

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMIDIL AmiHaler, 44 mikrogramy, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 63 mikrogramy glikopironiowego bromku, co odpowiada 50 mikrogramom glikopironium (*Glycopyrronium*).

Każda dostarczona dawka (dawka, która wydostaje się z ustnika inhalatora) zawiera 55 mikrogramów glikopironiowego bromku, co odpowiada 44 mikrogramom glikopironium.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 23,6 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej (proszek do inhalacji).

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt leczniczy AMIDIL AmiHaler może być stosowany w zalecanej dawce u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 75 lat i starszych) (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy AMIDIL AmiHaler może być stosowany w zalecanych dawkach u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami

czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializoterapii produkt leczniczy AMIDIL AmiHaler należy stosować wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko, ponieważ ogólnoustrojowa ekspozycja na glikopironium może być zwiększona w tej populacji (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Glikopironium jest usuwane głównie przez nerki i z tego względu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie należy spodziewać się znacznego zwiększenia narażenia na lek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego AMIDIL AmiHaler u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu POChP.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania wziewnego.

Kapsułki należy podawać wyłącznie za pomocą inhalatora dołączonego do produktu leczniczego AMIDIL AmiHaler (patrz punkt 6.6).

Kapsułki należy wyjąć z blistra dopiero bezpośrednio przed użyciem.

Nie wolno połykać kapsułek.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt nie jest przeznaczony do stosowania w stanach ostrych

Produkt AMIDIL AmiHaler jest lekiem do codziennego, długotrwałego stosowania w leczeniu podtrzymującym i nie jest przeznaczony do podawania w leczeniu ostrych incydentów skurczu oskrzeli, tj. nie jest lekiem do stosowania doraźnego.

Nadwrażliwość

Po podaniu glikopironium zgłaszano występowanie natychmiastowych reakcji nadwrażliwości. W razie wystąpienia objawów sugerujących reakcje alergiczne, szczególnie obrzęku naczynioruchowego (w tym trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęku języka, warg i twarzy), pokrzywki lub wysypki skórnej, należy natychmiast przerwać leczenie i zastosować leczenie alternatywne.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

W badaniach klinicznych z glikopironium nie obserwowano paradoksalnego skurczu oskrzeli. Jednak paradoksalny skurcz oskrzeli występował po zastosowaniu innych leków wziewnych i może stanowić zagrożenie życia. Jeśli do niego dojdzie, należy natychmiast przerwać leczenie i zastosować leczenie alternatywne.

Działanie przeciwocholinergiczne

Produkt AMIDIL AmiHaler należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub u pacjentów z zatrzymaniem moczu.

Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania oraz o konieczności przerwania leczenia produktem AMIDIL AmiHaler i natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem w razie wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego obserwowano umiarkowane zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC_{last}) stanowiące 1,4-krotność wartości u osób bez choroby nerek, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową niewydolnością nerek wielkość ta wzrosła maksymalnie 2,2-krotnie. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wyliczony wskaźnik przesączania kłębuszkowego poniżej 30 ml/min/1,73 m² pc.), w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializoterapii, produkt leczniczy AMIDIL AmiHaler należy stosować tylko w sytuacji, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 5.2). Pacjentów tych należy ściśle monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane.

Pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie

Z udziału w badaniach klinicznych wyłączono pacjentów z niestabilną chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością lewej komory, zawałem serca w wywiadzie, arytmia (inną niż przewlekłe, stabilne migotanie przedsionków), zespołem wydłużonego odstępu QT w wywiadzie lub pacjentów, u których QTc (oznaczane metodą Fridericia) był wydłużony (wynosił >450 ms dla mężczyzn lub >470 ms dla kobiet) i dlatego doświadczenie dotyczące stosowania leku w tej grupie pacjentów jest ograniczone. Produkt leczniczy AMIDIL AmiHaler należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie badano jednoczesnego stosowania produktu leczniczego AMIDIL AmiHaler z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje o działaniu przeciwocholinergicznym, dlatego nie jest ono zalecane.

Mimo, iż nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji, glikopironium było podawane jednocześnie z innymi produktami leczniczymi powszechnie stosowanymi w leczeniu POChP i nie stwierdzono klinicznych dowodów wskazujących na interakcje z innymi lekami. Do leków tych należą: sympatykomimetyczne leki rozszerzające oskrzela, metyloksantyny oraz doustne i wziewne steroidy.

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników cymetydyna, inhibitor transportu kationów organicznych, uważana za współodpowiedzialną za wydalenie glikopironium przez nerki powodowała zwiększenie pola pod krzywą (AUC) glikopironium o 22% oraz zmniejszenie klirensu nerkowego o 23%. Na podstawie nasilenia tych zmian nie należy spodziewać się klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania glikopironium i cymetydyny lub innych inhibitorów transportu kationów organicznych.

Jednoczesne podawanie glikopironium oraz podawanego w postaci doustnej inhalacji indakaterolu, agonisty receptora β_2 , w stanie stacjonarnym obu substancji czynnych nie miało wpływu na farmakokinetykę żadnego z tych produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego AMIDIL AmiHaler u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Glikopironium należy stosować w czasie ciąży wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści dla pacjentki uzasadniają możliwe ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy glikopironiowy bromek przenika do mleka ludzkiego. Jednak glikopironiowy bromek (w tym jego metabolity) przenikał do mleka karmiących samic szczura (patrz punkt 5.3). Stosowanie glikopironium przez kobiety karmiące piersią należy rozważyć wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewane korzyści dla kobiety przewyższają możliwe ryzyko dla dziecka (patrz punkt 5.3).

Płodność

Badania wpływu na reprodukcję oraz inne dane uzyskane podczas badań na zwierzętach nie dają podstaw do obaw co do wpływu leku na płodność u mężczyzn lub kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

AMIDIL AmiHaler nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszym przeciwcholinergicznym działaniem niepożądanym była suchość błony śluzowej jamy ustnej (2,4%). Większość zgłoszeń dotyczących suchości błony śluzowej jamy ustnej było podejrzewanych o związek z glikopironium i były to zdarzenia łagodne, a w żadnym przypadku ich nasilenie nie było ciężkie.

Profil bezpieczeństwa leku charakteryzuje się ponadto występowaniem innych objawów związanych z działaniem przeciwcholinergicznym, w tym objawów zatrzymania moczu, które występowały niezbyt często. Obserwowano również działania na układ pokarmowy, w tym zapalenie żołądka i jelit oraz niestrawność. Do działań niepożądanych związanych z jego tolerancją miejscową należało podrażnienie gardła, zapalenie części nosowej gardła, zapalenie błony śluzowej nosa i zapalenie zatok.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Reakcje niepożądane zgłaszane podczas pierwszych sześciu miesięcy przedstawione zbiorczo dla dwóch badań rejestracyjnych III fazy, trwających 6 i 12 miesięcy, zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów narządowych MedDRA (Tabela 1). W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono w zależności od częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane

Działania niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zapalenie części nosowej gardła ¹⁾	Często
Zapalenie błony śluzowej nosa	Niezbyt często
Zapalenie pęcherza moczowego	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość	Niezbyt często

Obrzęk naczynioruchowy ²⁾	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hiperglikemia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	
Bezsenna	Często
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy ³⁾	Często
Niedoczulica	Niezbyt często
Zaburzenia serca	
Migotanie przedsionków	Niezbyt często
Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Przekrwienie zatok	Niezbyt często
Kaszel z odkrztuszaniem	Niezbyt często
Podrażnienie gardła	Niezbyt często
Krwawienie z nosa	Niezbyt często
Dysfonia ²⁾	Niezbyt często
Paradoksalny skurcz oskrzeli ²⁾	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	
Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Często
Zapalenie żołądka i jelit	Często
Nudności ²⁾	Niezbyt często
Wymioty ^{1) 2)}	Niezbyt często
Niestrawność	Niezbyt często
Próchnica zębów	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Wysypka	Niezbyt często
Świąd ²⁾	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bóle mięśniowo-szkieletowe ^{1) 2)}	Często
Ból kończyny	Niezbyt często
Bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Zakażenie układu moczowego ³⁾	Często
Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu	Niezbyt często
Zatrzymanie moczu	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Uczucie zmęczenia	Niezbyt często
Astenia	Niezbyt często

¹⁾ Występowały częściej w przypadku stosowania glikopironium niż placebo jedynie w bazie zawierającej dane z okresu 12 miesięcy

²⁾ Zgłoszenia otrzymane po wprowadzeniu glikopironium do obrotu. Zgłoszenia te były dobrowolne i pochodziły z populacji o nieznanej liczebności, stąd wiarygodne oszacowanie częstości występowania lub związku przyczynowego z narażeniem na działanie leku nie zawsze jest możliwe. Z tego względu częstość określono na podstawie doświadczenia z badań klinicznych.

- 3) Obserwowane częściej w przypadku stosowania glikopironium niż placebo jedynie u pacjentów w wieku powyżej 75 lat

Opis wybranych działań niepożądanych

W bazie zawierającej zbiorcze dane z 6 miesięcy częstość występowania suchości błony śluzowej jamy ustnej wyniosła 2,2% w porównaniu z 1,1%, częstość występowania bezsenności wyniosła 1,0% w porównaniu z 0,8%, a zapalenia żołądka i jelit 1,4% w porównaniu z 0,9%, odpowiednio dla glikopironium i placebo.

Suchość błony śluzowej jamy ustnej zgłaszano głównie podczas pierwszych 4 tygodni leczenia, z medianą czasu trwania wynoszącą u większości pacjentów 4 tygodnie. Jednak w 40% przypadków objawy utrzymywały się przez cały okres 6 miesięcy. Nie zgłaszano żadnych nowych przypadków suchości błony śluzowej jamy ustnej w miesiącach 7-12.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Duże dawki glikopironium mogą prowadzić do wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów działania przeciwcholinergicznego, w przypadku których wskazane może być leczenie objawowe.

Ostre zatrucie w wyniku niezamierzonego doustnego przyjęcia produktu leczniczego AMIDIL AmiHaler w postaci kapsułek jest mało prawdopodobne z powodu małej dostępności biologicznej leku po podaniu doustnym (około 5%).

Maksymalne stężenia w osoczu oraz pole pod krzywą AUC po dożylnym podaniu 150 mikrogramów glikopironiowego bromku (odpowiadających 120 mikrogramom glikopironium) zdrowym ochotnikom były odpowiednio około 50-krotnie i 6-krotnie większe niż wartości maksymalne i całkowite pole pod krzywą w stanie stacjonarnym uzyskane po podaniu zalecanej dawki (44 mikrogramy raz na dobę) glikopironium i były one dobrze tolerowane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki przeciwcholinergiczne, kod ATC: R03BB06

Mechanizm działania

Glikopironium jest długo działającym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwcholinergicznym), przeznaczonym do stosowania raz na dobę w leczeniu podtrzymującym polegającym na rozszerzeniu oskrzeli u pacjentów z POChP. Głównym szlakiem przewodzenia bodźców wywołujących zwężenie oskrzeli są nerwy przywspółczulne, a nadmierne napięcie mięśni

oskrzeli wywołane działaniem układu cholinergicznego jest jedynym odwracalnym elementem obturacji dróg oddechowych w POChP. Glikopironium działa poprzez blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholiny na mięśnie gładkie dróg oddechowych, powodując w ten sposób ich rozszerzenie.

Glikopironiowy bromek jest antagonistą receptorów muskarynowych wykazującym do nich duże powinowactwo. W badaniach wiązania radioligandów wykazano ponad 4-krotną selektywność dla ludzkich receptorów M3 względem ludzkich receptorów M2. Lek charakteryzuje się szybkim początkiem działania, o czym świadczą kinetyczne parametry asocjacji/dysocjacji w obrębie receptora oraz początek działania po inhalacji leku obserwowany w badaniach klinicznych.

Długi czas działania leku można częściowo przypisać utrzymywaniu się stężenia substancji czynnej w płucach, co znajduje odzwierciedlenie w przedłużonym okresie półtrwania glikopironium w fazie końcowej po wziewnym podaniu w odróżnieniu od okresu półtrwania po podaniu dożylnym (patrz punkt 5.2).

Działanie farmakodynamiczne

Program rozwoju klinicznego III fazy obejmował dwa badania III fazy: 6-miesięczne badanie kontrolowane placebo oraz 12-miesięczne badanie kontrolowane placebo i substancją czynną (tiotropium w dawce 18 mikrogramów raz na dobę podawane w próbie otwartej), oba z udziałem pacjentów z klinicznym rozpoznaniem umiarkowanego do ciężkiego POChP.

Wpływ na czynność płuc

Glikopironium 44 mikrogramy podawany raz na dobę zapewniał statystycznie znaczącą poprawę czynności płuc (natężona objętość wydechu pierwszosekundowa FEV₁, natężona pojemność życiowa FVC oraz pojemność wdechowa IC) w licznych badaniach klinicznych. W badaniach III fazy działanie rozszerzające oskrzela obserwowano w ciągu 5 minut od podania pierwszej dawki i utrzymywało się ono przez 24 godziny od podania pierwszej dawki. W badaniach trwających 6 i 12 miesięcy nie obserwowano osłabienia efektu rozszerzenia oskrzeli w miarę upływu czasu. Siła działania zależała od stopnia odwracalności wyjściowego ograniczenia w przepływie powietrza (ocenianego poprzez zastosowanie krótko działającego antagonisty muskarynowego powodującego rozszerzenie oskrzeli). U pacjentów, u których wyjściowy stopień odwracalności był najmniejszy (<5%) wykazywano ogólnie słabsze działanie polegające na rozszerzeniu oskrzeli niż u pacjentów z większym wyjściowym stopniem odwracalności (≥5%). Po 12 tygodniach (pierwszorzędowy punkt końcowy), glikopironium zwiększał wartość FEV₁ (mierzoną przed przyjęciem kolejnej dawki leku) o 72 ml u pacjentów wykazujących najmniejszy stopień odwracalności (<5%) i o 113 ml u pacjentów, u których wartość wyjściowa stopnia odwracalności była większa (≥5%) w porównaniu z placebo (p<0,05 w obu przypadkach).

W badaniu trwającym 6 miesięcy glikopironium zwiększał FEV₁ po podaniu pierwszej dawki powodując poprawę o 93 ml w ciągu 5 minut i o 144 ml w ciągu 15 minut od podania dawki, w porównaniu z placebo (p<0,001 w obu przypadkach). W badaniu trwającym 12 miesięcy wartości te poprawiły się o 87 ml po 5 minutach oraz o 143 ml po 15 minutach (p<0,001 w obu przypadkach). W badaniu trwającym 12 miesięcy glikopironium spowodował statystycznie znaczącą poprawę FEV₁ w porównaniu z tiotropium w ciągu pierwszych 4 godzin od podania dawki w dniu 1. oraz w tygodniu 26., a także numerycznie większe wartości FEV₁ w ciągu pierwszych 4 godzin po podaniu dawki, w porównaniu z tiotropium w tygodniu 12. i w tygodniu 52. Wartości FEV₁ pod koniec okresu pomiędzy kolejnymi dawkami leku (24 h po podaniu dawki) były podobne po podaniu pierwszej dawki oraz po 1 roku stosowania. Po 12 tygodniach (pierwszorzędowy punkt końcowy) glikopironium zwiększał najmniejsze wartości FEV₁ (mierzone przed przyjęciem kolejnej dawki leku) o 108 ml w badaniu trwającym 6 miesięcy oraz o 97 ml w badaniu trwającym 12 miesięcy w porównaniu z placebo (p<0,001 w obu przypadkach). W badaniu trwającym 12 miesięcy poprawa po zastosowaniu tiotropium względem placebo wyniosła 83 ml (p<0,001).

Wpływ na objawy

Glikopironium podawane w dawce 44 mikrogramów raz na dobę zmniejszało statystycznie znacząco duszność ocenianą za pomocą wskaźnika TDI (ang. *Transition Dyspnoea Index*). W analizie zbiorczej

danych, pochodzących z badań rejestracyjnych trwających 6 i 12 miesięcy, statystycznie znamienne większy odsetek pacjentów otrzymujących glikopironium uzyskał co najmniej 1-punktową poprawę całkowitego wyniku w skali TDI w tygodniu 26. w porównaniu z placebo (odpowiednio 58,4% oraz 46,4%; $p<0,001$). Wyniki te były podobne do wyników uzyskanych u pacjentów otrzymujących tiotropium, z których 53,4% uzyskało poprawę o co najmniej 1 punkt ($p=0,009$ w porównaniu z placebo).

Wykazano również, że glikopironium podawane raz na dobę ma statystycznie znamienny wpływ na jakość życia związaną ze stanem zdrowia, ocenianą za pomocą Kwestionariusza Szpitala Św. Jerzego (SGRQ, ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*). Analiza danych łączonych pochodzących z badań rejestracyjnych trwających 6 i 12 miesięcy wykazała, że statystycznie znamienne większy odsetek pacjentów otrzymujących glikopironium uzyskał poprawę o co najmniej 4 punkty w SGRQ w porównaniu z placebo w tygodniu 26. (odpowiednio 57,8% oraz 47,6%; $p<0,001$). U pacjentów otrzymujących tiotropium, u 61,0% uzyskano poprawę w SGRQ o co najmniej 4 punkty ($p=0,004$ w porównaniu z placebo).

Zmniejszenie częstości zaostrzeń POChP

Dane dotyczące zaostrzeń POChP zebrano w badaniach rejestracyjnych trwających 6 i 12 miesięcy. W obu badaniach, odsetek pacjentów, u których występowało umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie (definiowane jako wymagające leczenia kortykosteroidami działającymi ogólnie i (lub) antybiotykami lub hospitalizacji) był zmniejszony. W badaniu trwającym 6 miesięcy, odsetek pacjentów, u których występowało umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie, wyniósł 17,5% dla glikopironium i 24,2% dla placebo (współczynnik ryzyka: 0,69, $p=0,023$), a w badaniu trwającym 12 miesięcy wyniósł 32,8% dla glikopironium i 40,2% dla placebo (współczynnik ryzyka: 0,66, $p=0,001$). W analizie zbiorczej danych pochodzących z pierwszych 6 miesięcy leczenia w badaniach trwających 6 i 12 miesięcy, glikopironium, w porównaniu do placebo, powodował statystycznie znaczne wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia oraz zmniejszał częstość występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP (0,53 zaostrzeń/rok w porównaniu z 0,77 zaostrzeń/rok, $p<0,001$). Zbiorcza analiza wykazała również, że zaostrzenie wymagające hospitalizacji wystąpiło u mniejszej liczby pacjentów leczonych glikopironium niż u pacjentów otrzymujących placebo (1,7% w porównaniu z 4,2%; $p=0,003$).

Inne działania

Glikopironium podawane raz na dobę zmniejszał statystycznie znacznie zużycie leku stosowanego doraźnie (salbutamolu) o 0,46 wziewów na dobę ($p=0,005$) w okresie 26 tygodni oraz o 0,37 wziewów na dobę ($p=0,039$) w okresie 52 tygodni w porównaniu z placebo odpowiednio w badaniu trwającym 6 i 12 miesięcy.

W 3-tygodniowym badaniu sprawdzającym tolerancję wysiłku za pomocą cykloergometru przy submaksymalnym (80%) obciążeniu (submaksymalny test tolerancji wysiłku) glikopironium podawany rano zmniejszał dynamiczną hiperinflację płuc oraz wydłużał czas tolerancji wysiłku już od podania pierwszej dawki. Pierwszego dnia leczenia pojemność wdechowa podczas wysiłku poprawiła się o 230 ml, a czas tolerancji wysiłku wydłużył się o 43 sekundy (wydłużenie o 10%) w porównaniu z placebo. Po trzech tygodniach leczenia poprawa pojemności wdechowej pod wpływem stosowania glikopironium była podobna do tej obserwowanej pierwszego dnia (200 ml), jednak czas tolerancji wysiłku wydłużył się o 89 sekund (wydłużenie o 21%) w porównaniu z placebo. Stwierdzono, że glikopironium zmniejszało duszność i dyskomfort odczuwany w nogach podczas wysiłku, mierzony za pomocą skal Borga. Glikopironium zmniejszało również duszność spoczynkową, mierzoną za pomocą wskaźnika TDI (ang. *Transition Dyspnoea Index*).

Wtórne działania farmakodynamiczne

Nie obserwowano żadnej zmiany w odniesieniu do średniej częstości akcji serca lub odstępu QTc po podaniu glikopironium w dawkach wynoszących do 176 mikrogramów pacjentom z POChP. W dokładnym badaniu QT z udziałem 73 zdrowych ochotników pojedyncza wziewna dawka glikopironium wynosząca 352 mikrogramy (8-krotność dawki terapeutycznej) nie powodowała wydłużenia odstępu QTc i nieznacznie zmniejszała częstość akcji serca (maksymalny efekt -5,9 uderzeń na minutę; średni wpływ w ciągu 24 godzin -2,8 uderzeń na minutę) w porównaniu

z placebo. Wpływ 150 mikrogramów glikopironiowego bromku podawanego doustnie (odpowiadających 120 mikrogramom glikopironium) na częstość akcji serca i odstęp QTc badano u młodych, zdrowych uczestników badania. Największe narażenie (C_{max}) jakie uzyskano było około 50-krotnie większe niż występujące po wziewnym przyjęciu glikopironium w dawce 44 mikrogramów w stanie stacjonarnym, nie powodując tachykardii lub wydłużenia QTc. Obserwowano nieznaczne zmniejszenie częstości akcji serca (średnia różnica w ciągu 24 h, to -2 uderzenia na minutę w porównaniu z placebo), co stanowi znany wynik niewielkiego narażenia na związki przeciwocholinergiczne u młodych, zdrowych osób.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po inhalacji doustnej za pomocą inhalatora następowało szybkie wchłanianie glikopironium, a maksymalne stężenia w osoczu występowały po 5 minutach od podania dawki.

Szacowano, że całkowita biodostępność glikopironium podawanego wziewnie wyniosła około 45% dostarczanej dawki. Około 90% pola pod krzywą AUC po wziewnym przyjęciu leku jest wynikiem wchłaniania z płuc, a 10% - wchłaniania z przewodu pokarmowego.

U pacjentów z POChP, farmakokinetyczny stan stacjonarny glikopironium osiągnięto w ciągu jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Średnie największe i najmniejsze stężenia glikopironium w stanie stacjonarnym dla dawki 44 mikrogramy podawanej raz na dobę wyniosły odpowiednio 166 pikogramów/ml i 8 pikogramów/ml. Pole pod krzywą zależności stężenia glikopironium od czasu w stanie stacjonarnym (AUC w ciągu 24 godzin pomiędzy kolejnymi dawkami) było około 1,4 do 1,7 razy większe niż po podaniu pierwszej dawki.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Liczne izoenzymy CYP uczestniczą w przemianach oksydacyjnych glikopironium. Jest mało prawdopodobne, by zahamowanie lub indukcja metabolizmu glikopironium spowodowały istotną zmianę w wielkości pola pod krzywą AUC substancji czynnej.

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

Eliminacja

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

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

Średni nerkowy klirens glikopironium po podaniu wziewnym mieścił się w zakresie od 17,4 do 24,4 litrów/h. Aktywne wydzielanie kanalikowe ma udział w wydalaniu glikopironium przez nerki. Do 23% dostarczonej dawki wykrywano w moczu w postaci leku macierzystego.

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

Liniiowość lub nieliniiowość

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

Szczególne populacje pacjentów

Analiza farmakokinetyki populacyjnej obejmująca dane od pacjentów z POChP wykazała, że czynnikami wpływającymi na występowanie zmienności międzypersonicznej w odniesieniu do pola pod krzywą AUC jest masa ciała i wiek pacjentów. AMIDIL AmiHaler, 44 mikrogramy podawany raz na dobę może być bezpiecznie stosowany we wszystkich grupach wiekowych i wagowych.

Płeć, palenie papierosów i początkowe wartości FEV_1 nie miały widocznego wpływu na wielkość pola pod krzywą AUC.

Nie stwierdzono dużych różnic w wielkości pola pod krzywą (AUC) pomiędzy Japończykami a pacjentami rasy kaukaskiej po wziewnym podaniu glikopironiowego bromku. Dane farmakokinetyczne dla innych grup etnicznych lub rasowych są niewystarczające.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Glikopironium jest usuwany z krążenia ogólnoustrojowego głównie przez nerki. Uważa się, że zaburzenia metabolizmu glikopironium w wątrobie nie spowodują klinicznie istotnego zwiększenia pola pod krzywą AUC.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek mają wpływ na wielkość AUC glikopironiowego bromku. U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek obserwowano umiarkowane, maksymalnie 1,4-krotne średnie zwiększenie wielkości pola pod krzywą (AUC_{last}) oraz maksymalnie 2,2-krotne zwiększenie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową niewydolnością nerek. U pacjentów z POChP i zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do umiarkowanego (wyliczony wskaźnik przesączania kłębuszkowego, $\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) produkt leczniczy AMIDIL AmiHaler może być stosowany w zalecanej dawce. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializoterapii produkt leczniczy AMIDIL AmiHaler należy stosować wyłącznie w sytuacji, gdy przewidywane korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Do działań przypisywanych właściwościom antagonisty receptora muskarynowego glikopironiowego bromku należy zwiększenie w stopniu łagodnym do umiarkowanego częstości akcji serca u psów, zmętnienia soczewki u szczurów oraz odwracalne zmiany związane ze zmniejszonym wydzielaniem gruczołowym u szczurów i psów. U szczurów obserwowano łagodne podrażnienia i zmiany adaptacyjne w układzie oddechowym. Wszystkie obserwowane objawy występowały po narażeniu znacznie przekraczającym narażenie przewidywane u ludzi.

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

Badania genotoksyczności nie ujawniły mutagennego lub klastogennego działania glikopironiowego bromku. Badania rakotwórczości prowadzone na transgenicznym myszom otrzymującym lek doustnie oraz na szczurach otrzymujących wziewnie nie dostarczyły dowodów na rakotwórcze działanie leku przy wielkości pola pod krzywą (AUC) około 53-krotnie większym u myszy i 75-krotnie większym u szczurów niż maksymalna zalecana dawka wynosząca 44 mikrogramy raz na dobę stosowana u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Wieżko
Hypromeloza
Karagen (E407)
Indygokarmin (E132)
Chlorek potasu
Woda oczyszczona

Korpus

Hypromeloza
Karagen (E407)
Chlorek potasu
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Kapsułki należy wyjmować bezpośrednio przed użyciem.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Kapsułki należy zawsze przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią. Kapsułki należy wyjmować bezpośrednio przed użyciem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

Do opakowania dołączona jest ulotka informacyjna dla pacjenta.

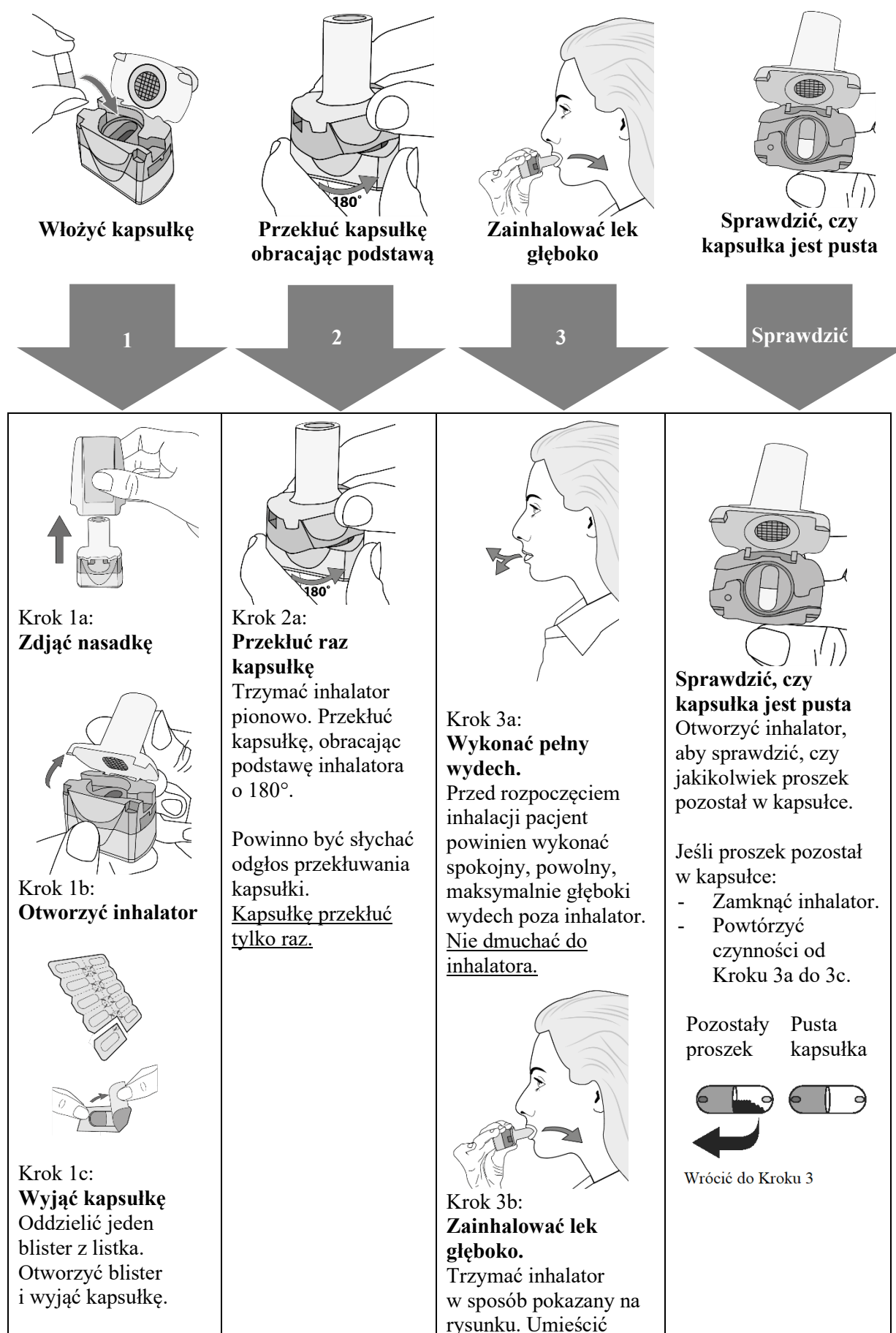
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Instrukcja użycia

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

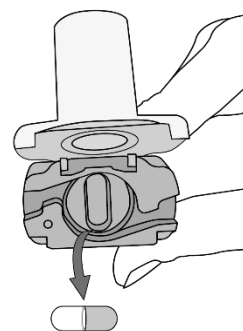


Nie wyciskać kapsułki przez folię.
Nie połykać kapsułki.

ustnik w ustach i objąć ustnik ściśle wargami. Wykonać szybki wdech tak głęboki, jak to możliwe. Podczas inhalacji powinien być słyszalny świst. Podczas inhalacji można wyczuć smak leku.

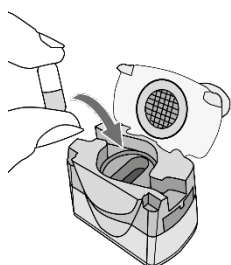


Krok 3c:
Wstrzymać oddech
Bezpośrednio po inhalacji pacjent powinien wstrzymać oddech na minimum 5–10 sekund, następnie wykonać spokojny wydech poza inhalator.

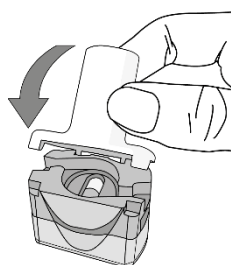


Usunąć pustą kapsułkę

Pustą kapsułkę wyrzucić do pojemnika na śmieci. Zamknąć inhalator i ponownie nałożyć nasadkę.



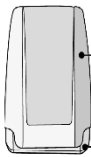
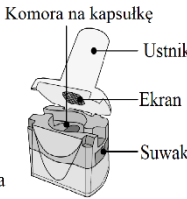
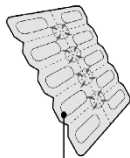
Krok 1d:
Włożyć kapsułkę
Nigdy nie wolno umieszczać kapsułki bezpośrednio w ustniku.



Krok 1e:

Ważne informacje

- Kapsułki AMIDIL AmiHaler należy zawsze przechowywać w blisterze i należy je wyjmować tylko bezpośrednio przed użyciem.
- Nie wyciskać kapsułki przez folię, aby wyjąć ją z blistera.
- Nie połykać kapsułki.
- Nie stosować kapsułek AMIDIL AmiHaler z innym inhalatorem.
- Nie stosować inhalatora AMIDIL AmiHaler do przyjmowania innych leków w postaci kapsułek.

Zamknąć inhalator		• Nigdy nie umieszczać kapsułki w ustach ani w ustniku inhalatora. • Nie przekręcać podstawy inhalatora więcej niż raz. • Nie dmuchać w ustnik inhalatora. • Nie przekręcać podstawy inhalatora podczas inhalacji przez ustnik. • W skład elementów urządzenia wchodzi ostre igły. Aby uniknąć skaleczeń, nigdy nie należy wkładać palców do komory na kapsułkę podczas przekręcania podstawy inhalatora. • Nie dotykać kapsułek mokrymi dłońmi. • Nigdy nie myć inhalatora wodą.
Opakowanie produktu AMIDIL AmiHaler zawiera: • Inhalator AMIDIL AmiHaler • Blistry zawierające po 10 kapsułek leku AMIDIL AmiHaler do stosowania w inhalatorze  Inhalator  Podstawa inhalatora  Blistery	Często zadawane pytania Dlaczego inhalator nie wydaje dźwięku podczas inhalacji? Kapsułka może utknąć w komorze. W takim przypadku należy delikatnie poluzować kapsułkę stukając w podstawę inhalatora. Następnie, należy ponownie zainhalować lek powtarzając czynności od Kroku 3a do 3c.	Czyszczenie inhalatora Przetrzeć wewnętrzną i zewnętrzną część ustnika czystą, suchą, niepozostawiającą kłaczek ściereczką, w celu usunięcia wszelkich pozostałości proszku. Należy utrzymywać inhalator suchy. Nigdy nie myć inhalatora wodą.

	Co należy zrobić, jeśli w kapsułce pozostał proszek? Oznacza to, że pacjent nie otrzymał wystarczającej ilości leku. Należy zamknąć inhalator i powtórzyć czynności od Kroku 3a do 3c. Co oznacza kaszel po inhalacji? Kaszel może się zdarzyć. Jeśli kapsułka jest pusta, pacjent otrzymał wystarczającą ilość leku. Co oznacza, jeśli pacjent poczuje małe cząstki kapsułki na języku? Może to się zdarzyć. Nie jest to szkodliwe. Prawdopodobieństwo rozpadu kapsułki na małe części zwiększa się, jeśli kapsułka zostanie przekłuta więcej niż raz.	Usuwanie inhalatora po użyciu Każdy inhalator należy wyrzucić po użyciu wszystkich kapsulek. Należy zapytać farmaceutę, jak postępować z lekami i inhalatorami, których już się nie używa.
--	---	--

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

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28891

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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