

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amidil Combi AmiHaler 85 mikrogramů/43 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 143 mikrogramů indakaterol-maleinátu, odpovídající 110 mikrogramům indakaterolu (*Indacaterolum*) a 63 mikrogramů glykopyrroonium-bromidu, odpovídající 50 mikrogramům glykopyrroonia (*Glycopyrronium*).

Jedna podaná dávka (dávka uvolněna přes náustek inhalátoru) obsahuje 110 mikrogramů indakaterol-maleinátu, odpovídající 85 mikrogramům indakaterolu a 54 mikrogramů glykopyrroonium-bromidu, odpovídající 43 mikrogramům glykopyrroonia.

#### Pomocná látka se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci v tvrdé tobolce (prášek k inhalaci)

Tvrdé tobolky se zeleným víčkem a čířým, průhledným tělem vyrobené z HPMC (hypromelózy), tobolky velikosti 3, obsahující bílý nebo téměř bílý prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Amidil Combi AmiHaler je indikován jako udržovací bronchodilatační léčba k úlevě od příznaků u dospělých pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

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

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

##### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší populace*

Přípravek Amidil Combi AmiHaler může být podáván v doporučené dávce starším pacientům (ve věku 75 let a více).

### *Porucha funkce ledvin*

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

### *Porucha funkce jater*

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

### *Pediatrická populace*

Použití přípravku Amidil Combi AmiHaler u pediatrické populace (ve věku do 18 let) v indikaci CHOPN není relevantní. Bezpečnost a účinnost přípravku Amidil Combi AmiHaler u dětí nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Pouze k inhalačnímu podání. Tobolky se nesmí polykat.

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

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

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

Přípravek Amidil Combi AmiHaler nesmí být podáván souběžně s léčivými přípravky obsahujícími jiné beta-adrenergní agonisty s dlouhodobým účinkem nebo muskarinové antagonisty s dlouhodobým účinkem, což jsou farmakoterapeutické skupiny, do nichž patří složky přípravku Amidil Combi AmiHaler (viz bod 4.5).

### Astma

Přípravek Amidil Combi AmiHaler se nesmí používat k léčbě astmatu kvůli absenci údajů v této indikaci.

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

### Není určen pro akutní použití

Přípravek Amidil Combi AmiHaler není indikován k léčbě akutních epizod bronchospasmu.

### Hypersenzitivita

Po podání indakaterolu nebo glykopyrronia, které jsou léčivými látkami přípravku Amidil Combi AmiHaler, byly hlášeny okamžité reakce z precitlivělosti. Pokud se objeví známky svědčící o alergických reakcích, zejména angioedém (obtíže při dýchání nebo polykání, otok jazyka, rtů a obličeje), kopřivka nebo kožní vyrážka, je třeba léčbu okamžitě přerušit a nahradit jí alternativní léčbou.

### Paradoxní bronchospasmus

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

### Anticholinergní účinky vztahující se ke glykopyrroni

#### *Glaukom s uzavřeným úhlem*

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

Pacienti by měli být informováni o známkách a příznacích akutního glaukomu s uzavřeným úhlem a měli by být poučeni, aby přestali používat přípravek Amidil Combi AmiHaler, jakmile se objeví známky nebo příznaky tohoto onemocnění.

#### *Retence moči*

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

### Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin

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

### Kardiovaskulární účinky

U pacientů s kardiovaskulárními poruchami (onemocnění koronárních tepen, akutní infarkt myokardu, srdeční arytmie, hypertenze) je nutné přípravek Amidil Combi AmiHaler používat s opatrností.

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

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

### Hypokalémie

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

Klinicky významné projevy hypokalémie nebyly v klinických studiích s indakaterolem a glykopyrroniem v doporučené terapeutické dávce pozorovány (viz bod 5.1).

### Hyperglykémie

Inhalace vysokých dávek beta<sub>2</sub>-adrenergických agonistů může zvýšit hladiny glukózy v plazmě. U diabetických pacientů je nutné po zahájení léčby přípravkem Amidil Combi AmiHaler pečlivěji monitorovat glukózu v plazmě.

Během dlouhodobých klinických studií zaznamenalo při podání fixní kombinace indakaterolu a glykopyrronia v doporučené dávce více pacientů klinicky pozorovatelné změny glykémie (4,9 %) v porovnání s placebem (2,7 %). Fixní kombinace indakaterolu a glykopyrronia nebyla studována u pacientů se špatně kontrolovaným diabetes mellitus, proto se u těchto pacientů doporučuje opatrnost a vhodné monitorování.

### Celkové poruchy

U pacientů s konvulzivními poruchami nebo thyreotoxikózou a u pacientů s neobvyklou odpovědí na beta<sub>2</sub>-adrenergní agonisty musí být přípravek Amidil Combi AmiHaler podáván s opatrností.

### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu (která může obsahovat mléčné proteiny). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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

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

Specifické interakční studie s indakaterolem a glykopyrroniem ve fixní kombinaci nebyly provedeny. Informace o možných interakcích je založena na interakčním potenciálu každé z obou léčivých látek.

### Souběžné podávání se nedoporučuje

#### *Beta-adrenergní blokátory*

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

#### *Anticholinergika*

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

#### *Sympatomimetika*

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

### Při souběžném podávání je nutná opatrnost

#### *Hypokalemická léčba*

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

### Při souběžném podávání je nutno vzít v úvahu

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

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

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

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

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

##### Těhotenství

Údaje o podávání indakaterolu a glykopyrronia ve fixní kombinaci těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky při klinicky relevantních expozicích (viz bod 5.3).

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

##### Kojení

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

##### Fertilita

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

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Amidil Combi AmiHaler nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně, výskyt závratí může ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Uvedený bezpečnostní profil je založen na zkušenostech s přípravkem Amidil Combi AmiHaler a jeho jednotlivými léčivými látkami.

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Údaje o bezpečnosti indakaterolu a glykopyrronia ve fixní kombinaci se odvíjí od expozice až 15 měsíců při doporučené terapeutické dávce.

Fixní kombinace indakaterol-maleinátu a glykopyrronium-bromidu vykazovala podobné nežádoucí účinky jako u jednotlivých složek. Jelikož přípravek obsahuje indakaterol a glykopyrronium, stejný typ a závažnost nežádoucích účinků spojených s jednotlivými složkami lze očekávat u kombinace.

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

### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

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

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnost přiřazená ke každému nežádoucímu účinku je navíc založena na následující konvenci: 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**

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

<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Obstrukce močového měchýře a retence moči	Časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Pyrexie <sup>1</sup>	Časté
Bolest na hrudi	Časté
Periferní edém	Méně časté
Únava	Méně časté

<sup>1</sup> Nežádoucí účinek pozorovaný u indakaterolu a glykopyrronia ve fixní kombinaci, nikoliv však u jednotlivých složek.

<sup>2</sup> Hlášení získaná po uvedení na trh; četnosti výskytu jsou však vypočteny na základě údajů z klinických studií.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Kašel byl častý, avšak obvykle mírný.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

[sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## 4.9 Předávkování

Informace o klinicky relevantním předávkování přípravkem Amidil Combi AmiHaler nejsou k dispozici.

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, sympatomimetika v kombinaci s anticholinergiky včetně trojkombinací s kortikosteroidy, ATC kód: R03AL04

#### Mechanismus účinku

##### *Indakaterol a glykopyrronium ve fixní kombinaci*

Když jsou indakaterol a glykopyrronium podávány souběžně v přípravku Amidil Combi AmiHaler, vykazují aditivní účinek díky jejich rozdílnému mechanismu účinku cílenému na různé receptory a cesty k dosažení relaxace hladké svaloviny. Vzhledem k rozdílné hustotě beta<sub>2</sub>-adrenoceptorů a M3-receptorů v centrálních a periferních dýchacích cestách, beta<sub>2</sub>-agonisté by měli být účinnější při relaxaci periferních dýchacích cest, zatímco anticholinergní složka může být účinnější u centrálních

dýchacích cest. Proto může být pro bronchodilataci periferních i centrálních dýchacích cest v plicích člověka prospěšná kombinace beta<sub>2</sub>-adrenergních agonistů a muskarinových antagonistů.

#### *Indakaterol*

Indakaterol je dlouhodobě působící beta<sub>2</sub>-adrenergní agonista k podávání jednou denně.

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

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

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

#### *Glykopyrronium*

Glykopyrronium je inhalační dlouhodobě působící antagonist muskarinových receptorů (anticholinergikum) určený pro udržovací bronchodilatační léčbu CHOPN podávanou jednou denně.

Parasympatická inervace je hlavní bronchokonstrikční nervový systém v dýchacích cestách a cholinergní tonus představuje klíčovou reverzibilní složku obstrukce dýchacích cest u CHOPN.

Glykopyrronium blokuje bronchokonstrikční účinek acetylcholinu na buňky hladkých svalů dýchacích cest, a tím dochází k dilataci dýchacích cest.

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

#### Farmakodynamické účinky

Kombinace indakaterolu a glykopyrronia v přípravku Amidil Combi AmiHaler vykazala rychlý nástup účinku během 5 minut po podání dávky. Účinek zůstává konstantní během celého 24hodinového dávkovacího intervalu.

Průměrný bronchodilatační účinek odvozený od sériového měření FEV<sub>1</sub> během 24 hodin byl 320 ml po 26 týdnech léčby. Účinek indakaterolu a glykopyrronia ve fixní kombinaci byl signifikantně větší v porovnání se samotným indakaterolem, glykopyrroniem nebo tiotropiem (rozdíl 110 ml pro každé porovnání).

V porovnání s placebem nebo jednotlivými složkami v monoterapii nebyla u indakaterolu a glykopyrronia ve fixní kombinaci pozorována tachyfylaxe.

#### *Účinek na srdeční rytmus*

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

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

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

#### *QT interval*

Studie s průběžným měřením QT (TQT) na zdravých dobrovolnících s vysokými dávkami inhalovaného indakaterolu (až dvojnásobek maximální doporučené terapeutické dávky) neprokázala klinicky významný vliv na QT interval. Podobně nebylo u glykopyrronia pozorováno prodloužení QT intervalu v TQT studii po inhalaci osminásobku doporučené terapeutické dávky.

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

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

#### *Sérový draslík a glukóza v krvi*

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

#### *Účinky na plicní funkce*

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

Rozsah účinku závisel na stupni reverzibility omezení průchodnosti dýchacích cest před zahájením léčby (testované podáním krátkodobě bronchodilatačně působícího muskarinového antagonisty a krátkodobě bronchodilatačně působícího beta<sub>2</sub>-agonisty): pacienti s nejnižším stupněm reversibility na začátku léčby (<5%) obecně vykazovali nižší bronchodilatační odezvu než pacienti s vyšším stupněm reverzibility na začátku léčby ( $\geq 5\%$ ). Po 26 týdnech (primární cílový parametr) zvyšovaly indakaterol

a glykopyrronium hodnotu trough FEV<sub>1</sub> o 80 ml u pacientů (indakaterol a glykopyrronium n=82; placebo n=42) s nejnižším stupněm reverzibility (<5%) (p=0,053) a o 220 ml u pacientů (indakaterol a glykopyrronium n=392, placebo n=190) s vyšším stupněm reverzibility na začátku léčby (≥5%) v porovnání s placebem (p<0,001).

#### *Trough a vrcholové FEV<sub>1</sub>*

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

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

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

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

#### *FEV<sub>1</sub> AUC*

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

#### *Výsledky léčby příznaků*

##### *Dušnost*

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

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

### *Kvalita života vztažená k zdravotnímu stavu*

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

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

### *Denní aktivity*

Indakaterol s glykopyrroniem vykázaly statisticky významně vyšší zlepšení procenta „dní se schopností vykonávat běžné denní aktivity“ po 26 týdnech (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců 8,45 %;  $p<0,001$ ) v porovnání s tiotropiem. V týdnu 64 vykázaly indakaterol s glykopyrroniem zlepšení v absolutních číslech oproti glykopyrroni (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců 1,95 %;  $p=0,175$ ) a statisticky významné zlepšení v porovnání s tiotropiem (léčebný rozdíl vyjádřený metodou nejmenších čtverců 4,96 %;  $p=0,001$ ).

### *Exacerbace CHOPN*

V 64týdenní studii srovnávající fixní kombinaci indakaterolu a glykopyrronia ( $n=729$ ), glykopyrronium ( $n=739$ ) a tiotropium ( $n=737$ ) indakaterol s glykopyrroniem snižoval roční četnost středně těžkých nebo těžkých exacerbací CHOPN o 12 % v porovnání s glykopyrroniem ( $p=0,038$ ) a o 10 % v porovnání s tiotropiem ( $p=0,096$ ). Počet středně těžkých nebo těžkých exacerbací CHOPN na pacienta a rok během léčebné periody byl 0,94 u fixní kombinace indakaterol/glykopyrronium (812 příhod), 1,07 u glykopyrronia (900 příhod) a 1,06 u tiotropia (898 příhod). Fixní kombinace indakaterolu a glykopyrronia rovněž statisticky významně snižovala roční počet všech exacerbací CHOPN (lehkých, středně těžkých nebo těžkých) o 15 % v porovnání s glykopyrroniem ( $p=0,001$ ) a o 14 % v porovnání s tiotropiem ( $p=0,002$ ). Počet všech exacerbací CHOPN na pacienta a rok byl 3,34 u indakaterolu a glykopyrronia (2 893 příhod), 3,92 u glykopyrronia (3 294 příhod) a 3,89 u tiotropia (3 301 příhod).

V 52týdenní studii srovnávající indakaterol/glykopyrronium ( $n=1 675$ ) a flutikason/salmeterol ( $n= 1 679$ ) dosáhla kombinace indakaterol/glykopyrronium primárního cíle studie non-inferiority v poměru ke všem exacerbacím CHOPN (mírné, středně těžké nebo těžké) v porovnání s kombinací flutikason/salmeterol. Počet všech exacerbací CHOPN/pacientoroků byl 3,59 u indakaterolu/glykopyrronia (4 531 příhod) a 4,03 u flutikasonu/salmeterolu (4 969 příhod). Kombinace indakaterol/glykopyrronium dále prokázala superioritu ve snížení ročního výskytu všech exacerbací o 11 % versus flutikason/salmeterol ( $p=0,003$ ).

V porovnání s kombinací flutikason/salmeterol, kombinace indakaterol/glykopyrronium snížila roční výskyt středně těžkých nebo těžkých exacerbací o 17 % ( $p<1,001$ ), a těžkých exacerbací (vyžadujících hospitalizaci) o 13 % (statisticky nevýznamné,  $p=0,231$ ). Počet středně těžkých nebo těžkých exacerbací CHOPN/pacientoroků byl 0,98 u indakaterolu/glykopyrronia (1 265 příhod) a 1,19 u flutikasonu/salmeterolu (1 452 příhod). Kombinace indakaterol/glykopyrronium prodloužila dobu do nástupu první středně těžké nebo těžké exacerbace s 22 % snížením rizika těchto exacerbací ( $p<0,001$ ) a prodloužil dobu do nástupu první těžké exacerbace s 19 % snížením rizika těžké exacerbace ( $p=0,046$ ).

Výskyt pneumonie byl 3,2 % v rameni studie s indakaterolem/glykopyrroliem v porovnání se 4,8% v rameni s flutikasonem/salmeterolem ( $p=0,017$ ). Doba do nástupu první pneumonie byla u kombinace indakaterol/glykopyrrolium v porovnání s flutikasonem/salmeterolem prodloužena ( $p=0,013$ ).

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

#### *Použití záchranné medikace*

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

#### *Tolerance zátěže*

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

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním přípravkem obsahujícím indakaterol-maleinát a glykopyrrolium-bromid u všech podskupin pediatrické populace s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

#### *Indakaterol and glykopyrrolium ve fixní kombinaci*

Po inhalaci přípravku Amidil Combi AmiHaler činil medián doby k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací indakaterolu a glykopyrrolium přibližně 15 minut, respektive 5 minut.

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

Po inhalaci indakaterolu a glykopyrrolium ve fixní kombinaci byla absolutní biologická dostupnost indakaterolu stanovena na 61-85 % uvolněné dávky a u glykopyrrolium činila přibližně 47 % uvolněné dávky.

Expozice glykopyrrolium v rovnovážném stavu po inhalaci indakaterolu a glykopyrrolium ve fixní kombinaci byla podobná systémové expozici po inhalačním podání glykopyrrolium v monoterapii.

#### *Indakaterol*

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

### *Glykopyrronium*

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

### Distribuce

#### *Indakaterol*

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

### *Glykopyrronium*

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

### Biotransformace

#### *Indakaterol*

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

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

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

### *Glykopyrronium*

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

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

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

## Eliminace

### *Indakaterol*

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

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

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

### *Glykopyrronium*

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

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

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

Pokles plazmatických koncentrací glykopyrronia 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 glykopyrronia do systémové cirkulace během 24 hodin i déle po inhalaci.

## Linearita/nelinearita

### *Indakaterol*

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

### *Glykopyrronium*

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

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Indakaterol a glykopyrronium ve fixní kombinaci*

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

Stav kouření a hodnota FEV<sub>1</sub> před léčbou neměly patrný vliv na systémovou expozici indakaterolu a glykopyrronia po inhalaci jejich fixní kombinace.

### *Indakaterol*

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

### *Glykopyrronium*

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

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

### *Pacienti s poruchou funkce jater*

#### *Indakaterol a glykopyrronium ve fixní kombinaci*

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

### *Indakaterol*

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

### *Glykopyrronium*

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

### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

#### *Indakaterol a glykopyrronium ve fixní kombinaci*

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

### *Indakaterol*

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

### *Glykopyrronium*

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

### *Etnicita*

#### *Indakaterol a glykopyrronium ve fixní kombinaci*

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

### *Indakaterol*

Mezi etnickými podskupinami nebyly pozorovány žádné rozdíly. Pro černošskou populaci jsou k dispozici pouze omezené zkušenosti s léčbou.

### *Glykopyrronium*

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### *Indakaterol a glykopyrronium ve fixní kombinaci*

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

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

Během studie embryo-fetálního vývoje u potkanů nebyl při žádné dávce indakaterolu a glykopyrronia ve fixní kombinaci pozorován vliv na embryo nebo plod. Systémové expozice (AUC) indakaterolu a glykopyrronia v dávce nevyvolávající pozorovatelné nežádoucí účinky (*no-observed-adverse-effect level* – NOAEL) byly 79-, resp. 126násobně vyšší než u člověka.

### *Indakaterol*

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

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

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

### *Glykopyrronium*

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

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

Glykopyrrolonium nemělo po inhalačním podání teratogenní účinek u potkanů ani králíků. Fertilita a prenatální a postnatální vývoj nebyly u potkanů ovlivněny. Glykopyrrolonium-bromid a jeho metabolity neprocházely významně přes placentární bariéru březích myší, králíků a psů. Glykopyrrolonium-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 glykopyrrolonium-bromidu. Studie kancerogenního potenciálu u transgenních myší při perorálním podání a u potkanů při inhalačním podání neprokázaly kancerogenní účinek při systémové expozici (AUC) přibližně 53násobně vyšší u myší a přibližně 75násobně vyšší u potkanů než při maximální doporučené dávce jednou denně u člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Monohydrát laktózy

Magnesium-stearát

#### Obal tobolky

*Vičko tobolky:*

Indigokarmín

Žlutý oxid železitý (E172)

Karagenan

Chlorid draselný

Hypromelóza

Čištěná voda

*Tělo tobolky:*

Karagenan

Chlorid draselný

Hypromelóza

Čištěná voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Tobolky je třeba vyjmout z blistru pouze bezprostředně před použitím.

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

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

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

Jednodávkový inhalátor suchého prášku je součástí každého balení přípravku Amidil Combi AmiHaler. Tělo inhalátoru a náustek 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 za studena tvarovaný blistr

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

Součástí balení je příbalová informace.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

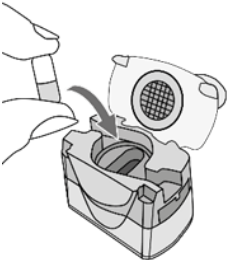
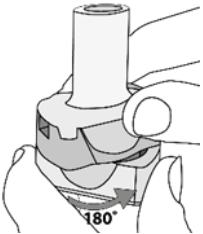

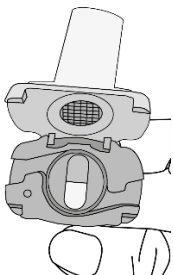

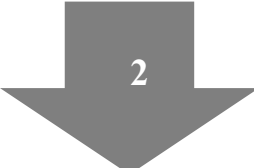


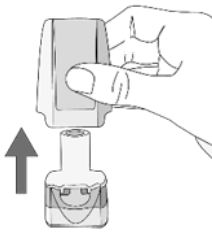
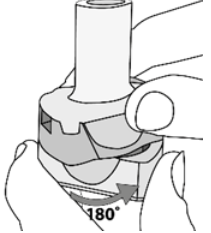
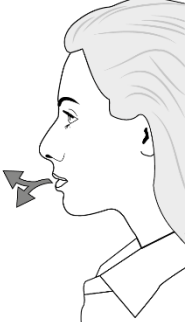
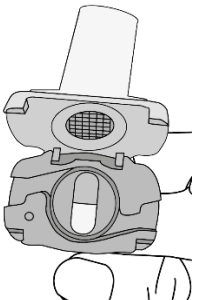
## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

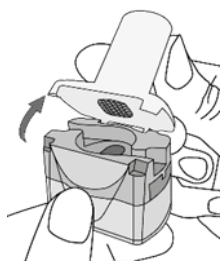
Pro každé balení použijte přiložený nový inhalátor. Inhalátor v každém balení je třeba zlikvidovat po spotřebování všech tobolek z daného balení.

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

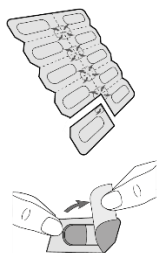
### Návod a způsob použití

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

 <p><b>Vložte</b></p>	 <p><b>Propíchněte tobolku</b></p>	 <p><b>Hluboce vdechněte (inhalujte)</b></p>	 <p><b>Zkontrolujte, zda je tobolka prázdná</b></p>
 <p>1</p>	 <p>2</p>	 <p>3</p>	 <p>Zkontrolujte</p>
 <p><b>Krok 1a:</b> <b>Sejměte víčko</b></p>	 <p><b>Krok 2a:</b> <b>Jedenkrát propíchněte tobolku</b> Držte inhalátor ve vzpřímené poloze. Propíchněte tobolku otočením těla inhalátoru o 180°.</p>	 <p><b>Krok 3a:</b> <b>Zhluboka vydechněte</b></p>	 <p><b>Zkontrolujte, zda je tobolka prázdná</b> Otevřete inhalátor, abyste viděl(a), zda v tobolce nezůstal nějaký prášek.</p>



Krok 1b:  
**Otevřete inhalátor**



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

Měl(a) byste slyšet zvuk vzniklý propíchnutím tobolky.  
Tobolku propíchněte pouze jednou.

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 náustek 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.



Krok 3c:  
**Zadržte dech**  
Bezprostředně po inhalaci zadržte dech minimálně na 5 – 10 sekund, poté pomalu vydechněte mimo inhalátor.

Pokud v tobolce zůstal nějaký prášek:

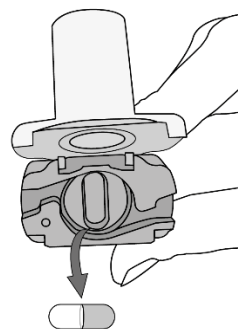
- Zavřete inhalátor.
- Opakujte kroky 3a až 3c.

**Zbýlý prášek**

**Prázdná**

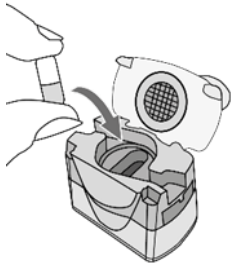


Vraťte se ke kroku 3

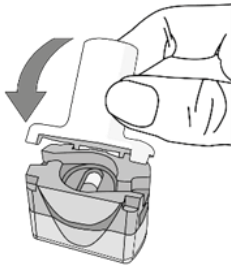


**Odstraňte prázdnou tobolku**

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



Krok 1d:  
**Vložte tobolku**  
Nikdy nevkládejte tobolku přímo do náústku.



Krok 1e:  
**Zavřete inhalátor**

### Důležité informace

- Tobolky přípravku Amidil Combi AmiHaler musí být vždy uchovány v blistrové kartě a vyjmuty pouze těsně před použitím.
- Neprotlačujte tobolku skrz krycí fólii, abyste ji vyjmul(a) z blistru.
- Tobolku nepolykejte.
- Nepoužívejte tobolky přípravku Amidil Combi AmiHaler s jiným inhalátorem.
- Nepoužívejte inhalátor Amidil Combi AmiHaler k použití tobolek jiného přípravku.
- Nikdy nevkládejte tobolku do Vašich úst nebo do náústku inhalátoru.
- Neotáčejte tělem inhalátoru více než jednou.
- Nefoukejte do náústku
- Neotáčejte tělem inhalátoru během inhalování skrz náústek.
- Prostředek obsahuje ostré jehličky. Nikdy nestrkejte prsty do komůrky pro tobolky během otáčení tělem inhalátoru, abyste se vyhl(a) poranění.
- Nemanipulujte s tobočkami mokřýma rukama.
- Nikdy nemyjte inhalátor vodou.

Váše balení inhalátoru Amidil Combi AmiHaler obsahuje:

- Jeden inhalátor Amidil Combi AmiHaler
- Jedna nebo více blistrových karet, obsahující tobolky přípravku Amidil Combi AmiHaler k použití v inhalátoru

### Časté dotazy

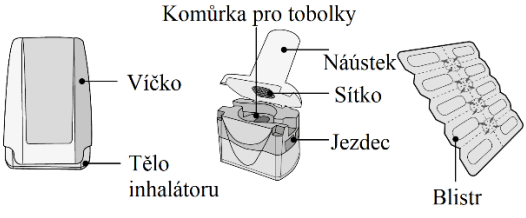
#### Proč inhalátor nevydával žádný zvuk, když jsem inhaloval(a)?

Tobolka může být zaseknuta v komůrce pro tobolky. Pokud k tomu dojde, opatrně uvolněte tobolku poklepáním na tělo

### Čištění inhalátoru

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

### Likvidace inhalátoru po použití

 <p><b>Inhalátor</b> Tělo inhalátoru+Náústek Blistrová karta</p>	<p>inhalátoru. Lék inhalujte znovu opakovaním kroků 3a až 3c.</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>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. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański  
 Polsko

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

14/161/24-C

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 8. 2025

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 8. 2025