 1). V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle četnosti tak, že nejčastější nežádoucí účinek je na prvním místě. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnost přiřazená ke každému nežádoucímu účinku je klasifikována podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1. Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu
<b>Infekce a infestace</b>	
Nazofaryngitida <sup>1)</sup>	Časté
Rinitida	Méně časté
Cystitida	Méně časté
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Hypersensitivita	Méně časté
Angioedém <sup>2)</sup>	Méně časté
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Hyperglykémie	Méně časté
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Nespavost	Časté
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Bolest hlavy <sup>3)</sup>	Časté
Hypestézie	Méně časté
<b>Srdeční poruchy</b>	
Fibrilace síní	Méně časté
Palpitace	Méně časté
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Kongesce nosní sliznice	Méně časté
Produktivní kašel	Méně časté

Podráždění hrdla	Méně časté
Epistaxe	Méně časté
Dysfonie <sup>2)</sup>	Méně časté
Paradoxní bronchospasmus <sup>2)</sup>	Není známo
<b>Gastrointestinální poruchy</b> Sucho v ústech	
Gastroenteritida	Časté
Nauzea <sup>2)</sup>	Časté
Zvracení <sup>1)2)</sup>	Méně časté
Dyspepsie	Méně časté
Zubní kazy	Méně časté
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Vyrážka	Méně časté
Pruritus <sup>2)</sup>	Méně časté
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Muskuloskeletální bolest <sup>1)2)</sup>	Časté
Bolesti končetin	Méně časté
Muskuloskeletální bolest na hrudi	Méně časté
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Infekce močových cest <sup>3)</sup>	Časté
Dysurie	Méně časté
Retence moči	Méně časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Únava	Méně časté
Astenie	Méně časté

<sup>1)</sup> Četnější u glykopyrronia než u placebo pouze ve 12měsíční databázi.

<sup>2)</sup> Hlášení byla přijata v rámci postregistračního sledování v souvislosti s užíváním glykopyrronium-bromidu. Tato hlášení byla oznámena dobrovolně z populace neurčité velikosti, a proto není vždy možné spolehlivě odhadnout četnost nebo stanovit příčinnou souvislost s expozicí léku. Proto byla četnost vypočtena ze zkušeností v klinických hodnoceních.

<sup>3)</sup> Pozorováno častěji u glykopyrronia než u placebo pouze u starších pacientů > 75 let.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

V poolované 6měsíční databázi byla pro glykopyrronium-bromid ve srovnání s placebem četnost sucha v ústech 2,2 % vs. 1,1 %, nespavosti 1,0 % vs. 0,8 % a gastroenteritidy 1,4 % vs. 0,9 %.

Sucho v ústech bylo hlášeno především v prvních 4 týdnech léčby s mediánem trvání 4 týdny u většiny pacientů. U 40 % případů však příznaky trvaly po dobu celých 6 měsíců. V 7. až 12. měsíci již nebyly hlášeny žádné nové případy sucha v ústech.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Vysoké dávky glykopyrronia mohou vést k anticholinergním známkám a příznakům, pro které může být indikována symptomatická léčba.

Akutní intoxikace při nechtěném spolknutí tobolek přípravku Amidil AmiHaler není pravděpodobná z důvodu nízké perorální biologické dostupnosti (okolo 5 %).

Maximální plazmatické koncentrace a celková systémová expozice byly po intravenózním podání 150 mikrogramů glykopyrronium-bromidu (odpovídající 120 mikrogramům glykopyrronia) zdravým dobrovolníkům cca 50násobně, respektive 6násobně vyšší než plazmatické koncentrace a celková expozice v rovnovážném stavu při doporučené dávce (44 mikrogramů jednou denně) glykopyrronium-bromidu a byly dobře tolerovány.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, anticholinergika, ATC kód: R03BB06

#### Mechanismus účinku

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

Glykopyrronium-bromid je antagonist muskarinových receptorů s vysokou afinitou. Ve studiích s ligandy značenými radionuklidy byla prokázána větší než 4násobná selektivita pro lidský M<sub>3</sub> receptor oproti lidskému M<sub>2</sub> receptoru. Má rychlý nástup účinku, jak bylo prokázáno měřením kinetických parametrů receptorové asociace a disociace, a také rychlý nástup účinku po inhalačním podání v klinických studiích.

Dlouhodobý účinek může být částečně způsoben udržující se koncentrací léčivé látky v plicích, jak vyplývá z prodlouženého poločasu eliminace glykopyrronia po inhalaci s použitím inhalátoru, ve srovnání s poločasem po intravenózním podání (viz bod 5.2).

#### Farmakodynamické účinky

Vývojový program klinické fáze III zahrnoval 2 studie fáze III: 6měsíční placebem kontrolovanou studii a 12měsíční studii kontrolovanou placebem a léčivou látkou („open label“ tiotropium 18 mikrogramů jednou denně), v obou případech u pacientů s klinickou diagnózou středně těžké až těžké CHOPN.

#### *Účinky na funkci plic*

Glykopyrronium 44 mikrogramů jednou denně vedlo k setrvalému statisticky významnému zlepšení plicních funkcí (usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu - FEV<sub>1</sub>, usilovná vitální kapacita – FVC a inspirační kapacita – IC) v řadě klinických studií. Ve studiích fáze III byly bronchodilatační účinky pozorovány do 5 minut po první dávce a udržely se po celou dobu 24hodinového dávkovacího intervalu od první dávky. V 6 a 12měsíční studii nebylo pozorováno zeslabení bronchodilatačního účinku během dlouhodobého podávání. Velikost účinku byla závislá na stupni reverzibility omezení průtoku vzduchu při počátečním vyšetření (testováno podáním krátkodobě působícího bronchodilancia s antagonistickým účinkem na muskarinové receptory): pacienti s nejnižším stupněm reverzibility při počátečním vyšetření (<5 %) obecně projeví nižší bronchodilatační odpověď, než pacienti s vyšším stupněm reverzibility při počátečním vyšetření (≥5 %). Ve 12. týdnu (primární cílový parameter) zvýšilo glykopyrronium hodnotu trough FEV<sub>1</sub> (hodnota před podáním

dávky) o 72 ml u pacientů s nejnižším stupněm reverzibility (<5 %) a o 113 ml u pacientů s vyšším stupněm reverzibility při počátečním vyšetření (≥5 %) v porovnání s placebem (v obou případech  $p < 0,05$ ).

V 6měsíční studii zvyšovalo glykopyrroonium FEV<sub>1</sub> ve srovnání s placebem, a to o 93 ml během 5 minut a o 144 ml během 15 minut od první dávky (v obou případech  $p < 0,001$ ). Ve 12měsíční studii došlo ke zlepšení o 87 ml v 5. minutě a o 143 ml v 15. minutě (v obou případech  $p < 0,001$ ).

Ve 12měsíční studii bylo po podání glykopyrroonia pozorováno statisticky významné zlepšení FEV<sub>1</sub> ve srovnání s tiotropiem v prvních 4 hodinách po podání dávky 1. den a ve 26. týdnu, a numericky vyšší hodnoty FEV<sub>1</sub> v prvních 4 hodinách po podání dávky než u tiotropia ve 12. a 52. týdnu.

Hodnoty FEV<sub>1</sub> na konci dávkovacího intervalu (24 hodin po podání dávky) byly podobné jak po první dávce, tak po jednom roce podávání. Ve 12. týdnu (primární cílový parametr) vedlo podávání glykopyrroonia ve srovnání s placebem ke zvýšení průměrné FEV<sub>1</sub> o 108 ml v 6měsíční studii a o 97 ml ve 12měsíční studii (v obou případech  $p < 0,001$ ). Ve 12měsíční studii bylo zlepšení po tiotropiu 83 ml ve srovnání s placebem ( $p < 0,001$ ).

#### *Výsledky léčby příznaků*

Glykopyrroonium podávané v dávce 44 mikrogramů jednou denně vedlo k statisticky významnému zlepšení dušnosti hodnoceného pomocí indexu TDI (Transitional Dyspnoea Index). V poolované analýze 6měsíční a 12měsíční pivotní studie reagovalo statisticky významně vyšší procento pacientů dostávajících glykopyrroonium zlepšením o jeden a více bodů v TDI skóre v porovnání s placebem ve 26. týdnu (58,4 % vs. 46,4 %,  $p < 0,001$ ). Tyto nálezy byly podobné nálezům u pacientů dostávajících tiotropium, z nichž 53,4 % reagovalo zlepšením o 1 a více bodů ( $p = 0,009$  v porovnání s placebem).

Podávání glykopyrroonia jednou denně vedlo rovněž k statisticky významnému zlepšení kvality života hodnocené pomocí skóre SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire). Poolovaná analýza 6- a 12měsíční pivotní studie prokázala, že statisticky významně vyšší podíl pacientů dostávajících glykopyrroonium reagoval zlepšením o 4 a více bodů v SGRQ skóre v porovnání s placebem ve 26. týdnu (57,8 % vs. 47,6 %,  $p < 0,001$ ). Pacienti užívající tiotropium reagovali zlepšením o 4 a více bodů v SGRQ skóre v 61,0 % ( $p = 0,004$  v porovnání s placebem).

#### *Redukce exacerbací CHOPN*

Data o exacerbacích u CHOPN byla sbírána v 6měsíčních a 12měsíčních pivotních studiích. V obou studiích bylo procento pacientů, kteří prodělali středně těžkou nebo těžkou exacerbaci (definovanou jako vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy a/nebo antibiotiky nebo hospitalizací), sníženo. V 6měsíční studii bylo procento pacientů, kteří prodělali středně těžkou nebo těžkou exacerbaci, 17,5 % u glykopyrroonia a 24,2 % u placeba (poměr rizik: 0,69,  $p = 0,023$ ), a ve 12měsíční studii 32,8 % u glykopyrroonia a 40,2 % u placeba (poměr rizik: 0,66,  $p = 0,001$ ). V poolované analýze z prvních 6 měsíců léčby v 6měsíční a 12měsíční studii prodloužovalo glykopyrroonium, v porovnání s placebem, statisticky významně dobu do první středně těžké nebo těžké exacerbace a snižoval frekvenci středně těžkých nebo těžkých exacerbací CHOPN (0,53 exacerbací za rok vs. 0,77 exacerbací za rok,  $p < 0,001$ ). Poolovaná analýza také prokázala, že méně pacientů léčených glykopyrrooniem prodělalo exacerbaci vyžadující hospitalizaci, v porovnání s placebem (1,7 % vs. 4,2 %,  $p = 0,003$ ).

#### *Další účinky*

Podávání glykopyrroonia jednou denně statisticky významně snížilo nutnost použití záchranné medikace (salbutamolu) v porovnání s placebem, a to o 0,46 aplikace na den ( $p = 0,005$ ) po dobu 26 týdnů v 6měsíční studii a o 0,37 aplikace na den ( $p = 0,039$ ) po dobu 52 týdnů v 12měsíční studii.

V 3týdenní studii testující toleranci zátěže s pomocí bicyklového ergometru při submaximální (80 %) zátěži (submaximální zátěžový toleranční test) snížilo ranní podávání glykopyrroonia dynamickou hyperinflaci a prodloužilo dobu, po kterou byl pacient schopen cvičit. První den léčby se inspirační kapacita při cvičení zlepšila o 230 ml a doba tolerance zátěže o 43 sekund (vzestup o 10 %), v porovnání s placebem. Po třech týdnech léčby glykopyrrooniem bylo zlepšení inspirační kapacity podobné jako první den (200 ml), doba tolerance zátěže se však prodloužila o 89 sekund (vzestup o 21 %), v porovnání s placebem. Podávání glykopyrroonia zmenšovalo dušnost a únavu dolních

končetin při cvičení (měřeno pomocí Borgovy škály). Podávání glykopyrronia také zmenšovalo klidovou dušnost měřenou pomocí TDI indexu.

#### Sekundární farmakodynamické účinky

U pacientů s CHOPN nebyly pozorovány žádné změny průměrné srdeční frekvence a QTc intervalu při podávání glykopyrronia v dávkách až do 176 mikrogramů. V QT studii u 73 zdravých dobrovolníků nevedla jednorázová inhalační dávka 352 mikrogramů glykopyrronia (8násobek terapeutické dávky) k prodloužení QTc intervalu a vedla k mírnému zpomalení srdeční frekvence (maximální účinek -5,9 tepů/minutu; průměrný účinek za 24 hodin -2,8 tepů/minutu), v porovnání s placebem. U mladých zdravých jedinců byl zkoumán účinek intravenózního podání 150 mikrogramů glykopyrronium-bromidu (odpovídající 120 mikrogramům glykopyrronia) na srdeční frekvenci a QTc interval. Byla dosažena přibližně 50násobná maximální koncentrace ( $C_{max}$ ) než po inhalaci 44 mikrogramů glykopyrronia v rovnovážném stavu, a nedošlo ke vzniku tachykardie nebo prodloužení QTc. Byl zaznamenán mírný pokles srdeční frekvence (průměrný rozdíl za 24 hodin - 2 tepy/minutu v porovnání s placebem), což je známý účinek u mladých zdravých jedinců při nízké expozici anticholinergním látkám.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním přípravkem, obsahující glykopyrronium, u všech podskupin pediatrické populace u CHOPN (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Po perorální inhalaci s použitím inhalátoru se glykopyrronium rychle vstřebává a dosahuje vrcholové plazmatické koncentrace 5 minut po podání.

Absolutní biologická dostupnost glykopyrronia inhalovaného pomocí inhalátoru byla odhadem přibližně 45 % podané dávky. Asi 90 % systémové expozice po inhalaci je zprostředkováno absorpcí plicemi a 10 % absorpcí gastrointestinálním traktem.

U pacientů s CHOPN byl farmakokinetický rovnovážný stav glykopyrronia dosažen během jednoho týdne od začátku léčby. Průměrné maximální a minimální (trough) plazmatické koncentrace glykopyrronia v rovnovážném stavu při dávkování 44 mikrogramů jednou denně byly 166 pikogramů/ml a 8 pikogramů/ml. Expozice glykopyrroniu v rovnovážném stavu (AUC během 24hodinového dávkovacího intervalu) byla cca 1,4krát až 1,7krát vyšší než po první dávce.

#### Distribuce

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

#### Biotransformace

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

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

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

### Eliminace

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

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

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

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

### Linearita/nelinearita

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

### Zvláštní populace

Populační farmakokinetická analýza dat u pacientů s CHOPN zjistila, že tělesná hmotnost a věk jsou faktory přispívající k interindividuální variabilitě systémové expozice. Přípravek Amidil AmiHaler 44 mikrogramů jednou denně může být bezpečně podáván ve všech věkových a hmotnostních skupinách.

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

Při inhalaci glykopyrrolonium-bromidu nebyly zjištěny větší rozdíly mezi celkovou systémovou expozicí (AUC) u japonské a kavkazské populace. Pro další etnika nebo rasy nejsou k dispozici dostatečná farmakokinetická data.

### *Pacienti s poruchou funkce jater*

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

### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Porucha funkce ledvin ovlivňuje systémovou expozici glykopyrrolonium-bromidu. Průměrná celková systémová expozice (AUC<sub>last</sub>) vzrostla až 1,4násobně u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin a až 2,2násobně u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a onemocněním ledvin v konečném stadiu. U pacientů s CHOPN s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace, eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) může být přípravek Amidil AmiHaler užíván v doporučené dávce. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), včetně pacientů s onemocněním ledvin v konečném stadiu, vyžadujícím hemodialýzu, by měl být přípravek Amidil AmiHaler podáván pouze tehdy, pokud očekávaný přínos léčby převáží potenciální riziko (viz bod 4.4).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Účinky, které lze přičíst antimuskarinovým účinkům glykopyrtronium-bromidu, zahrnovaly mírný až střední vzestup srdeční frekvence u psů, opacitý čochy u potkanů a reverzibilní změny spojené se sníženou sekrecí žláz u potkanů a psů. U potkanů byla pozorována mírná podrážděnost nebo adaptivní změny respiračního traktu. Všechny tyto nálezy byly pozorovány při expozicích významně vyšších, než jsou ty očekávané u lidí.

Glykopyrtronium nemělo u potkanů nebo králíků po inhalačním podání teratogenní účinek. Fertilita a prenatální a postnatální vývoj nebyly u potkanů ovlivněny. Glykopyrtronium-bromid a jeho metabolity neprocházely významně přes placentární bariéru březích myší, králíků a psů.

Glykopyrtronium-bromid (včetně jeho metabolitů) byl vylučován do mateřského mléka potkanů a dosahoval až 10násobně vyšších koncentrací v mateřském mléce než v krvi samic.

Studie genotoxicity neodhalily žádný mutagenní ani klastogenní účinek glykopyrtronium-bromidu. Studie kancerogenity u transgenních myší při perorálním podání a u potkanů při inhalačním podání neodhalily žádný důkaz kancerogenity při systémových expozicích (AUC) přibližně 53násobně vyšších u myší a 75násobně vyšších u potkanů než při maximální doporučené dávce 44 mikrogramů jednou denně u člověka.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Obsah tobolky

Monohydrát laktosy

Magnesium-stearát

#### Obal tobolky

*Víčko tobolky:*

Hypromelosa

Karagenan (E407)

Indigokarmín (E132)

Chlorid draselný

Čištěná voda

*Tělo tobolky:*

Hypromelosa

Karagenan (E407)

Chlorid draselný

Čištěná voda

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Inhalátor z každého balení je třeba zlikvidovat po spotřebování všech tobolek z daného balení.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte tobolky v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tobolky je třeba vyjmout z blistru pouze bezprostředně před použitím.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Amidil AmiHaler je jednodávkový inhalátor suchého prášku. Tělo inhalátoru a náústek jsou vyrobeny z akrylonitril-butadien-styrenového kopolymeru (ABS), víčko je vyrobeno z polypropylenu (PP), jezdec je vyroben z polyoxymetyleny (POM). Jehličky jsou vyrobeny z nerezové oceli.

OPA/Al/PVC – Al/PET perforovaný odlupovací blistr.

Balení obsahující 30x1, 60x1 nebo 90x1 tvrdých tobolek, spolu s jedním inhalátorem.

Součástí balení je příbalová informace.

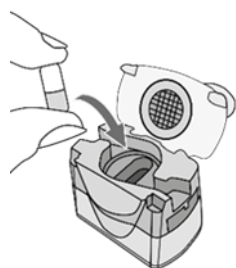
Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

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

Pro každé balení použijte přiložený nový inhalátor. Inhalátor v každém balení je třeba zlikvidovat po spotřebování všech tobolek z daného balení.

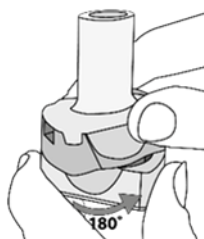
### Návod a způsob použití

Před použitím přípravku Amidil AmiHaler si, prosím, přečtěte celý **Návod k použití**.



**Vložte**

**1**



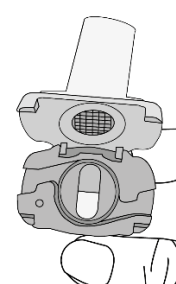
**Propíchněte a uvolněte**

**2**



**Hluboce vdechujte  
(inhalujte)**

**3**



**Zkontrolujte,  
zda je tobolka prázdná**

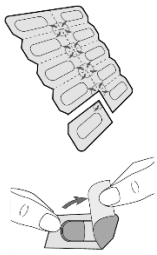
**Zkon-  
trolujte**



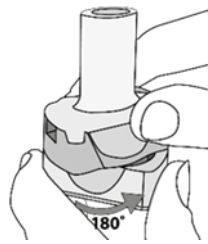
Krok 1a:  
**Sejměte víčko**



Krok 1b:  
**Otevřete inhalátor**



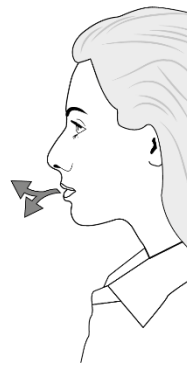
Krok 1c:  
**Vyjměte tobolku**  
Odrhňte jeden z blistrů z blistrové karty. Pro otevření blistru stáhněte ochrannou fólii a vyjměte tobolku. Neprotlačujte tobolku skrz fólii. Tobolku nepolykejte



Krok 2a:  
**Jedenkrát propíchněte tobolku**

Držte inhalátor ve zpřímené poloze. Propíchněte tobolku otočením těla inhalátoru o 180°. Měl(a) byste slyšet zvuk vzniklý propíchnutím tobolky.

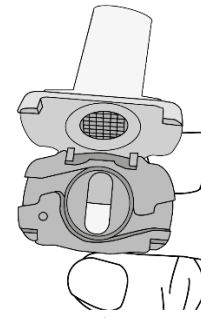
Tobolku propíchněte pouze jednou.



Krok 3a:  
**Zhluboka vydechněte**  
Předtím, než začnete s inhalací, klidně, pomalu a zhluboka, jak je to jen možné, vydechněte mimo inhalátor. Do inhalátoru nefoukejte.



Krok 3b:  
**Hluboce inhalujte lék**  
Držte inhalátor tak, jak je znázorněno na obrázku. Vložte náústek do úst a pevně kolem něho stiskněte rty. Rychle a hluboce, jak je to jen možné, se nadechněte. Během inhalace uslyšíte bzučivý zvuk. Během inhalace můžete cítit chuť přípravku.



**Zkontrolujte, zda je tobolka prázdná**

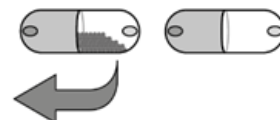
Otevřete inhalátor, abyste viděl(a), zda v tobolce nezůstal nějaký prášek.

Pokud v tobolce zůstal nějaký prášek:

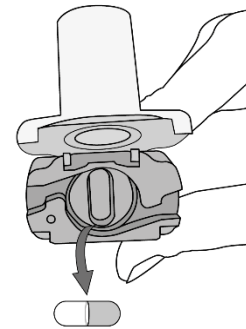
- Zavřete inhalátor.
- Opakujte kroky 3a až 3c.

**Zbýlý prášek**

**Prázdná**





**Vraťte se ke kroku 3**



**Odstraňte prázdnou tobolku**

Prázdnou tobolku vyhod'te do domácího odpadu. Uzavřete inhalátor a nasad'te víčko.

		<p><b>Krok 3c:</b>  <b>Zadržte dech</b>  Bezprostředně po inhalaci zadržte dech na 5 – 10 sekund, poté pomalu vydechněte mimo inhalátor.</p>	
 <p><b>Krok 1d:</b>  <b>Vložte tobolku</b>  <u>Nikdy nevkládejte tobolku přímo do náústku.</u></p>  <p><b>Krok 1e:</b>  <b>Zavřete inhalátor</b></p>			<p><b>Důležité informace</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tobolky přípravku Amidil AmiHaler musí být vždy uchovány v blistrové kartě a vyjmuty pouze těsně před použitím.</li> <li>• Neprotlačujte tobolky skrz krycí fólii, abyste ji vyjmul(a) z blistru.</li> <li>• Tobolku nepolykejte.</li> <li>• Nepoužívejte tobolky přípravku Amidil AmiHaler s jiným inhalátorem.</li> <li>• Nepoužívejte inhalátor Amidil AmiHaler k použití tobolek jiného přípravku.</li> <li>• Nikdy nevkládejte tobolku do Vašich úst nebo do náústku inhalátoru.</li> <li>• Neotáčejte tělem inhalátoru více než jednou.</li> <li>• Nefoukejte do náústku.</li> <li>• Neotáčejte tělem inhalátoru během inhalování skrz náustek.</li> <li>• Prostředek obsahuje ostré jehličky. Nikdy nestrkejte prsty do komůrky pro tobolky, abyste se vyhl(a) poranění.</li> <li>• Nemanipulujte s tobolekami mokřými rukama.</li> <li>• Nikdy nemyjte inhalátor vodou.</li> </ul>
<p>Váše balení inhalátoru Amidil AmiHaler obsahuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeden inhalátor Amidil AmiHaler</li> <li>• Jedna nebo více blistrových karet, obsahující tobolky přípravku Amidil AmiHaler k použití v inhalátoru</li> </ul>		<p><b>Časté dotazy</b></p> <p><b>Proč inhalátor nevydával žádný zvuk, když jsem inhaloval(a)?</b></p>	<p><b>Čištění inhalátoru</b></p> <p>Otřete náústek zevnitř i zvenku čistým a suchým kouskem látky, která nepouští vlákna, abyste odstranil(a) zbytky prášku. Uchovávejte inhalátor v</p>

	<p>Tobolka může být zaseknuta v komůrce pro tabletky. Pokud k tomu dojde, opatrně uvolněte tabletku poklepáním na tělo inhalátoru. Léčivo inhalujte znovu opakováním kroků 3a až 3c.</p>	<p>suchu. Nikdy neomývejte Váš inhalátor vodou.</p>
<p><b>Inhalátor Tělo inhalátoru+Náústek Blistrová karta</b></p>	<p><b>Co mám dělat, pokud uvnitř tabletky zůstane prášek?</b>        Neobdržel(a) jste dostatečnou dávku Vašeho léku. Uzavřete inhalátor a opakujte kroky 3a až 3c.</p> <p><b>Po inhalaci jsem kašlal(a) – vadí to něčemu?</b>        To se může stát. Pokud je tabletky prázdná, obdržel(a) jste dostatek Vašeho léku.</p> <p><b>Cítil jsem na jazyku malé kousky tabletky – vadí to něčemu?</b>        To se může stát. Není to škodlivé. Šance, že se tabletky rozpadne na malé kousky, se zvyšuje, pokud je tabletky propíchnuta více než jednou.</p>	<p><b>Likvidace inhalátoru po použití</b>        Každý inhalátor musí být zlikvidován po použití všech tabletek. Zeptejte se svého lékárníka, jak zlikvidovat léčiva a inhalátory, které již nejsou potřeba.</p>

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

14/458/23-C

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 2. 2025

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 2. 2025