

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Amidil Combi AmiHaler

85 mikrogramov/43 mikrogramov inhalačný prášok v tvrdých kapsulách

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna kapsula obsahuje 143 mikrogramov indakaterólium-maleátu, čo zodpovedá 110 mikrogramom indakaterolu (*indacaterol*), a 63 mikrogramov glykopyrónium-bromidu, čo zodpovedá 50 mikrogramom glykopyrónia (*glycopyrronium*).

Jedna podaná dávka (dávka, ktorá opustí náustok inhalátora) obsahuje 110 mikrogramov indakaterólium-maleátu, čo zodpovedá 85 mikrogramom indakaterolu, a 54 mikrogramov glykopyrónium-bromidu, čo zodpovedá 43 mikrogramom glykopyrónia.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna kapsula obsahuje 23,5 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný prášok v tvrdej kapsule (inhalačný prášok)

Tvrde kapsuly so zeleným viečkom a čírym, priehľadným telom vyrobeným z HPMC (hypromelózy), veľkosť kapsuly 3, obsahujúce biely alebo takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Amidil Combi AmiHaler je indikovaný ako udržiavacia bronchodilatačná liečba na zmiernenie symptómov u dospelých pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčanou dennou dávkou je inhalácia obsahu jednej kapsuly raz denne pomocou inhalátora Amidil Combi AmiHaler.

Amidil Combi AmiHaler sa odporúča podávať každý deň v rovnakom čase. V prípade vynechania dávky sa má ďalšia dávka podať čo najskôr v ten istý deň. Je potrebné poučiť pacientov, aby si nepodali viac ako jednu dávku za deň.

Osobitné populácie

Staršia populácia

Amidil Combi AmiHaler sa v odporúčanej dávke môže používať u starších pacientov (vo veku 75 rokov a starších).

Porucha funkcie obličiek

Amidil Combi AmiHaler sa v odporúčanej dávke môže používať u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo v terminálnom štádiu choroby obličiek vyžadujúcom dialýzu sa má používať iba vtedy, ak očakávaný prínos prevýši možné riziko (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Amidil Combi AmiHaler môžu používať v odporúčanej dávke pacienti s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Nie sú dostupné údaje o použití lieku Amidil Combi AmiHaler u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, preto je potrebné u týchto pacientov postupovať opatrne (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie lieku Amidil Combi AmiHaler sa netýka pediatrickej populácie (mladší ako 18 rokov) v indikácii CHOCHP. Bezpečnosť a účinnosť lieku Amidil Combi AmiHaler u detí neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Len na inhalačné použitie. Kapsuly sa nesmú prehĺtať.

Kapsuly sa musia podávať iba pomocou inhalátora Amidil Combi AmiHaler (pozri časť 6.6). Má sa používať inhalátor dodaný pri každom novom predpísaní lieku.

Pacientov je potrebné poučiť, ako majú liek správne používať. Pacientov, ktorých dýchacie ťažkosti sa nezlepšili, sa treba opýtať, či liek namiesto inhalovania neprehltajú.

Návod na použitie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Amidil Combi AmiHaler sa nemá podávať súbežne s liekmi, ktoré obsahujú iné beta-adrenergné agonisty s dlhým účinkom alebo muskarínové antagonisty s dlhým účinkom, čo sú farmakoterapeutické skupiny, do ktorých patria zložky lieku Amidil Combi AmiHaler (pozri časť 4.5).

Astma

Amidil Combi AmiHaler sa nemá používať na liečbu astmy, pretože nie sú údaje o jeho použití v tejto indikácii.

Beta₂-adrenergné agonisty s dlhým účinkom môžu zvýšiť riziko závažných nežiaducich udalostí súvisiacich s astmou, vrátane úmrtí súvisiacich s astmou, keď sa používajú na liečbu astmy.

Liek nie je určený na akútne použitie

Amidil Combi AmiHaler nie je indikovaný na liečbu akútnych epizód bronchospazmu.

Precitlivenosť

Okamžité reakcie z precitlivosti boli hlásené po podaní indakaterolu alebo glykopyrónia, ktoré sú liečivami lieku Amidil Combi AmiHaler. Ak sa vyskytnú prejavy poukazujúce na alergické reakcie, najmä angioedém (ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, edém jazyka, pier a tváre), urtikária alebo kožná vyrážka, liečba sa má okamžite ukončiť a má sa začať alternatívna liečba.

Paradoxný bronchospazmus

Podanie lieku Amidil Combi AmiHaler môže mať za následok paradoxný bronchospazmus, ktorý môže byť život ohrozujúci. V prípade jeho výskytu sa má liečba okamžite ukončiť a má sa začať alternatívna liečba.

Anticholinergné účinky súvisiace s glykopyróniom

Glaukóm s úzkym uhlom

Nie sú dostupné údaje u pacientov s glaukómom s úzkym uhlom, preto sa má Amidil Combi AmiHaler u týchto pacientov používať opatrne.

Je potrebné pacientov poučiť o prejavoch a príznakoch akútneho glaukómu s úzkym uhlom a o nutnosti ukončiť používanie lieku Amidil Combi AmiHaler, ak sa vyskytne ktorýkoľvek z týchto prejavov alebo príznakov.

Retencia moču

Nie sú dostupné údaje u pacientov s retenciou moču, preto sa má Amidil Combi AmiHaler u týchto pacientov používať opatrne.

Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa zaznamenal mierny priemerný nárast celkovej systémovej expozície (AUC_{last}) glykopyróniu až do 1,4-násobku a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a s chorobou obličiek v terminálnom štádiu až do 2,2-násobku. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná glomerulárna filtrácia nižšia ako 30 ml/min/1,73 m²), vrátane pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúcim dialýzu, sa má Amidil Combi AmiHaler používať iba vtedy, ak očakávaný prínos prevyšuje možné riziko (pozri časť 5.2). U týchto pacientov je potrebné dôsledne sledovať výskyt možných nežiaducich reakcií.

Kardiovaskulárne účinky

Amidil Combi AmiHaler sa má podávať s opatrnosťou pacientom s kardiovaskulárnymi ochoreniami (ochorenie koronárnych artérií, akútny infarkt myokardu, srdcové arytmie, hypertenzia).

Beta₂-adrenergné agonisty môžu mať u niektorých pacientov klinicky významný účinok na kardiovaskulárny systém, čo sa môže prejaviť ako zvýšená srdcová frekvencia, zvýšený krvný tlak a/alebo iné symptómy. V prípade výskytu takýchto účinkov pri tomto lieku môže byť potrebné liečbu ukončiť. Okrem toho sa zaznamenali zmeny v elektrokardiograme (EKG) vyvolané beta-adrenergnými agonistami, napr. sploštenie T vlny, predĺženie QT intervalu a depresia ST segmentu, klinická významnosť týchto pozorovaní však nie je známa. Preto sa majú beta₂-adrenergné agonisty s dlhým účinkom (*long-acting beta₂-adrenergic agonists*, LABA) alebo lieky obsahujúce kombináciu s LABA, ako je Amidil Combi AmiHaler, používať opatrne u pacientov so známym alebo suspektným predĺžením QT intervalu alebo u pacientov liečených liekmi, ktoré ovplyvňujú QT interval.

Pacienti s nestabilnou ischemickou chorobou srdca, zlyhávaním ľavej komory, infarktom myokardu v anamnéze, arytmiou (okrem chronickej stabilnej fibrilácie predsiení), syndrómom dlhého QT intervalu v anamnéze alebo pacienti, ktorých QTc interval (metóda podľa Fridericia) bol predĺžený (> 450 ms), boli vylúčení z klinických skúšaní, preto s týmito skupinami pacientov nie sú žiadne skúsenosti. Amidil Combi AmiHaler sa má u týchto skupín pacientov používať opatrne.

Hypokaliémia

U niektorých pacientov môžu beta₂-adrenergné agonisty spôsobiť významnú hypokaliémiu, ktorá môže vyvolať nežiaduce účinky na kardiovaskulárny systém. Zníženie hladiny draslíka v sére je obvyčajne prechodné a nevyžaduje suplementáciu. U pacientov s ťažkou CHOCHP môže hypoxia a súbežná liečba ďalšími liekmi potenciovať hypokaliémiu, čo môže zvýšiť náchylnosť na srdcové arytmie (pozri časť 4.5).

Klinicky významné účinky hypokaliémie sa nepozorovali v klinických štúdiách s indakaterolom a glykopyróniom pri odporúčanej terapeutickej dávke (pozri časť 5.1).

Hyperglykémia

Inhalácia vysokých dávok beta₂-adrenergických agonistov môže viesť k zvýšeniu hladiny glukózy v plazme. U diabetických pacientov sa má na začiatku liečby liekom Amidil Combi AmiHaler dôslednejšie sledovať plazmatická glukóza.

Počas dlhodobých klinických štúdií sa u viac pacientov pri podávaní fixnej kombinácie indakaterolu a glykopyrónia v odporúčanej dávke vyskytli klinicky významné zmeny hladiny glukózy v krvi (4,9 %) než pri placebe (2,7 %). Indakaterol a glykopyrónium ako fixná kombinácia sa neskúmali u pacientov s nedostatočne kompenzovaným *diabetom mellitus*, preto sa odporúča opatrnosť a náležité sledovanie týchto pacientov.

Celkové poruchy

Amidil Combi AmiHaler sa má podávať s opatrnosťou pacientom s konvulzívnymi poruchami alebo tyreotoxikózou, ako i pacientom s neobvyklou odpoveďou na beta₂-adrenergické agonisty.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu (ktorá môžu obsahovať mliečne bielkoviny). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie perorálne inhalovaného indakaterolu a glykopyrónia pri rovnovážnom stave oboch liečiv neovplyvnilo farmakokinetiku ani jedného liečiva.

Osobitné interakčné štúdie s indakaterolom a glykopyróniom vo fixnej kombinácii sa neuskutočnili. Údaje o potenciále pre interakcie sa zakladajú na potenciále každého z oboch liečiv.

Súbežné použitie sa neodporúča

Beta-adrenergné blokátory

Beta-adrenergné blokátory môžu oslabiť alebo antagonizovať účinok beta₂-adrenergických agonistov. Preto sa Amidil Combi AmiHaler nemá podávať súbežne s beta-adrenergnými blokátormi (vrátane očných kvapiek), pokiaľ na ich používanie nie je závažný dôvod. Podľa potreby sa majú uprednostniť kardioselektívne beta-adrenergné blokátory, avšak musia sa podávať opatrne.

Anticholínergiká

Súbežné podanie lieku Amidil Combi AmiHaler s inými liekmi obsahujúcimi anticholínergiká sa neskúmalo, a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Sympatomimetiká

Súbežné podávanie iných sympatomimetík (samotných alebo ako súčasť kombinovanej liečby) môže potenciovať nežiaduce udalosti pri indakaterole (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom použití sa vyžaduje opatrnosť

Hypokaliemizujúca liečba

Súbežná hypokaliemizujúca liečba derivátmi metylxantínu, steroidmi alebo diuretikami nešetriacimi draslík môže potenciovať možný hypokaliemizujúci účinok beta₂-adrenergických agonistov, preto sa má používať opatrne (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom použití je potrebné vziať do úvahy

Metabolické interakcie a interakcie na úrovni transportérov

Inhibícia kľúčových molekúl podieľajúcich sa na klírense indakaterolu, CYP3A4 a glykoproteínu P (P-gp) zvyšuje systémovú expozíciu indakaterolu až na dvojnásobok. Miera zvýšenia expozície v dôsledku interakcií však nepredstavuje žiadny bezpečnostný problém vzhľadom na skúsenosti s bezpečnosťou liečby indakaterolom počas klinických štúdií trvajúcich až jeden rok pri dávkach až dvojnásobných oproti maximálnej odporúčanej dávke indakaterolu.

Cimetidín alebo iné inhibitory transportu organických katiónov

V klinických štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi zvyšoval cimetidín, inhibitor transportu organických katiónov, o ktorom sa predpokladá, že prispieva k vylučovaniu glykopyrónia obličkami, celkovú systémovú expozíciu (AUC) glykopyróniu o 22 % a znižoval obličkový klírens o 23 %. Na základe rozsahu týchto zmien sa neočakáva klinicky závažná lieková interakcia pri súbežnom používaní glykopyrónia s cimetidínom alebo inými inhibítormi transportu organických katiónov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití indakaterolu a glykopyrónia vo fixnej kombinácii u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity pri klinicky významných expozíciách (pozri časť 5.3).

Indakaterol môže inhibovať pôrodné kontrakcie relaxačným účinkom na hladké svalstvo maternice. Preto sa má Amidil Combi AmiHaler používať v gravidite len vtedy, ak očakávaný prínos pre pacientku je väčší ako potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa indakaterol, glykopyrónium a ich metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické/toxikologické údaje preukázali vylučovanie indakaterolu, glykopyrónia a ich metabolitov do mlieka u laktujúcich potkanov. Použitie lieku Amidil Combi AmiHaler u dojčiacich žien sa má zvažovať, iba ak je očakávaný prínos pre ženu väčší ako akékoľvek možné riziko pre dojča (pozri časť 5.3).

Fertilita

Reprodukčné štúdie a iné údaje u zvierat nenaznačujú problémy týkajúce sa fertility ani u samcov, ani u samíc.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Amidil Combi AmiHaler nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Výskyt závratov však môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Uvedený profil bezpečnosti sa zakladá na skúsenostiach s liekom Amidil Combi AmiHaler a s jeho jednotlivými liečivami.

Súhrn profilu bezpečnosti

Skúsenosť s bezpečnosťou indakaterolu a glykopyrónia vo fixnej kombinácii pozostáva z expozície trvajúcej do 15 mesiacov pri odporúčanej terapeutickej dávke.

Fixná kombinácia indakaterólium-maleátu a glykopyrónium-bromidu vykazovala podobné nežiaduce reakcie ako pri jeho jednotlivých zložkách. Keďže liek obsahuje indakaterol a glykopyrónium, druh a závažnosť nežiaducich reakcií súvisiacich s každou z týchto zložiek možno očakávať pri ich kombinácii.

Bezpečnostný profil charakterizujú typické anticholinérgné a beta-adrenergné symptómy súvisiace s jednotlivými zložkami kombinácie. Iné najčastejšie nežiaduce reakcie súvisiace s liekom (najmenej 3 % pacientov pri indakaterole s glykopyróniom a tiež častejšie ako pri placebe) boli kašeľ, nazofaryngitída a bolesť hlavy.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie zistené počas klinických skúšaní a zaznamenané po uvedení lieku na trh sú zoradené podľa tried orgánových systémov MedDRA (Tabuľka 1). V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, pričom najčastejšie reakcie sú prvé. V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti. Okrem toho sú zodpovedajúce kategórie frekvencie pre každú nežiaducu reakciu určené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka č. 1 Nežiaduce reakcie

Nežiaduce reakcie	Kategória frekvencie
Infekcie a nákazy	
Infekcia horných dýchacích ciest	Veľmi časté
Nazofaryngitída	Časté
Infekcia močových ciest	Časté
Sinusitída	Časté
Rinitída	Časté
Poruchy imunitného systému	
Precitlivenosť	Časté
Angioedém ²	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	
Hyperglykémia a <i>diabetes mellitus</i>	Časté
Psychické poruchy	
Nespavosť	Menej časté
Poruchy nervového systému	
Závraty	Časté
Bolesť hlavy	Časté
Parestézie	Zriedkavé
Poruchy oka	
Glaukóm ¹	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Ischemická choroba srdca	Menej časté
Fibrilácie predsiení	Menej časté
Tachykardia	Menej časté
Palpitácie	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Kašeľ	Časté
Orofaryngeálna bolesť vrátane podráždenia hrdla	Časté
Paradoxný bronchospazmus	Menej časté
Dysfónia ²	Menej časté
Epistaxa	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Dyspepsia	Časté
Zubný kaz	Časté
Gastroenteritída	Menej časté
Sucho v ústach	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Pruritus/vyrážka	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Bolesť svalov a kostí	Menej časté
Svalové kŕče	Menej časté
Myalgia	Menej časté
Bolesť končatín	Menej časté

Poruchy obličiek a močových ciest	
Obštrukcia močového mechúra a retencia moču	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Pyrexia ¹	Časté
Bolesť v hrudníku	Časté
Periférny edém	Menej časté
Únava	Menej časté

¹ Nežiaduca reakcia pozorovaná pri indakaterole a glykopyróniu vo fixnej kombinácii, ale nie pri jeho jednotlivých zložkách.

² Hlásenia získané zo skúseností po uvedení lieku na trh; frekvencie sú však vyrátané na základe údajov z klinických skúšaní.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Kašeľ bol častý, ale jeho intenzita bola zvyčajne mierna.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú informácie o klinicky významnom predávkovaní liekom Amidil Combi AmiHaler.

Predávkovanie môže mať za následok zosilnenie účinkov charakteristických pre beta₂-adrenergné stimulanty, t.j. tachykardiu, tremor, palpitácie, bolesť hlavy, nauzeu, vracanie, ospalosť, komorové arytmie, metabolickú acidózu, hypokaliémiu a hyperglykémiu, alebo môže vyvolať anticholínergné účinky, napr. zvýšený vnútroočný tlak (spôsobujúci bolesť, poruchy zraku alebo sčervenanie oka), zápchu alebo ťažkosti s vyprázdňovaním. Indikovaná je podporná a symptomatická liečba. V závažných prípadoch majú byť pacienti hospitalizovaní. Je možné zvážiť podanie kardioselektívnych beta-blokátorov na liečbu beta₂-adrenergných účinkov, avšak iba pod lekárskej dohľadom a s mimoriadnou opatrnosťou, pretože použitie beta-adrenergných blokátorov môže vyvolať bronchospazmus.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiastmatiká, sympatomimetiká v kombinácii s anticholínergikami vrátane trojkombinácií s kortikosteroidmi, ATC kód: R03AL04

Mechanizmus účinku

Fixná kombinácia indakaterolu a glykopyrónia

Keď sa indakaterol a glykopyrónium podávajú spolu v lieku Amidil Combi AmiHaler, majú aditívnu účinnosť založenú na odlišnom spôsobe účinku, zameranom na rôzne receptory a dráhy, ktorým sa dosahuje uvoľnenie hladkého svalstva. Vzhľadom na rozdielnu hustotu beta₂-adrenergných receptorov a receptorov M3 v centrálnych a periférnych dýchacích cestách, beta₂-adrenergné agonisty by mali byť účinnejšie v uvoľňovaní periférnych dýchacích ciest, zatiaľ čo anticholínergné liečivá môžu byť účinnejšie v centrálnych dýchacích cestách. Kombinácia beta₂-adrenergného agonistu a antagonistu muskarínových receptorov môže byť preto prínosom pri dosiahnutí bronchodilatácie periférnych aj centrálnych dýchacích ciest v ľudských pľúcach.

Indakaterol

Indakaterol je beta₂-adrenergný agonista s dlhým účinkom, určený na podávanie raz denne.

Farmakologické účinky agonistov beta₂-adrenergných receptorov vrátane indakaterolu možno aspoň čiastočne pripísať stimulácii intracelulárnej adenylátcyklázy, enzýmu katalyzujúceho premenu

adenozíntrifosfátu (ATP) na cyklický-3', 5'-adenozínmonofosfát (cyklický AMP). Zvýšené hladiny cyklického AMP spôsobujú uvoľnenie hladkého svalstva priedušiek. Štúdie *in vitro* preukázali, že indakaterol vykazuje mnohonásobne vyššiu agonistickú aktivitu na beta₂-receptoroch v porovnaní s beta₁- a beta₃-receptormi.

Po inhalácii pôsobí indakaterol lokálne v pľúcach ako bronchodilatancium. Indakaterol je čiastočný agonista ľudských beta₂-adrenergických receptorov účinkujúci v nanomolárnom množstve.

Hoci sú beta₂-adrenergické receptory prevládajúcimi adrenergickými receptormi v hladkom svalstve priedušiek a beta₁-adrenergické receptory prevládajúcimi receptormi v ľudskom srdci, nachádzajú sa v ľudskom srdci aj beta₂-adrenergické receptory, ktoré tvoria 10 % až 50 % z celkového počtu adrenergických receptorov. Vzhľadom na ich prítomnosť v srdci je možné, že aj vysoko selektívne beta₂-adrenergické agonisty môžu mať účinky na srdce.

Glykopyrónium

Glykopyrónium je inhalačný antagonist muskarínových receptorov (anticholinergikum) s dlhým účinkom podávaný raz denne na udržiavaciu bronchodilatačnú liečbu CHOCHP. Hlavnou bronchokonstrikčnou nervovou dráhou v dýchacích cestách sú nervy parasimpatika a cholinergný tonus je kľúčovou reverzibilnou zložkou obštrukcie dýchacích ciest pri CHOCHP. Glykopyrónium účinkuje prostredníctvom blokovania bronchokonstrikčného pôsobenia acetylcholínu v bunkách hladkého svalstva dýchacích ciest, čím rozširuje dýchacie cesty.

Glykopyrónium-bromid je antagonist muskarínových receptorov s vysokou afinitou. Štúdie väzby rádioaktívne značeného ligandu ukázali viac ako 4-násobne vyššiu selektivitu pre ľudské receptory M₃ ako pre ľudské receptory M₂.

Farmakodynamické účinky

Kombinácia indakaterolu a glykopyrónia v lieku Amidil Combi AmiHaler mala rýchly nástup účinku, do 5 minút od podania. Účinok zostáva konštantný počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami.

Priemerný bronchodilatačný účinok preukázaný sériou meraní FEV₁ počas 24 hodín bol 320 ml po 26 týždňoch liečby. Účinok bol významne väčší pri indakaterole a glykopyróniu vo fixnej kombinácii, keď sa porovnal so samotným indakaterolom, glykopyróniom alebo tiotrópiom (rozdiel 110 ml v každom porovnaní).

V porovnaní s placebom alebo s jednotlivými zložkami lieku v monoterapii nebola u indakaterolu a glykopyrónia vo fixnej kombinácii pozorovaná tachyfyloxia.

Účinky na srdcovú frekvenciu

Účinky na srdcovú frekvenciu u zdravých dobrovoľníkov sa sledovali po jednorazovej dávke, ktorá predstavovala 4-násobok odporúčanej terapeutickej dávky indakaterolu a glykopyrónia, ktorá sa podala v štyroch krokoch vždy s odstupom jednej hodiny, a porovnávala sa s účinkami placeba, indakaterolu, glykopyrónia a salmeterolu.

Najväčšie časovo zodpovedajúce zvýšenie srdcovej frekvencie v porovnaní s placebom bolo +5,69 úderov/min (90 % IS [2,71; 8,66]), najväčší pokles bol -2,51 úderov/min (90 % IS [-5,48; 0,47]). Celkový účinok na srdcovú frekvenciu v čase nevykazoval konzistentný farmakodynamický účinok indakaterolu a glykopyrónia.

Srdcová frekvencia sa skúmala u pacientov s CHOCHP pri vyšších ako terapeutických dávkach. Indakaterol a glykopyrónium nemali významné účinky na priemernú srdcovú frekvenciu počas 24 hodín a srdcovú frekvenciu meraní po 30 minútach, 4 hodinách a 24 hodinách.

QT Interval

Detailná štúdia QT (TQT) u zdravých dobrovoľníkov nepreukázala pri vysokých dávkach inhalovaného indakaterolu (do 2-násobku maximálnej odporúčanej terapeutickej dávky) klinicky

významný účinok na QT interval. Podobne sa nepozorovalo predĺženie QT intervalu pri glykopyróniu v štúdií TQT po inhalovaní dávky, ktorá bola 8-násobkom odporúčanej terapeutickej dávky.

Účinky indakaterolu a glykopyrónia vo fixnej kombinácii na QTc interval u zdravých dobrovoľníkov sa sledovali po inhalácii indakaterolu a glykopyrónia až do 4-násobku odporúčanej terapeutickej dávky, podanej v štyroch krokoch vždy s odstupom jednej hodiny. Najväčší časovo zodpovedajúci rozdiel oproti placebo bol 4,62 ms (90 % IS 0,40; 8,85 ms), najväčší časovo zodpovedajúci pokles bol -2,71 ms (90 % IS -6,97; 1,54 ms), čo naznačuje, že indakaterol a glykopyrónium vo fixnej kombinácii nemali významný dopad na QT interval, ako sa očakávalo vzhľadom na vlastnosti jeho zložiek.

U pacientov s CHOCHP bol pri použití supratherapeutických dávok indakaterolu a glykopyrónia v rozsahu od 116 mikrogramov/86 mikrogramov a 464 mikrogramov/86 mikrogramov väčší podiel pacientov so zvýšením QTcF oproti východiskovým hodnotám medzi 30 ms a 60 ms (v rozmedzí od 16,0 % do 21,6 % oproti 1,9 % pri placebe), ale nevyskytlo sa zvýšenie QTcF > 60 ms oproti východiskovej hodnote. Pri najvyššej dávke indakaterolu a glykopyrónia 464 mikrogramov/86 mikrogramov sa tiež preukázal väčší podiel pacientov s absolútnymi hodnotami QTcF > 450 ms (12,2 % oproti 5,7 % pri placebe).

Draslík v sére a glukóza v krvi

U zdravých dobrovoľníkov po podaní 4-násobku odporúčanej terapeutickej dávky indakaterolu a glykopyrónia vo fixnej kombinácii bol účinok na draslík v sére veľmi malý (maximálny rozdiel -0,14 mmol/l v porovnaní s placebom). Maximálny účinok na glukózu v krvi bol 0,67 mmol/l.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Fázu III programu klinického vývoja indakaterolu a glykopyrónia tvorilo šesť štúdií, do ktorých bolo zaradených viac ako 8 000 pacientov: 1) 26-týždňová štúdia kontrolovaná placebom a účinnou liečbou (indakaterol raz denne, glykopyrónium raz denne, otvorené podávanie tiotrópia raz denne); 2) 26-týždňová štúdia kontrolovaná účinnou liečbou (flutikazón/salmeterol dvakrát denne); 3) 64-týždňová štúdia kontrolovaná účinnou liečbou (glykopyrónium raz denne, otvorené podávanie tiotrópia raz denne); 4) 52-týždňová štúdia kontrolovaná placebom; 5) 3-týždňová štúdia na stanovenie tolerancie námahy kontrolovaná placebom a účinnou liečbou (tiotrópium raz denne); a 6) 52-týždňová štúdia kontrolovaná účinnou liečbou (flutikazón/salmeterol dvakrát denne).

Do štyroch z týchto štúdií boli zaradení pacienti, ktorí mali klinickú diagnózu stredne ťažkej až ťažkej CHOCHP. Do štúdie trvajúcej 64 týždňov boli zaradení pacienti s ťažkou až veľmi ťažkou CHOCHP, ktorí mali v anamnéze za minulý rok ≥ 1 stredne ťažkú alebo ťažkú exacerbáciu CHOCHP. Do štúdie trvajúcej 52 týždňov a kontrolovanej účinnou liečbou boli zaradení pacienti so stredne ťažkou až veľmi ťažkou CHOCHP, ktorí mali v anamnéze za minulý rok ≥ 1 stredne ťažkú alebo ťažkú exacerbáciu CHOCHP.

Účinky na funkciu pľúc

Indakaterol a glykopyrónium vo fixnej kombinácii vyvolali vo viacerých klinických štúdiách klinicky významné zlepšenie funkcie pľúc (merané ako nútený expiračný objem za jednu sekundu, FEV₁). V štúdiách fázy III sa bronchodilatačné účinky pozorovali do 5 minút od prvej dávky a pretrvávali od prvej dávky počas 24-hodinového intervalu medzi dávkami. Oslabovanie bronchodilatačného účinku v čase sa nevyskytlo.

Veľkosť účinku závisela od stupňa reverzibility východiskového obmedzenia prietoku vzduchu (testované podaním bronchodilatancia typu antagonistu muskarínových receptorov s krátkym účinkom a bronchodilatancia typu beta₂-adrenergického agonistu s krátkym účinkom): pacienti s najnižším východiskovým stupňom reverzibility (< 5 %) vykazovali spravidla nižšiu bronchodilatačnú odpoveď ako pacienti s vyšším východiskovým stupňom reverzibility (≥ 5 %). Po 26 týždňoch (primárny koncový ukazovateľ) indakaterol a glykopyrónium zvýšili najnižší FEV₁ („trough FEV₁“) o 80 ml u pacientov (indakaterol a glykopyrónium n = 82; placebo n = 42) s najnižším východiskovým stupňom reverzibility (< 5 %) (p = 0,053) a o 220 ml u pacientov (indakaterol a glykopyrónium

n = 392, placebo n=190) s vyšším východiskovým stupňom reverzibility ($\geq 5\%$) v porovnaní s placebom ($p < 0,001$).

Najnižšie a vrcholové FEV₁

Indakaterol a glykopyrónium vo fixnej kombinácii po 26 týždňoch zvýšili v porovnaní s placebom najnižší FEV₁ po podaní o 200 ml ako primárny koncový ukazovateľ ($p < 0,001$) a vyvolali klinicky významné zvýšenie v porovnaní s každou skupinou monoterapie jednotlivými zložkami (indakaterol a glykopyrónium) a tiež skupinou liečby tiotrópiom, ako sa uvádza v tabuľke nižšie.

Najnižší FEV₁ po podaní (metóda najmenších štvorcov) v deň 1 a týždeň 26 (primárny koncový ukazovateľ)

Rozdiel v liečbe	Deň 1	Týždeň 26
indakaterol+glykopyrónium – placebo	190 ml ($p < 0,001$)	200 ml ($p < 0,001$)
indakaterol+glykopyrónium – indakaterol	80 ml ($p < 0,001$)	70 ml ($p < 0,001$)
indakaterol+glykopyrónium – glykopyrónium	80 ml ($p < 0,001$)	90 ml ($p < 0,001$)
indakaterol+glykopyrónium – tiotrópiom	80 ml ($p < 0,001$)	80 ml ($p < 0,001$)

Rozdiel priemerného FEV₁ pred podaním (priemer hodnôt nameraných –45 a –15 minút pred rannou dávkou skúšaného lieku) bol štatisticky významný v prospech lieku indakaterol/glykopyrónium po 26 týždňoch v porovnaní s flutikazónom/salmeterolom (priemerný rozdiel v liečbe metódou najmenších štvorcov [*least squares*, LS] 100 ml, $p < 0,001$), po 52 týždňoch v porovnaní s placebom (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 189 ml, $p < 0,001$) a pri všetkých návštevách do 64 týždňov v porovnaní s glykopyróniom (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 70 - 80 ml, $p < 0,001$) a tiotrópiom (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 60-80 ml, $p < 0,001$). V 52-týždňovej štúdii kontrolovanej účinnou liečbou bol rozdiel priemerného FEV₁ pred podaním štatisticky významný v prospech indakaterolu/glykopyrónia pri všetkých návštevách do 52 týždňov v porovnaní s flutikazónom/salmeterolom (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 62 - 86 ml, $p < 0,001$). Po 26 týždňoch indakaterol a glykopyrónium vyvolali štatisticky významné zlepšenie vrcholového FEV₁ v porovnaní s placebom v prvých 4 hodinách po podaní (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 330 ml) ($p < 0,001$).

FEV₁ AUC

Indakaterol/glykopyrónium zvýšili po 26 týždňoch FEV₁ AUC₀₋₁₂ po podaní (primárny koncový ukazovateľ) o 140 ml ($p < 0,001$) v porovnaní s flutikazónom/salmeterolom.

Výsledky vzhľadom na symptómy

Dýchavičnosť

Indakaterol a glykopyrónium vo fixnej kombinácii štatisticky významne znížili dýchavičnosť pri vyhodnotení podľa indexu prechodného dyspnoe (*Transitional Dyspnoea Index*, TDI); štatisticky významné zlepšenie ústredného skóre TDI sa preukázalo po 26 týždňoch v porovnaní s placebom (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 1,09; $p < 0,001$), tiotrópiom (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 0,51; $p = 0,007$) a flutikazónom/salmeterolom (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 0,76; $p = 0,003$). Zlepšenie oproti indakaterolu bolo 0,26 a oproti glykopyróniu 0,21.

Štatisticky významne väčší percentuálny podiel pacientov, ktorí dostávali indakaterol a glykopyrónium vo fixnej kombinácii, reagoval zlepšením o 1 alebo viac bodov v ústrednom skóre TDI po 26 týždňoch v porovnaní s placebom (68,1 % a 57,5 % v uvedenom poradí, $p = 0,004$). Vyšší podiel pacientov preukázal klinicky významnú odpoveď po 26 týždňoch pri indakaterole a glykopyróniu vo fixnej kombinácii v porovnaní s tiotrópiom (indakaterol/glykopyrónium 68,1 % oproti tiotrópiu 59,2 %, $p = 0,016$) a flutikazónom/salmeterolom (indakaterol/glykopyrónium 65,1 % oproti flutikazónu/salmeterolu 55,5 %, $p = 0,088$).

Kvalita života súvisiaca so zdravím

Indakaterol a glykopyrónium vo fixnej kombinácii mali tiež štatisticky významný účinok na kvalitu života súvisiacu so zdravím meranú pomocou dotazníka St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), ako ukazuje zníženie celkového skóre SGRQ po 26 týždňoch v porovnaní s placebom (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS –3,01; $p = 0,002$) a tiotrópiom (priemerný rozdiel v liečbe

metódou LS $-2,13$; $p = 0,009$) a zníženie oproti indakaterolu $-1,09$ a glykopyróniu $-1,18$. Po 64 týždňoch bolo zníženie v porovnaní s tiotrópiom štatisticky významné (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS $-2,69$; $p < 0,001$). Po 52 týždňoch bolo zníženie v porovnaní s flutikazónom/salmeterolom štatisticky významné (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS $-1,3$; $p = 0,003$).

Vyšší percentuálny podiel pacientov, ktorí dostávali indakaterol a glykopyrónium, reagoval klinicky významným zlepšením skóre SGRQ (definovaným ako pokles o najmenej 4 jednotky oproti východiskovej hodnote) po 26 týždňoch v porovnaní s placebom (63,7 % a 56,6 % v uvedenom poradí, $p = 0,088$) a tiotrópiom (63,7 % indakaterol a glykopyrónium vo fixnej kombinácii oproti 56,4 % pri tiotrópiu, $p = 0,047$), po 64 týždňoch v porovnaní s glykopyróniom a tiotrópiom (57,3 % indakaterol a glykopyrónium oproti 51,8 % pri glykopyróniu, $p = 0,055$; oproti 50,8 % pri tiotrópiu, $p = 0,051$) a po 52 týždňoch v porovnaní s flutikazónom/salmeterolom (49,2 % indakaterol a glykopyrónium oproti 43,7 % pri flutikazónu/salmeterole, pomer pravdepodobností: 1,30; $p < 0,001$).

Každodenné aktivity

Pri indakaterole a glykopyróniu sa oproti tiotrópiu preukázalo štatisticky väčšie zlepšenie v percentuálnom podiele „dní so schopnosťou vykonávať obvyklé každodenné aktivity“ počas 26 týždňov (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 8,45 %, $p < 0,001$). Po 64. týždni indakaterol s glykopyróniom vykázali väčšie číselné zlepšenie oproti glykopyróniu (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 1,95 %; $p = 0,175$) a štatistické zlepšenie oproti tiotrópiu (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 4,96 %; $p = 0,001$).

Exacerbácie CHOCHP

V 64-týždňovej štúdii, ktorá porovnávala indakaterol a glykopyrónium vo fixnej kombinácii ($n = 729$), glykopyrónium ($n = 739$) a tiotrópiom ($n = 737$), indakaterol a glykopyrónium znížili ročný výskyt stredne ťažkých alebo ťažkých exacerbácií CHOCHP o 12 % v porovnaní s glykopyróniom ($p = 0,038$) a o 10 % v porovnaní s tiotrópiom ($p = 0,096$). Počet stredne ťažkých alebo ťažkých CHOCHP exacerbácií/pacientoroky bol 0,94 pri fixnej kombinácii indakaterolu a glykopyrónia (812 udalostí), 1,07 pri glykopyróniu (900 udalostí) a 1,06 pri tiotrópiu (898 udalostí). Indakaterol a glykopyrónium vo fixnej kombinácii tiež štatisticky významne znížili ročný výskyt všetkých exacerbácií CHOCHP (ľahkých, stredne ťažkých alebo ťažkých) o 15 % v porovnaní s glykopyróniom ($p = 0,001$) a o 14 % v porovnaní s tiotrópiom ($p = 0,002$). Počet všetkých exacerbácií CHOCHP/pacientoroky bol 3,34 pri indakaterole a glykopyróniu (2 893 udalostí), 3,92 pri glykopyróniu (3 294 udalostí) a 3,89 pri tiotrópiu (3 301 udalostí).

V 52-týždňovej štúdii, v ktorej sa porovnávali indakaterol/glykopyrónium ($n = 1 675$) a flutikazón/salmeterol ($n = 1 679$), indakaterol/glykopyrónium splnili primárny cieľ štúdie, ktorým bola noninferiorita vo výskyte všetkých exacerbácií CHOCHP (ľahké, stredne ťažké alebo ťažké) v porovnaní s flutikazónom/salmeterolom. Počet všetkých exacerbácií CHOCHP/pacientoroky bol 3,59 pri indakaterole/glykopyróniu (4 531 udalostí) a 4,03 pri flutikazónu/salmeterole (4 969 udalostí). Indakaterol/glykopyrónium tiež vykázali superioritu pri znižovaní ročného výskytu všetkých exacerbácií o 11 % oproti flutikazónu/salmeterolu ($p = 0,003$).

V porovnaní s flutikazónom/salmeterolom znížili indakaterol/glykopyrónium ročný výskyt stredne ťažkých alebo ťažkých exacerbácií o 17 % ($p < 0,001$), a ťažkých exacerbácií (vyžadujúcich hospitalizáciu) o 13 % (štatisticky nevýznamné, $p = 0,231$). Počet stredne ťažkých alebo ťažkých exacerbácií CHOCHP/pacientoroky bol 0,98 pri indakaterole/glykopyróniu (1 265 udalostí) a 1,19 pri flutikazónu/salmeterole (1 452 udalostí). Indakaterol/glykopyrónium predĺžili čas do prvej stredne ťažkej alebo ťažkej exacerbácie s rizikom exacerbácie zníženým o 22 % ($p < 0,001$) a predĺžili čas do prvej ťažkej exacerbácie s rizikom exacerbácie zníženým o 19 % ($p = 0,046$).

Incidencia pneumónie bola 3,2 % v skupine indakaterolu/glykopyrónia v porovnaní so 4,8 % v skupine flutikazónu/salmeterolu ($p = 0,017$). Čas do prvej pneumónie sa predĺžil pri indakaterole/glykopyróniu v porovnaní s flutikazónom/salmeterolom ($p = 0,013$).

V ďalšej štúdii, ktorá porovnávala indakaterol/glykopyrónium ($n = 258$) a flutikazón/salmeterol ($n = 264$) počas 26 týždňov, bol počet stredne ťažkých alebo ťažkých exacerbácií CHOCHP/pacientoroky 0,15 oproti 0,18 (18 udalostí oproti 22 udalostiam), v uvedenom poradí ($p = 0,512$), a počet všetkých exacerbácií CHOCHP/pacientoroky (ľahkých, stredne ťažkých alebo ťažkých) bol 0,72 oproti 0,94 (86 udalostí oproti 113 udalostiam), v uvedenom poradí ($p = 0,098$).

Použitie záchrannnej liečby

Počas 26 týždňov indakaterol/glykopyrónium štatisticky významne znížili používanie záchranného lieku (salbutamol) o 0,96 vdýchnutí denne ($p < 0,001$) v porovnaní s placebom, o 0,54 vdýchnutí denne ($p < 0,001$) v porovnaní s tiotrópiom a o 0,39 vdýchnutí denne ($p = 0,019$) v porovnaní s flutikazónom/salmeterolom. Počas 64 týždňov bol tento pokles 0,76 vdýchnutí denne ($p < 0,001$) v porovnaní s tiotrópiom. Počas 52 týždňov indakaterol/glykopyrónium znížili používanie záchranného lieku o 0,25 vdýchnutí denne v porovnaní s flutikazónom/salmeterolom ($p < 0,001$).

Tolerancia námahy

Indakaterol a glykopyrónium vo fixnej kombinácii podávané ráno znížili dynamickú hyperinfláciu a predĺžili čas tolerancie námahy už od prvej dávky. V prvý deň liečby sa inspiračná kapacita pri záťaži významne zlepšila (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 250 ml, $p < 0,001$) v porovnaní s placebom. Po troch týždňoch liečby bolo zlepšenie inspiračnej kapacity pri indakaterole a glykopyróniu väčšie (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 320 ml, $p < 0,001$) a čas tolerancie námahy sa predĺžil (priemerný rozdiel v liečbe metódou LS 59,5 sekúnd, $p = 0,006$) v porovnaní s placebom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim indakaterólium-maleát a glykopyrónium-bromid vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre chronickú obštrukčnú chorobu pľúc (CHOCHP) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Indakaterol a glykopyrónium vo fixnej kombinácii

Po inhalácii lieku Amidil Combi AmiHaler bol medián času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie indakaterolu približne 15 minút a glykopyrónia 5 minút.

Na základe údajov o účinnosti *in vitro* sa predpokladá, že dávka indakaterolu, ktorá sa dostane do pľúc, je podobná pri indakaterole a glykopyróniu vo fixnej kombinácii a pri lieku obsahujúcom indakaterol ako monoterapiu. Po inhalácii indakaterolu a glykopyrónia vo fixnej kombinácii bola expozícia indakaterolu v rovnovážnom stave buď podobná, alebo o niečo nižšia ako systémová expozícia po inhalácii lieku obsahujúceho indakaterol ako monoterapiu.

Po inhalácii indakaterolu a glykopyrónia vo fixnej kombinácii bol odhad absolútnej biologickej dostupnosti indakaterolu v rozmedzí od 61 % do 85 % podanej dávky a glykopyrónia asi 47 % podanej dávky.

Po inhalácii indakaterolu a glykopyrónia vo fixnej kombinácii bola expozícia glykopyróniu v rovnovážnom stave podobná ako systémová expozícia po inhalácii lieku obsahujúceho glykopyrónium ako monoterapiu.

Indakaterol

Rovnovážne koncentrácie indakaterolu sa dosiahli pri podávaní raz denne do 12 až 15 dní. Priemerný pomer akumulácie indakaterolu, t.j. AUC počas 24-hodinového dávkovacieho intervalu na 14. alebo 15. deň v porovnaní s 1. dňom, bol v rozmedzí od 2,9 do 3,8 pri dávkach medzi 60 mikrogramov a 480 mikrogramov (podaná dávka) inhalovanými raz denne.

Glykopyrónium

U pacientov s CHOCHP sa farmakokinetický rovnovážny stav glykopyrónia dosiahol do jedného týždňa od začiatku liečby. Priemerné maximálne a minimálne plazmatické koncentrácie glykopyrónia v rovnovážnom stave pri odporúčanom podávaní raz denne boli 166 pikogramov/ml a 8 pikogramov/ml, v uvedenom poradí. Expozícia glykopyróniu v rovnovážnom stave (AUC počas 24-hodinového intervalu medzi dávkami) bola približne 1,4- až 1,7-násobne vyššia ako po prvej dávke.

Distribúcia

Indakaterol

Po intravenózne infúzii bol distribučný objem indakaterolu vo fáze konečnej eliminácie 2 557 litrov, čo naznačuje rozsiahlu distribúciu. Väzba *in vitro* na ľudské sérové a plazmatické bielkoviny bola asi 95 %.

Glykopyrónium

Po intravenóznom podaní bol distribučný objem glykopyrónia v rovnovážnom stave 83 litrov a distribučný objem v terminálnej fáze bol 376 litrov. Zdanlivý distribučný objem v terminálnej fáze po inhalácii bol takmer 20-násobne väčší, čo odzrkadľuje výrazne pomalšiu elimináciu po inhalácii. Väzba glykopyrónia na plazmatické bielkoviny *in vitro* bola 38 % až 41 % pri koncentráciách 1 až 10 nanogramov/ml.

Biotransformácia

Indakaterol

Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného indakaterolu v štúdiu ADME (absorpcia, distribúcia, metabolizmus, vylučovanie) u ľudí bol hlavnou zložkou v sére nezmenený indakaterol, na ktorý pripadala približne jedna tretina celkovej AUC súvisiacej s liečivom počas 24 hodín.

Najvýznamnejším metabolitom v sére bol hydroxylovaný derivát. Ďalšími významnými metabolitmi boli fenolové O-glukuronidy indakaterolu a hydroxylovaný indakaterol. Diastereoizomér hydroxylovaného derivátu, N-glukuronid indakaterolu, a C- a N-dealkylované produkty boli ďalšími identifikovanými metabolitmi.

Izoforma UGT1A1 sa *in vitro* najviac podieľa na metabolickom klírense indakaterolu. Ako sa však ukázalo v klinickej štúdiu u populácií s rôznymi genotypmi UGT1A1, systémovú expozíciu indakaterolu genotyp UGT1A1 významne neovplyvňuje.

Oxidačné metabolity sa našli pri inkubáciách s rekombinantnými CYP1A1, CYP2D6 a CYP3A4. Usudzuje sa, že CYP3A4 je hlavným izoenzýmom zodpovedným za hydroxyláciu indakaterolu. Skúmanie *in vitro* ďalej naznačilo, že indakaterol je substrát s nízkou afinitou k efluxnej pumpe P-gp.

Glykopyrónium

Štúdie metabolizmu *in vitro* ukázali zhodné metabolické dráhy glykopyrónium-bromidu u zvierat a ľudí. Pozorovala sa hydroxylácia, ktorá viedla k tvorbe rôznych mono- a bishydroxylovaných metabolitov, a priama hydrolýza, ktorá viedla k tvorbe derivátu karboxylovej kyseliny (M9). M9 sa tvorí *in vivo* z prehltnutej časti dávky inhalovaného glykopyrónium-bromidu. V moči ľudí sa po opakovanej inhalácii našli glukuronidové a/alebo síranové konjugáty glykopyrónia, ktoré zodpovedali asi 3 % podanej dávky.

K oxidačnej biotransformácii glykopyrónia prispievajú početné izoenzýmy CYP. Je nepravdepodobné, že by inhibícia alebo indukcia metabolizmu glykopyrónia spôsobila významné zmeny systémovej expozície liečivu.

Štúdie inhibície *in vitro* ukázali, že glykopyrónium-bromid nemá významnú schopnosť inhibovať CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A4/5, efluxné transportéry MDR1, MRP2 alebo MXR a transportéry vychytávania OCT1 alebo OCT2. Štúdie indukcie enzýmov *in vitro* neukázali klinicky významnú indukciu testovaných izoenzýmov cytochrómu P450 alebo UGT1A1 a transportérov MDR1 a MRP2 glykopyrónium-bromidom.

Eliminácia

Indakaterol

V klinických štúdiách bolo množstvo nezmeneného indakaterolu vylúčeného do moču spravidla nižšie ako 2,5 % podanej dávky. Obličkový klírens indakaterolu bol v priemere medzi 0,46 a 1,20 l/h.

V porovnaní so sérovým klírensom indakaterolu 23,3 l/h je zjavné, že obličkový klírens zohráva pri eliminácii systémovo dostupného indakaterolu malú úlohu (približne 2 % až 5 % systémového klírensu).

V štúdiu ADME u ľudí sa perorálne podávaný indakaterol vylučoval do ľudskej stolice predovšetkým v nezmenenej forme (54 % dávky) a v menšej miere ako hydroxylované metabolity indakaterolu (23 % dávky).

Koncentrácie indakaterolu v sére klesali viacfázovo, s priemerným konečným eliminačným polčasom v rozmedzí od 45,5 do 126 hodín. Efektívny biologický polčas vyrátaný z akumulácie indakaterolu po opakovanom podávaní bol v rozmedzí od 40 do 52 hodín, čo je v súlade s pozorovaným časom do dosiahnutia rovnovážneho stavu približne 12-15 dní.

Glykopyrónium

Po intravenóznom podaní glykopyrónium-bromidu značeného [³H] priemerné vylučovanie rádioaktivity močom počas 48 hodín zodpovedalo 85 % dávky. Ďalších 5 % dávky sa našlo v žlči.

Vylučovanie nezmeneného liečiva obličkami predstavuje asi 60 % až 70 % celkového klírensu systémovo dostupného glykopyrónia, zatiaľ čo nerenálne procesy klírensu tvoria asi 30 % až 40 %. Klírens žľazou prispieva k nerenálnemu klírensu, ale predpokladá sa, že väčšina nerenálneho klírensu je dôsledkom metabolizmu.

Priemerný obličkový klírens glykopyrónia po inhalácii bol v rozmedzí 17,4 a 24,4 l/h. K vylučovaniu glykopyrónia obličkami prispieva aktívna tubulárna sekrécia. V moči sa našlo až do 23 % podanej dávky ako nezmenené liečivo.

Plazmatické koncentrácie glykopyrónia klesali viacfázovým spôsobom. Priemerný terminálny polčas eliminácie bol oveľa dlhší po inhalácii (33 až 57 hodín) ako po intravenóznom (6,2 hodiny) a perorálnom podaní (2,8 hodiny). Profil eliminácie poukazuje na pretrvávajúcu absorpciu v pľúcach a/alebo transfer glykopyrónia do systémového obehu počas 24 hodín a dlhšie po inhalácii.

Linearita/nelinearita

Indakaterol

Systémová expozícia indakaterolu sa zvyšovala so zvyšujúcou sa (podanou) dávkou (120 mikrogramov až 480 mikrogramov) úmerne dávke.

Glykopyrónium

U pacientov s CHOCHP sa v rozmedzí (podaných) dávok od 44 do 176 mikrogramov pri farmakokinetickom rovnovážnom stave zvyšovala systémová expozícia aj celkové vylučovanie glykopyrónia močom približne úmerne veľkosti dávky.

Osobitné populácie

Indakaterol a glykopyrónium vo fixnej kombinácii

Analýza farmakokinetických údajov u populácií pacientov s CHOCHP po inhalácii indakaterolu a glykopyrónia vo fixnej kombinácii neukázala významný vplyv veku, pohlavia a (netukovej) telesnej hmotnosti na systémovú expozíciu indakaterolu a glykopyrónia. Netuková telesná hmotnosť (ktorá je funkciou hmotnosti a výšky) sa identifikovala ako kovariát. Pozorovala sa negatívna korelácia medzi systémovou expozíciou a netukovou telesnou hmotnosťou (alebo telesnou hmotnosťou); avšak úprava dávkovania sa neodporúča vzhľadom na rozsah zmeny alebo prediktívnu presnosť netukovej telesnej hmotnosti.

Fajčenie a východisková hodnota FEV₁ nemali zjavný vplyv na systémovú expozíciu indakaterolu a glykopyrónia po inhalácii ich fixnej kombinácie.

Indakaterol

Analýza farmakokinetiky u populácií preukázala, že vek (dospelí do 88 rokov), pohlavie, hmotnosť (32-168 kg), ani rasa klinicky významne neovplyvňujú farmakokinetiku indakaterolu. Analýza u tejto populácie nenaznačuje rozdiely medzi etnickými podskupinami.

Glykopyrónium

Analýza farmakokinetických údajov u populácií pacientov s CHOCHP identifikovala telesnú hmotnosť a vek ako faktory prispievajúce k variabilite systémovej expozície medzi pacientmi. Glykopyrónium v odporúčanej dávke sa môže bezpečne používať vo všetkých vekových skupinách a skupinách telesnej hmotnosti.

Pohlavie, fajčenie a východisková hodnota FEV₁ nemali zjavný vplyv na systémovú expozíciu.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Indakaterol a glykopyrónium vo fixnej kombinácii

Vzhľadom na klinické farmakokinetické vlastnosti zložiek lieku Amidil Combi AmiHaler ako monoterapie možno Amidil Combi AmiHaler používať v odporúčanej dávke u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Nie sú žiadne údaje o osobách s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Indakaterol

U pacientov s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa neprejavili významné zmeny C_{max} alebo AUC indakaterolu, rovnako sa nelíšila väzba na bielkoviny medzi osobami s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a zdravými osobami v kontrolnej skupine. Štúdie u osôb s ťažkou poruchou funkcie pečene sa nevykonali.

Glykopyrónium

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa klinické štúdie neuskutočnili. Glykopyrónium sa zo systémoveho krvného obehu eliminuje hlavne vylučovaním obličkami. Predpokladá sa, že zhoršenie metabolizmu glykopyrónia v pečeni nespôsobuje klinicky významné zvýšenie systémovej expozície.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Indakaterol a glykopyrónium vo fixnej kombinácii

Vzhľadom na klinické farmakokinetické vlastnosti zložiek lieku Amidil Combi AmiHaler ako monoterapie možno Amidil Combi AmiHaler používať v odporúčanej dávke u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo chorobou obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúcom dialýzu sa Amidil Combi AmiHaler má používať len vtedy, ak očakávaný prínos je väčší ako možné riziko.

Indakaterol

Vzhľadom na veľmi nízky podiel vylučovania močom na celkovej eliminácii indakaterólium-maleátu z tela sa štúdia u osôb s poruchou funkcie obličiek neuskutočnila.

Glykopyrónium

Porucha funkcie obličiek má vplyv na systémovú expozíciu glykopyrónium-bromidu. U osôb s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo mierne priemerné zvýšenie celkovej systémovej expozície (AUC_{last}) do 1,4-násobku a u osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek a v terminálnom štádiu choroby obličiek do 2,2-násobku. Glykopyrónium-bromid sa môže použiť v odporúčanej dávke u pacientov s CHOCHP s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná glomerulárna filtrácia, eGFR $\geq$ 30 ml/min/1,73 m²).

Etnická príslušnosť

Indakaterol a glykopyrónium vo fixnej kombinácii

V celkovej systémovej expozícii (AUC) oboch liečiv neboli veľké rozdiely medzi japonskými a kaukazskými jedincami. Pre ostatné etniká alebo rasy nie sú dostupné postačujúce farmakokinetické údaje.

Indakaterol

Medzi etnickými podskupinami sa nezistil žiaden rozdiel. Dostupné sú obmedzené skúsenosti s liečbou černošskej populácie.

Glykopyrónium

Neboli významné rozdiely v celkovej systémovej expozícii (AUC) medzi japonskými a kaukazskými jedincami. Pre ostatné etniká alebo rasy nie sú dostupné postačujúce farmakokinetické údaje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Indakaterol a glykopyrónium vo fixnej kombinácii

Predklinické štúdie zahŕňali hodnotenia farmakologickej bezpečnosti *in vitro* a *in vivo*, štúdie toxicity po opakovanej inhalácii u potkanov a psov a štúdiu embryofetálneho vývinu pri inhalačnom podávaní potkanom.

Zvýšená srdcová frekvencia sa pozorovala u psov pri všetkých dávkach indakaterolu a glykopyrónia pri každej zložke v monoterapii. Účinky na srdcovú frekvenciu pri indakaterole a glykopyróniu vo fixnej kombinácii sa zväčšovali a predlžovali oproti zmenám pozorovaným pri každej samotnej zložke v súlade s aditívnou odpoveďou. Objavilo sa tiež skrátenie intervalov na EKG a pokles systolického a diastolického krvného tlaku. U psov sa indakaterol podávaný samotný alebo vo fixnej kombinácii s glykopyróniom spájal s podobnou incidenciou a závažnosťou lézií myokardu. Systémové expozície (AUC) pri veľkosti dávok bez pozorovaných nežiaducich účinkov (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) pre lézie myokardu boli pre každú zložku 64- a 59-násobne vyššie ako u ľudí.

Počas štúdie embryofetálneho vývinu u potkanov sa nepozorovali účinky na embryo alebo fétus pri žiadnej veľkosti dávok indakaterolu a glykopyrónia vo fixnej kombinácii. Systémové expozície (AUC) pri veľkosti dávok bez pozorovaných nežiaducich účinkov (NOAEL) boli 79-násobne vyššie pri indakaterole a 126-násobne vyššie pri glykopyróniu ako u ľudí.

Indakaterol

Účinky na kardiovaskulárny systém, ktoré možno pripísať vlastnostiam indakaterolu ako beta₂-agonistu, zahŕňali tachykardiu, arytmiu a lézie myokardu u psov. U hlodavcov sa pozorovalo mierne podráždenie nosovej dutiny a hrtanu. Všetky tieto nálezy sa objavili pri expozíciách, ktoré dostatočne presahovali expozíciu predpokladanú u ľudí.

Hoci indakaterol nemal vplyv na celkový reprodukčný výkon v štúdiu fertility u potkanov, pokles počtu brezivých samíc v potomstve F₁ sa pozoroval v štúdiu peri- a postnatálneho vývinu u potkanov pri 14-násobne vyššej expozícii ako u ľudí, ktorým sa podával indakaterol. Indakaterol a jeho metabolity rýchlo prestupovali do mlieka laktujúcich potkanov. Indakaterol nebol embryotoxický ani teratogénny u potkanov alebo králikov.

V štúdiách genotoxicity sa nezistil žiadny mutagénny ani klastogénny potenciál. Karcinogenita sa hodnotila v dvojročnej štúdiu na potkanoch a šesťmesačnej štúdiu na transgénnych myšiach. Zvýšená incidencia benígneho leiomyómu vaječníkov a fokálna hyperplázia hladkého svalstva vaječníkov u potkanov sa zhodovala s podobnými nálezmi hlásenými pri iných beta₂-adrenergických agonistoch. U myší nebol pozorovaný žiadny dôkaz karcinogenity. Systémové expozície (AUC) u potkanov a myší pri veľkosti dávok bez pozorovaných nežiaducich účinkov v týchto štúdiách boli najmenej 7- a 49-násobne vyššie ako u ľudí, ktorým sa raz denne podávala maximálna odporúčaná terapeutická dávka indakaterolu.

Glykopyrónium

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Účinky pripísateľné vlastnostiam glykopyrónium-bromidu ako antagonistu muskarínových receptorov zahŕňali mierne až stredne závažné zvýšenie srdcovej frekvencie u psov, opacity v šošovke u potkanov a reverzibilné zmeny spojené so zníženou glandulárnou sekréciou u potkanov a psov. Mierna dráždivosť alebo adaptívne zmeny v dýchacom trakte sa pozorovali u potkanov. Všetky tieto nálezy sa objavili pri expozíciách dostatočne prevyšujúcich tie, ktoré sa očakávajú u ľudí.

Glykopyrónium nebolo teratogénne po inhalačnom podaní u potkanov alebo králikov. U potkanov nebola ovplyvnená fertilita a prenatalný a postnatalný vývin. Glykopyrónium-bromid a jeho metabolity významne neprechádzali placentárnou bariérou u brezivých myší, králikov a psov. Glykopyrónium-bromid (vrátane jeho metabolitov) sa vylučoval do mlieka laktujúcich potkanov a dosiahol až 10-násobne vyššie koncentrácie v mlieku ako v krvi samice.

Štúdie genotoxicity neodhalili mutagénny alebo klastogénny potenciál glykopyrónium-bromidu. Štúdie karcinogenity na transgénnych myšiach po perorálnom podaní a na potkanoch po inhalačnom podaní neodhalili dôkazy karcinogenity pri systémových expozíciách (AUC) približne 53-násobne vyšších u myší a 75-násobne vyšších u potkanov, ako je maximálna odporúčaná dávka raz denne u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Monohydrát laktózy

Stearát horečnatý

Obal kapsuly

Viečko:

Indigokarmín

Žltý oxid železitý (E 172)

Karagénan

Chlorid draselný

Hypromelóza

Čistená voda

Telo:

Karagénan

Chlorid draselný

Hypromelóza

Čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Kapsuly sa musia vybrať z obalu len bezprostredne pred použitím.

Inhalátor z každého balenia sa má zlikvidovať po použití všetkých kapsúl v balení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Kapsuly sa musia uchovávať v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou. Kapsuly sa musia vybrať z obalu len bezprostredne pred použitím.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Amidil Combi AmiHaler je jednorazový inhalátor suchého prášku. Telo inhalátora a náustok sú vyrobené z kopolyméru akrylonitrilu/butadiénu/styrénu (ABS), viečko je vyrobené z polypropylénu (PP), posúvač je vyrobený z polyoxymetylénu (POM). Ihly sú vyrobené z nehrdzavejúcej ocele.

Blister tvarovaný za studena z OPA/Al/PVC – Al/PET

Balenie obsahuje 30x1, 60x1 alebo 90x1 tvrdých kapsúl spolu s jedným inhalátorom.

Súčasťou balenia je písomná informácia pre používateľa.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

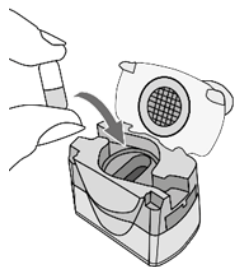
6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Má sa používať inhalátor dodaný pri každom novom predpísaní lieku. Inhalátor z každého balenia sa má zlikvidovať po použití všetkých kapsúl v balení.

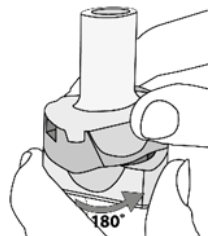
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Návod na zaobchádzanie a použitie

Pred použitím lieku Amidil Combi AmiHaler si prečítajte celý **Návod na použitie**.



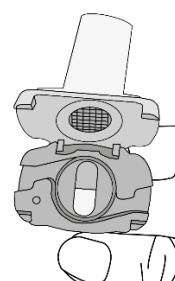
Vložte



Prepichnete a uvoľnite



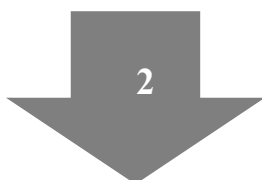
Inhalujte hlboko



Skontrolujte, či je kapsula prázdna



1



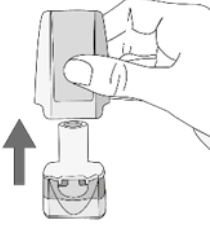
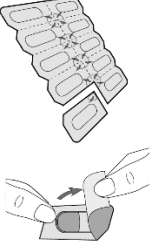
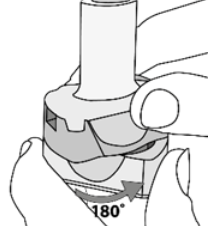
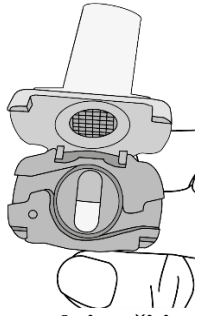
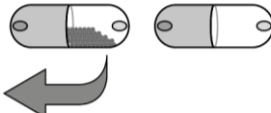
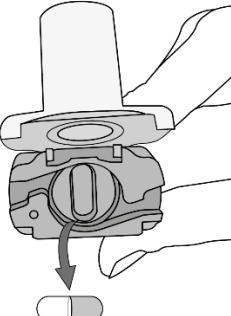
2

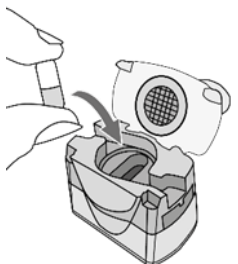
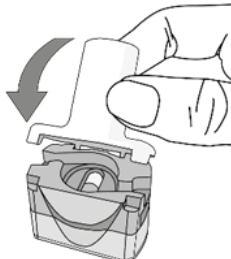


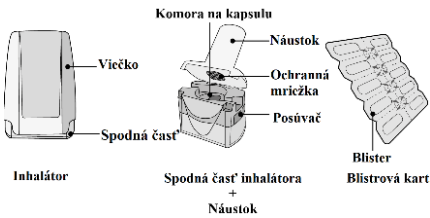
3



Skon-
trolujte

 Krok 1a: Odstráňte viečko  Krok 1b: Otvorte inhalátor  Krok 1c: Vyberte kapsulu Oddel'te jeden blister z blistrovej karty. Stiahnutím otvorte blister a vyberte kapsulu. <u>Nepretláčajte kapsulu cez fóliu.</u> <u>Kapsulu neprehltnite.</u>	 Krok 2a: Jedenkrát prepichnete kapsulu Inhalátor držte zvislo. Prepichnete kapsulu otočením základne inhalátora o 180°. Pri prepichnutí kapsuly by ste mali počuť zvuk. <u>Prepichnete kapsulu iba raz.</u>	 Krok 3a: Úplne vydýchnite Pred začatím inhalácie vydýchnite pokojne, pomaly a čo najhlbšie mimo inhalátora. <u>Nevydychujte do inhalátora.</u>  Krok 3b: Inhalujte liek hlboko Inhalátor držte tak, ako je to znázornené na obrázku. Vložte náustok do úst a pevne ho obopnite perami. Vdýchnite rýchlo a čo najhlbšie ako môžete. Počas inhalácie budete počuť vírivý zvuk. Môžete cítiť chuť lieku počas inhalácie.  Krok 3c: Zadržte dych Ihneď po vdýchnutí zadržte dych aspoň na	 Skontrolujte, či je kapsula prázdna Otvorte inhalátor a skontrolujte, či v kapsule neostal zvyšok prášku. Ak je ešte v kapsule zvyšok prášku: • Uzavrite inhalátor. • Zopakujte kroky 3a až 3c. Ostávajúci prášok Prázdna  Návrat ku kroku 3  Odstráňte prázdnu kapsulu Prázdnu kapsulu zahod'te medzi domový odpad. Zatvorte inhalátor a nasad'te viečko.
---	--	--	--

		5-10 sekúnd a potom pomaly vydýchnite mimo inhalátora.	
 Krok 1d: Vložte kapsulu <u>Kapsulu nikdy nevložte priamo do náustka.</u>  Krok 1e: Uzavrite inhalátor			Dôležité infomácie • Kapsuly Amidil Combi AmiHaler sa musia vždy uchovávať v blistrovej karte a vybrať sa majú len bezprostredne pred použitím. • Nepretláčajte kapsulu cez fóliu pri vyberaní z blistra. • Kapsulu neprehltnite. • Nepoužívajte kapsuly Amidil Combi AmiHaler so žiadnym iným inhalátorom. • Nepoužívajte inhalátor Amidil Combi AmiHaler na podanie žiadneho iného lieku v kapsulách. • Kapsulu nikdy nevložte do úst alebo náustka inhalátora. • Neotáčajte spodnou časťou inhalátora viac ako raz. • Nevydychujte do náustka. • Neotáčajte spodnou časťou inhalátora počas inhalácie cez náustok. • Zariadenie obsahuje ostré ihly. Aby ste predišli zraneniam, nikdy nevkladajte prsty do komory kapsuly pri otáčaní spodnej časti inhalátora. • Nechytajte kapsuly mokkými rukami. • Nikdy neumývajte inhalátor vodou.
Balenie inhalátora Amidil Combi AmiHaler obsahuje: • Jeden inhalátor Amidil Combi AmiHaler • Jeden alebo viac blisterových kariet Amidil Combi AmiHaler s kapsulami na použitie v inhalátore		Často kladené otázky Prečo inhalátor nerobí zvuk, keď inhalujem? Kapsula môže byť zaseknutá v komore na kapsulu. Ak sa to stane, opatrne	Čistenie inhalátora Zotretím odstráňte zvyšky prášku z vnútornej a vonkajšej strany náustka čistou, suchou tkaninou, z ktorej sa neuvoľňujú vlákna. Udržiavajte inhalátor suchý. Inhalátor nikdy neumývajte vodou.

	uvoľníte kapsulu poklopaním na spodnú časť inhalátora. Inhalujte liek znovu opakovaním krokov 3a až 3c. Čo mám urobiť, ak ostal v kapsule zvyšok prášku? Nepoužili ste dostatok lieku. Zatvorte inhalátor a zopakujte kroky 3a až 3c. Kašľal som po inhalácii – znamená to niečo? Môže sa to stať. Pokiaľ je kapsula prázdna, použili ste dostatok lieku. Cítil som malé kúsky kapsuly na jazyku – znamená to niečo? Môže sa to stať. Nie je to škodlivé. Možnosť rozpadu kapsuly na malé kúsky sa zvýši, ak sa kapsula prepichne viac ako raz.	Likvidácia inhalátora po použití Každý inhalátor zlikvidujte po použití všetkých kapsúl. Opýtajte sa svojho lekárnika, ako máte zlikvidovať lieky a inhalátory, ktoré už nepotrebuje.
---	---	--

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0437/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2025