CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DUOLA, 85 mikrogramów + 43 mikrogramy, proszek do inhalacji w kapsułce twardej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 143 mikrogramy indakaterolu maleinianu, co odpowiada 110 mikrogramom indakaterolu oraz 63 mikrogramy glikopironiowego bromku, co odpowiada 50 mikrogramom glikopironium.

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka zawiera 23,5 mg laktozy (w postaci jednowodnej).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

Żółte przezroczyste kapsułki zawierające biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy DUOLA 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 DUOLA.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Produkt leczniczy DUOLA można stosować w zalecanej dawce u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 75 lat i starszych).

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

Zaburzenia czynności wątroby
Produkt leczniczy DUOLA można stosować w zalecanych dawkach u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego DUOLA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Stosowanie produktu leczniczego DUOLA u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) we wskazaniu POChP nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności skojarzenia Indakaterol + Glikopironium u dzieci. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania wziewnego. Nie wolno połykać kapsułek.

Kapsułki należy podawać wyłącznie za pomocą inhalatora DUOLA (patrz punkt 6.6).
Należy poinstruować pacjentów, jak prawidłowo przyjmować ten produkt leczniczy. Pacjentów, u których nie wystąpi poprawa czynności układu oddechowego należy zapytać, czy nie połykają produktu leczniczego zamiast przyjmować go wziewnie.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Astma
Produktu leczniczego DUOLA nie należy stosować w leczeniu astmy ze względu na brak danych w tym wskazaniu.

Długo działający agoniści receptorów beta$_2$-adrenergicznych mogą zwiększać ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z astmą, w tym zgonów związanych z astmą, jeśli leki te są stosowane w leczeniu astmy.

Produkt nie jest przeznaczony do stosowania w stanach ostrych

Produkt leczniczy DUOLA nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli.

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

Paradoksalny skurcz oskrzeli

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

Działanie przeciwcholinergiczne związane z glikopironium

Jaskra z wąskim kątem przesączania
Brak danych dotyczących pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy DUOLA u tych pacjentów.
Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania oraz o konieczności przerwania leczenia produktem leczniczym DUOLA w razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Zatrzymanie moczu
Brak danych dotyczących pacjentów z zatrzymaniem moczu, dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy DUOLA u tych pacjentów.

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

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

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

U niektórych pacjentów agoniści receptorów beta2-adrenergicznych mogą powodować klinicznie istotne działanie na układ sercowo-naczyniowy, co wyraża się zwiększeniem częstości pracy serca, ciśnienia krwi i (lub) innymi objawami. W przypadku wystąpienia takiego działania w czasie stosowania tego produktu leczniczego, może być konieczne przerwanie leczenia. Ponadto, zgłaszano, że agoniści receptorów beta-adrenergicznych mogą powodować zmiany w zapisie EKG, takie jak spłaszczenie załamka T, wydłużenie odstępu QT oraz obniżenie odcinka ST, chociaż znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Z tego względu długo działający agoniści receptora $beta_2$-adrenergicznego (LABA) lub produkty złożone zawierające LABA, takie jak Indakaterol + Glikopironium powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze znanym lub podejrzewanym wydłużeniem odstępu QT lub u pacjentów leczonych produktami leczniczymi wpływającymi na odstęp QT.

Z udziału w badaniach klinicznych wyłączono pacjentów z niestabilną chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością lewej komory, zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, arytmią (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) i dlatego brak doświadczenia dotyczącego stosowania leku w tych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy DUOLA w tych grupach pacjentów.

Hipokaliemia

U niektórych pacjentów agoniści receptorów beta2-adrenergicznych mogą powodować istotną klinicznie hipokaliemię, co może wpływać niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest zwykle przemijające i nie jest konieczne stosowanie suplementacji.
U pacjentów z ciężką postacią POChP, niedotlenienie oraz równocześnie stosowane leki mogą nasilać hipokaliemię, która może zwiększać podatność na wystąpienie zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.5).
W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego zawierającego Indakaterol + Glikopironium w zalecanej dawce terapeutycznej (patrz punkt 5.1) nie zaobserwowano istotnej klinicznie hipokaliemii.

Hiperglikemia

Inhalacja dużych dawek agonistów receptorów beta$_2$-adrenergicznych może powodować zwiększenie stężenia glukozy w osoczu. Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym DUOLA u pacjentów z cukrzycą, należy jeszcze uważniej kontrolować stężenie glukozy w osoczu.

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

Zaburzenia ogólne

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy DUOLA u pacjentów z drgawkami lub tyreotoksykozą, oraz u pacjentów, którzy są bardzo wrażliwi na działanie agonistów receptorów beta$_2$-adrenergicznych.

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Nie przeprowadzono specyficznych badań interakcji z produktem leczniczym zawierającym Indakaterol + Glikopironium. Informacje o możliwych interakcjach są na podstawie danych o potencjalnych interakcjach każdej z dwóch substancji czynnych.

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne
Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą osłabiać lub znosić działanie agonistów receptorów beta$_2$-adrenergicznych. Dlatego też produktu leczniczego DUOLA nie należy stosować jednocześnie z lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne (w tym w postaci kropli do oczu), chyba że występują ważne powody do ich stosowania. Jeśli to konieczne, preferowane jest stosowanie beta-adrenolityków o działaniu kardioselektywnym, chociaż podczas ich stosowania należy zachować ostrożność.

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

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

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania

Leczenie hipokaliemii
Leczenie hipokaliemii stosowane jednocześnie z pochodnymi metyloksantyn, steroidami lub lekami moczopędnymi nie oszczędzającymi potasu może nasilać potencjalne działanie hipokaliemiczne agonistów receptorów beta$_2$-adrenergicznych, dlatego należy zachować ostrożność podczas ich stosowania (patrz punkt 4.4).

Należy wziąć pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie ma danych dotyczących stosowania skojarzenia Indakaterol + Glikopironium u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję w przypadku klinicznie istotnej ekspozycji (patrz punkt 5.3).

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

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Prezentacja profilu bezpieczeństwa opiera się na doświadczeniu ze stosowaniem skojarzenia Indakaterol + Glikopironium i poszczególnych substancji czynnych.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Doświadczenie z bezpieczeństwem stosowania skojarzenia Indakaterol + Glikopironium obejmuje ekspozycję na zalecaną dawkę terapeutyczną przez okres do 15 miesięcy.

Stosowanie skojarzenia Indakaterol + Glikopironium powodowało podobne działania niepożądane jak jego poszczególne składniki. Produkt ten zawiera indakaterol i glikopironium, dlatego po zastosowaniu produktu złożonego można spodziewać się, że rodzaj i nasilenie działań niepożądanych będą podobne jak po

zastosowaniu każdego z tych składników.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (Tabela 1).

W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono w zależności od częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.
Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥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	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często
Zapalenie nosogardzieli	Często
Zakażenie układu moczowego	Często
Zapalenie zatok	Często
Zapalenie błony śluzowej nosa	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość	Często
Obrzęk naczynioruchowy[2]	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hiperglikemia i cukrzyca	Często
Zaburzenia psychiczne	
Bezsenność	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Często
Ból głowy	Często
Parestezje	Rzadko
Zaburzenia oka	
Jaskra[1]	Niezbyt często
Zaburzenia serca	
Choroba niedokrwienna serca	Niezbyt często
Migotanie przedsionków	Niezbyt często
Tachykardia	Niezbyt często
Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Kaszel	Często
Ból w obrębie jamy ustnej i gardła, w tym podrażnienie gardła	Często
Paradoksalny skurcz oskrzeli	Niezbyt często
Dysfonia[2]	Niezbyt często
Krwawienie z nosa	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niestrawność	Często
Próchnica zębów	Często

Zapalenie żołądka i jelit	Niezbyt często
Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Świąd, wysypka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bóle mięśniowo-szkieletowe	Niezbyt często
Skurcze mięśni	Niezbyt często
Bóle mięśni	Niezbyt często
Ból kończyny	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niedrożność pęcherza i zatrzymanie moczu	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Gorączka[1]	Często
Ból w klatce piersiowej	Często
Obrzęk obwodowy	Niezbyt często
Uczucie zmęczenia	Niezbyt często

[1] Działanie niepożądane obserwowane po zastosowaniu skojarzenia Indakaterol + Glikopironium, ale nie zgłaszane dla poszczególnych składników.
[2] Zgłoszenia otrzymane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu; częstość oszacowana jednak na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych

Opis wybranych działań niepożądanych
Kaszel był częstym objawem, jednak jego nasilenie było zazwyczaj łagodne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma informacji dotyczących klinicznie istotnego przedawkowania dla skojarzenia Indakaterol + Glikopironium.

Przedawkowanie może prowadzić do nasilenia działań typowych dla agonistów receptorów $beta_2$ adrenergicznych, tzn. tachykardii, drżenia, kołatania serca, bólu głowy, nudności, wymiotów, senności, arytmii komorowych, kwasicy metabolicznej, hipokaliemii i hiperglikemii lub może powodować wystąpienie działań przeciwcholinergicznych, takich jak zwiększone ciśnienie śródgałkowe (powodujące ból, zaburzenia widzenia lub zaczerwienienie oczu), zaparcie lub trudności w oddawaniu moczu. Zaleca się leczenie podtrzymujące i objawowe. W ciężkich przypadkach pacjenta należy hospitalizować. W celu leczenia działań $beta_2$-adrenergicznych można rozważyć stosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, ale wyłącznie pod nadzorem lekarza i z zachowaniem dużej ostrożności, ponieważ stosowanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, kod ATC: R03AL04

Mechanizm działania

DUOLA
Gdy indakaterol i glikopironium są podawane jednocześnie jako składniki produktu leczniczego DUOLA, skuteczność obu związków sumuje się ze względu na różne sposoby ich działania ukierunkowanego na różne receptory i mechanizmy prowadzące do relaksacji mięśni gładkich. Ze względu na różną gęstość rozmieszczenia receptorów beta2-adrenergicznych i receptorów M3 w centralnych i obwodowych drogach oddechowych, agoniści receptorów beta2 powinni być bardziej skuteczni w relaksacji obwodowych dróg oddechowych, natomiast związek o działaniu przeciwcholinergicznym może skuteczniej oddziaływać na centralne drogi oddechowe. Dlatego, aby uzyskać działanie rozszerzające oskrzela zarówno w obwodowych, jak i centralnych drogach oddechowych płuca człowieka, korzystne może być połączenie agonisty receptorów $beta_2$-adrenergicznych z antagonistą receptorów muskarynowych.

Indakaterol
Indakaterol jest długo działającym agonistą receptorów $beta_2$-adrenergicznych przeznaczonym do podawania raz na dobę. Farmakologiczne działanie długo działających agonistów receptorów $beta_2$-adrenergicznych, w tym indakaterolu, przynajmniej częściowo wynikają z pobudzenia wewnątrzkomórkowej cyklazy adenylowej, enzymu, który katalizuje przekształcanie adenozynotrifosforanu (ATP) do cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu (cyklicznego AMP). Zwiększone stężenie cyklicznego AMP powoduje zwiotczenie mięśni gładkich w ścianie oskrzeli. Badania *in vitro* wykazały, że indakaterol wykazuje wielokrotnie większą aktywność w pobudzaniu receptorów beta2, w porównaniu do receptorów beta1 oraz $beta_3$.
Po inhalacji, indakaterol wykazuje miejscowe działanie rozszerzające oskrzela w płucach. Indakaterol jest częściowym agonistą ludzkiego receptora $beta_2$-adrenergicznego, o nanomolarnym potencjale.
Chociaż receptory $beta_2$-adrenergiczne są dominującymi receptorami adrenergicznymi w mięśniach gładkich oskrzeli, a receptory $beta_1$-adrenergiczne są dominującymi receptorami adrenergicznymi w ludzkim sercu, to receptory $beta_2$-adrenergiczne występują także w ludzkim sercu, gdzie stanowią 10 do 50% wszystkich receptorów adrenergicznych. Ich obecność w sercu zwiększa prawdopodobieństwo, że nawet wysoce selektywni agoniści receptorów $beta_2$-adrenergicznych mogą wpływać na serce.

Glikopironium
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 głównym odwracalnym elementem obturacji dróg oddechowych w POChP. Glikopironium działa poprzez blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholiny na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, powodując rozszerzenie dróg oddechowych.

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

Działanie farmakodynamiczne

Skojarzenie indakaterolu i glikopironium wykazywało szybki początek działania w ciągu 5 minut po podaniu dawki. Działanie to utrzymuje się na stałym poziomie przez cały 24-godzinny okres dawkowania.
Średnie działanie rozszerzające oskrzela oceniane na podstawie pomiarów FEV1 wykonywanych seryjnie w ciągu 24 godzin wyniosło 320 ml po 26 tygodniach leczenia. Działanie to było znamiennie większe po zastosowaniu skojarzenia Indakaterol + Glikopironium w porównaniu z indakaterolem, glikopironium lub tiotropium podawanych w monoterapii (różnica 110 ml dla każdej porównywanej pary).
Nie stwierdzono dowodów na utratę wrażliwości na skojarzenie Indakaterol + Glikopironium w miarę upływu czasu, w porównaniu z placebo i monoterapią poszczególnymi składnikami leku.

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

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

Częstość akcji serca badano u pacjentów z POChP po podaniu supraterapeutycznych dawek leku. Nie stwierdzono istotnego wpływu skojarzenia Indakaterol + Glikopironium na średnią częstość akcji serca w ciągu 24 godzin oraz na częstość akcji serca ocenianą po 30 minutach, 4 godzinach i 24 godzinach.

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

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

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

Stężenie potasu w surowicy i stężenie glukozy we krwi
U zdrowych ochotników po podaniu dawki 4-krotnie większej od zalecanej dawki terapeutycznej skojarzenia Indakaterol + Glikopironium, wpływ na stężenie potasu w surowicy był bardzo mały (maksymalna różnica – 0,14 mmol/l w porównaniu z placebo). Maksymalny wpływ na stężenie glukozy we krwi wyniósł 0,67 mmol/l.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Do czterech z tych badań włączono pacjentów z klinicznym rozpoznaniem POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Do badania trwającego 64 tygodnie włączono pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP i ≥1 umiarkowanym lub ciężkim zaostrzeniem POChP w wywiadzie w poprzednim roku. Do 52-tygodniowego badania z aktywną kontrolą włączano pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego oraz ≥1 umiarkowanym lub ciężkim zaostrzeniem POChP w wywiadzie w poprzednim roku.

Wpływ na czynność płuc
W wielu badaniach klinicznych skojarzenie Indakaterol + Glikopironium powodowało klinicznie znaczącą poprawę czynności płuc (mierzoną za pomocą natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej, FEV1).

W badaniach III fazy działanie rozszerzające oskrzela obserwowano w ciągu 5 minut po podaniu pierwszej dawki leku i utrzymywało się ono przez cały 24-godzinny odstęp między dawkami, począwszy od pierwszej dawki leku. Działanie rozszerzające oskrzela nie zmniejszało się w miarę upływu czasu.

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

Wartości FEV_1 mierzone w momencie najsłabszego działania leku (ang. trough) i maksymalne wartości FEV_1:
Skojarzenie Indakaterol + Glikopironium powodowało zwiększenie wartości FEV1 mierzonych w momencie najsłabszego działania leku o 200 ml w porównaniu z placebo w pierwszorzędowym punkcie końcowym po 26 tygodniach (p<0,001) i wykazywał statystycznie istotne zwiększenie tych wartości w porównaniu z każdą grupą monoterapii (indakaterol i glikopironium), jak również w porównaniu z grupą otrzymującą tiotropium, co przedstawiono w poniższej tabeli.

Wartości FEV_1 mierzone w momencie najsłabszego działania leku (średnia najmniejszych kwadratów) w dniu 1 i w tygodniu 26 (pierwszorzędowy punkt końcowy)

Różnice pomiędzy grupami	**Dzień 1**	**Tydzień 26**
Indakaterol + Glikopironium – placebo	190 ml (p<0,001)	200 ml (p<0,001)
Indakaterol + Glikopironium – indakaterol	80 ml (p<0,001)	70 ml (p<0,001)
Indakaterol + Glikopironium – glikopironium	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
Indakaterol + Glikopironium – tiotropium	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

Średnia wartość FEV_1 przed podaniem dawki leku (średnia wartości otrzymanych na -45 i -15 minut przed przyjęciem porannej dawki leku badanego) była statystycznie znamienna na korzyść skojarzenia Indakaterol + Glikopironium w tygodniu 26. w porównaniu z flutykazonem + salmeterolem (różnica w średniej najmniejszych kwadratów [LS] pomiędzy grupami leczenia 100 ml; p<0,001), w tygodniu 52. w porównaniu z placebo (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 189 ml; p<0,001) oraz na wszystkich wizytach do tygodnia 64. włącznie w porównaniu z glikopironium (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 70-80 ml, p<0,001) i tiotropium (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 60-80 ml, p <0,001). W 52-tygodniowym badaniu z aktywną kontrolą średnia wartość FEV1 przed podaniem dawki była statystycznie znamienna na korzyść skojarzenia Indakaterol + Glikopironium na wszystkich wizytach do tygodnia 52. w porównaniu z flutykazonem + salmeterolem (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 62-86 ml, p<0,001). W tygodniu 26. Indakaterol + Glikopironium spowodował statystycznie znamienną poprawę maksymalnych wartości FEV_1 w porównaniu z placebo w ciągu pierwszych 4 godzin po podaniu dawki (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 330 ml) (p<0,001).

AUC dla FEV_1:
Indakaterol + Glikopironium powodował zwiększenie pola AUC_{0-12} dla FEV_1 po podaniu dawki (pierwszorzędowy punkt końcowy) o 140 ml w tygodniu 26. (p<0,001) w porównaniu z flutykazonem + salmeterolem.

Wpływ na nasilenie objawów
Duszność:
Indakaterol + Glikopironium powodował statystycznie znamienne złagodzenie duszności, oceniane za pomocą wskaźnika TDI (Transitional Dyspnoea Index); lek powodował statystycznie znamienną poprawę całkowitego wyniku TDI w tygodniu 26. w porównaniu z placebo (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 1,09; p<0,001), tiotropium (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 0,51; p=0,007) i flutykazonem + salmeterolem (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 0,76; p=0,003). Poprawa względem indakaterolu i glikopironium wyniosła odpowiednio 0,26 i 0,21.

U statystycznie znamiennie większego odsetka pacjentów otrzymujących skojarzenie Indakaterol + Glikopironium wystąpiła poprawa o co najmniej 1 punkt w całkowitym wyniku TDI w tygodniu 26. w porównaniu z placebo (odpowiednio 68,1% i 57,5%; p=0,004). U większego odsetka pacjentów otrzymujących Indakaterol + Glikopironium wystąpiła klinicznie znacząca odpowiedź w tygodniu 26. w porównaniu z pacjentami otrzymującymi tiotropium (68,1% Indakaterol + Glikopironium w porównaniu z 59,2% tiotropium; p=0,016) i flutykazon + salmeterol (65,1% Indakaterol + Glikopironium w porównaniu z 55,5% flutykazon + salmeterol; p=0,088).

Jakość życia związana ze stanem zdrowia:
Skojarzenie Indakaterol + Glikopironium wykazywało także statystycznie znamienny wpływ na jakość życia związaną ze stanem zdrowia, ocenianą za pomocą kwestionariusza Szpitala Św. Jerzego (SGRQ; St. George's Respiratory Questionnaire), o czym świadczy zmniejszenie całkowitego wyniku SGRQ po 26 tygodniach w porównaniu z placebo (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia -3,01; p=0,002) i tiotropium (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia -2,13; p=0,009), a w porównaniu z indakaterolem i glikopironium zmniejszenie całkowitego wyniku SGRQ wyniosło odpowiednio -1,09 i -1,18. Po 64 tygodniach zmniejszenie całkowitego wyniku SGRQ w porównaniu z tiotropium było statystycznie istotne (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia -2,69; p<0,001). Po 52 tygodniach zmniejszenie całkowitego wyniku SGRQ w porównaniu z flutykazonem + salmeterolem było statystycznie znamienne (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia -1,3, p=0,003).

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

Codzienne czynności
Skojarzenie Indakaterol + Glikopironium powodowało statystycznie większą niż tiotropium poprawę w odniesieniu do odsetka dni, w których pacjent był zdolny wykonywać zwykłe codzienne czynności, w okresie 26 tygodni (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 8,45%; p<0,001). Po 64 tygodniach, Indakaterol + Glikopironium powodował liczbową poprawę względem glikopironium (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 1,95%; p=0,175) i statystyczną poprawę względem tiotropium (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 4,96%; p=0,001).

Zaostrzenia POChP
W 64-tygodniowym badaniu, w którym porównywano skojarzenie Indakaterol + Glikopironium (n=729), glikopironium (n=739) oraz tiotropium (n=737), Indakaterol + Glikopironium zmniejszał częstość występowania w ciągu roku umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP o 12% w porównaniu z glikopironium (p=0,038) oraz o 10% w porównaniu z tiotropium (p=0,096). Liczba umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń POChP na pacjentolata wyniosła 0,94 dla Indakaterol + Glikopironium (812 zdarzeń) i 1,07 dla glikopironium (900 zdarzeń) i 1,06 dla tiotropium (898 zdarzeń).

Skojarzenie Indakaterol + Glikopironium zmniejszało również znacząco statystycznie częstość występowania wszystkich zaostrzeń POChP (łagodnych, umiarkowanych i ciężkich) w ciągu roku o 15% w porównaniu z glikopironium (p=0,001) i 14% w porównaniu z tiotropium (p=0,002). Liczba wszystkich zaostrzeń POChP na pacjentolata wyniosła 3,34 dla Indakaterol + Glikopironium (2 893 zdarzeń), 3,92 dla glikopironium (3 294 zdarzeń) oraz 3,89 dla tiotropium (3 301 zdarzeń).

W 52-tygodniowym badaniu porównującym skojarzenie Indakaterol + Glikopironium (n=1 675) i flutykazon + salmeterol (n=1 679) Indakaterol + Glikopironium osiągnął główny cel badania polegający na co najmniej równoważności w odniesieniu do częstości występowania wszystkich zaostrzeń POChP (łagodnych, umiarkowanych lub ciężkich) w porównaniu z flutykazonem + salmeterolem.

Liczba wszystkich zaostrzeń POChP/pacjentolata wyniosła 3,59 w grupie stosującej Indakaterol +

Glikopironium (4 531 zdarzeń) i 4,03 w grupie flutykazonu + salmeterolu (4 969 zdarzeń). Indakaterol + Glikopironium dalej wykazywał przewagę w odniesieniu do zmniejszenia rocznego wskaźnika wszystkich zaostrzeń o 11% w porównaniu z flutykazonem + salmeterolem (p=0,003).

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

Częstość występowania zapalenia płuc wyniosła 3,2% w grupie stosującej Indakaterol + Glikopironium w porównaniu z 4,8% w grupie stosującej flutykazon + salmeterol (p=0,017). Czas do wystąpienia pierwszego zapalenia płuc był wydłużony po zastosowaniu Indakaterolu + Glikopironium w porównaniu z flutykazonem + salmeterolem (p=0,013).

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

Stosowanie leków doraźnych
W okresie 26 tygodni skojarzenie Indakaterol + Glikopironium spowodowało znamienne statystycznie zmniejszenie stosowania leku doraźnego (salbutamolu) o 0,96 rozpyleń na dobę (p<0,001) w porównaniu z placebo, o 0,54 rozpyleń na dobę (p <0,001) w porównaniu z tiotropium oraz o 0,39 rozpyleń na dobę (p=0,019) w porównaniu z flutykazonem + salmeterolem. W okresie 64 tygodni zmniejszenie stosowania leku doraźnego wyniosło 0,76 rozpyleń na dobę (p<0,001) w porównaniu z tiotropium. W okresie 52 tygodni Indakaterol + Glikopironium spowodował zmniejszenie zużycia leków doraźnych o 0,25 rozpyleń na dobę w porównaniu z flutykazonem + salmeterolem (p<0,001).

Tolerancja wysiłku
Skojarzenie Indakaterol + Glikopironium podawane rano zmniejszało dynamiczną hiperinflację płuc i wydłużał czas tolerancji wysiłku od podania pierwszej dawki i później. W pierwszym dniu leczenia pojemność wdechowa podczas wysiłku uległa znaczącej poprawie (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 250 ml; p<0,001) w porównaniu z placebo. Po trzech tygodniach leczenia poprawa pojemności wdechowej pod wpływem stosowania Indakaterol + Glikopironium była większa (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 320 ml; p<0,001), a czas tolerancji wysiłku wydłużył się (różnica w średniej LS pomiędzy grupami leczenia 59,5 sekund; p=0,006) w porównaniu z placebo.

Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań skojarzenia Indakaterol + Glikopironium we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Indakaterol + Glikopironium
Po inhalacji Indakaterolem + Glikopironium mediana czasu do wystąpienia maksymalnego stężenia indakaterolu i glikopironium w osoczu wyniosła odpowiednio około 15 minut i 5 minut.

Na podstawie danych *in vitro* można oczekiwać, że dawka indakaterolu dostarczona do płuc będzie podobna po podaniu skojarzenia Indakaterol + Glikopironium i indakaterolu stosowanego w monoterapii. Ekspozycja

na indakaterol w stanie stacjonarnym po podaniu wziewnym Indakaterolu + Glikopironium była podobna lub nieznacznie mniejsza niż ogólnoustrojowa ekspozycja na indakaterol stosowany wziewnie w monoterapii.

Szacuje się, że bezwzględna biodostępność indakaterolu po inhalacji skojarzeniem Indakaterol + Glikopironium wynosi od 61 do 85% dostarczonej dawki, a bezwzględna biodostępność glikopironium wynosi około 47% dostarczonej dawki.
Ekspozycja na glikopironium w stanie stacjonarnym po podaniu wziewnym skojarzenia Indakaterol + Glikopironium była podobna do ogólnoustrojowej ekspozycji na glikopironium podawane wziewnie w monoterapii.

Indakaterol
Stężenia indakaterolu w stanie stacjonarnym osiągane były w ciągu 12 do 15 dni po podaniu raz na dobę. Średni wskaźnik kumulacji indakaterolu, tj. pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) w ciągu 24-godzinnej przerwy w podawaniu w 14. dniu lub 15. dniu w porównaniu do 1. dnia mieścił się w zakresie od 2,9 do 3,8 dla zakresu dawek 60 mikrogramów - 480 mikrogramów (dostarczana dawka) podawanych wziewnie raz na dobę.

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

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

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

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

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

Liczne izoenzymy CYP uczestniczą w przemianach oksydacyjnych glikopironium. Jest mało prawdopodobne, by zahamowanie lub indukcja metabolizmu glikopironium spowodowały istotną zmianę ogólnoustrojowej ekspozycji na substancję czynną.
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 wychwytujących OCT1 lub OCT2.
Badania indukcji enzymów *in vitro* nie wskazywały na występowanie klinicznie istotnej indukcji badanych izoenzymów cytochromu P450 lub UGT1A1 oraz białek transportujących MDR1 i MRP2 przez glikopironiowy bromek.

Eliminacja

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

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

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

Glikopironium
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 wynosi od 17,4 do 24,4 litrów/h. Aktywne wydzielanie kanalikowe ma udział w wydalaniu glikopironium przez nerki. Do 23% dostarczonej dawki wykrywano w postaci niezmienionej w moczu.

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 godzin). Przebieg eliminacji wskazuje na długotrwałe wchłanianie leku z płuc i (lub) przejście glikopironium do krążenia ogólnoustrojowego po 24 godzinach od przyjęcia wziewnego i później.

Liniowość lub nieliniowość
Indakaterol

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

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

Szczególne populacje pacjentów

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

Palenie tytoniu i początkowe wartości FEV_1 nie miały widocznego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na indakaterol i glikopironium po podaniu wziewnym Indakaterolu + Glikopironium.

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

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Indakaterol + Glikopironium
Biorąc pod uwagę kliniczne właściwości farmakokinetyczne składników leku podawanych w monoterapii skojarzenie Indakaterol + Glikopironium można stosować w zalecanych dawkach u pacjentów z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Indakaterol + Glikopironium:
Biorąc pod uwagę kliniczne właściwości farmakokinetyczne składników leku podawanych w monoterapii,

skojarzenie Indakaterol + Glikopironium można stosować w zalecanej dawce u pacjentów z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializ Indakaterol + Glikopironium należy stosować tylko w sytuacji, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

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

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

Grupa etniczna

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

Indakaterol
Wpływ na układ sercowo-naczyniowy wynikający z pobudzania receptora $beta_2$ przez indakaterol obejmował:

tachykardię, zaburzenia rytmu i zmiany w mięśniu sercowym u psów. U gryzoni obserwowano łagodne podrażnienie jamy nosowej i krtani. Wszystkie te objawy występowały przy ekspozycjach wystarczająco większych od tych przewidywanych u ludzi.

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

Badania genotoksyczności nie wykazały żadnych właściwości mutagennych lub klastogennych. Rakotwórczość oceniano w dwuletnim badaniu na szczurach oraz 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznych. Zwiększona częstość występowania łagodnego mięśniaka jajnika lub ogniskowego przerostu mięśni gładkich jajnika u szczurów odpowiadała podobnym zmianom stwierdzonym w przypadku innych agonistów receptorów beta2-adrenergicznych. Nie stwierdzono właściwości rakotwórczych u myszy. Ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) u szczurów i myszy, po której nie stwierdzono objawów niepożądanych, była odpowiednio co najmniej 7 oraz 49 razy większa niż u ludzi leczonych indakaterolem podawanym raz na dobę w maksymalnej zalecanej dawce.

Glikopironium

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki
Laktoza jednowodna (może zawierać białka mleka)
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki
Hypromeloza
Potasu chlorek
Karagen
Tartrazyna (E102)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu: 90 dni (butelka zawierająca 90 kapsułek)

Inhalator z każdego opakowania lub ponownie użyty inhalator należy wyrzucić po 90 dniach, licząc od pierwszego użycia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister: Produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.
Butelka: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Kapsułki należy przechowywać w oryginalnym blistrze lub butelce w celu ochrony przed wilgocią i nie wyjmować wcześniej niż bezpośrednio przed użyciem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Korpus inhalatora i biała nasadka są wykonane z akrylonitrylo-butadieno-styrenu, przezroczyste czerwone przyciski są wykonane z metylometakrylanu akrylonitrylo-butadieno-styrenu. Igły oraz sprężynki wykonano ze stali nierdzewnej.

Perforowany, podzielny na dawki pojedynczy blister OPA/Aluminium/PVC/PET/Aluminium oraz butelka z wysokiej gęstości polietylenu (HDPE) z kapslem polipropylenowym (PP) i polipropylenowym pierścieniem zabezpieczającym.

Opakowania zawierające 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1 kapsułek twardych w perforowanych, podzielnych na pojedyncze dawki blistrach wraz z 1 inhalatorem.

Opakowania zawierające 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 kapsułek twardych w perforowanych, podzielnych na pojedyncze dawki blistrach.

Opakowanie zawierające 90 kapsułek twardych w butelce wraz z 1 inhalatorem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

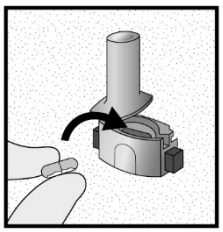
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy stosować inhalator dostarczany z każdym nowym opakowaniem. Inhalator z każdego opakowania lub ponownie użyty inhalator należy wyrzucić po 90 dniach, licząc od pierwszego użycia.

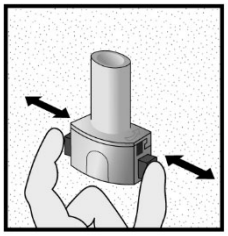
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Butelkę HDPE należy zamknąć natychmiast po wyjęciu jednej kapsułki.

Instrukcja użycia
Należy zapoznać się z treścią **Instrukcji użycia** przed zastosowaniem produktu DUOLA.



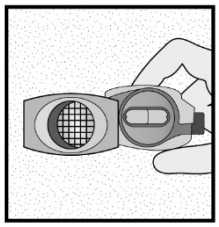
Włożyć kapsułkę



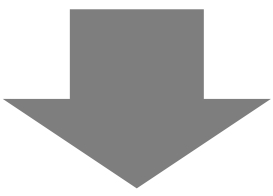
Przekłuć kapsułkę i zwolnić przyciski



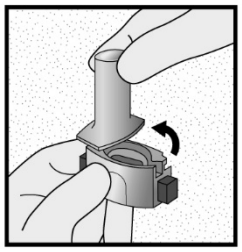
Zainhalować lek głęboko



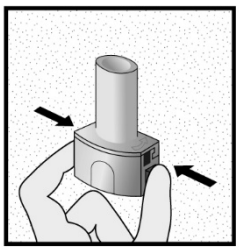
Sprawdzić, czy kapsułka jest pusta



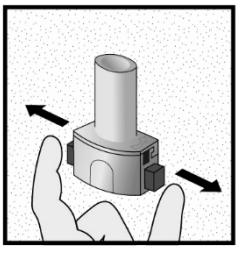
Krok 1a:
Zdjąć nasadkę



Krok 1b:
Otworzyć inhalator



Krok 2a:
Przekłuć jeden raz kapsułkę
Trzymać inhalator pionowo.
Przekłuć kapsułkę mocno naciskając jednocześnie boczne przyciski.
Powinno być słychać odgłos przekłuwania kapsułki.
Kapsułkę przekłuć tylko jeden raz.



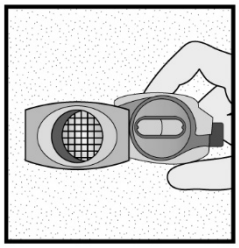
Krok 2b:
Zwolnić boczne przyciski



Krok 3a:
Wykonać pełny wydech
Nie dmuchać do inhalatora.



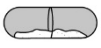
Krok 3b:
Zainhalować lek głęboko
Trzymać inhalator w sposób pokazany na rysunku. Umieścić ustnik w ustach i objąć ustnik ściśle wargami.
Nie naciskać bocznych przycisków.



Sprawdzić czy kapsułka jest pusta
Otworzyć inhalator, aby sprawdzić, czy jakikolwiek proszek pozostał w kapsułce.

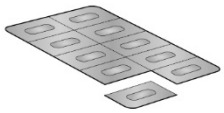
Jeśli proszek pozostał w kapsułce:
- Zamknąć inhalator.
- Powtórzyć czynności od 3a do 3c.

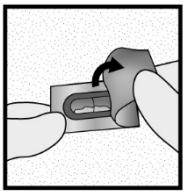
Pozostały proszek





Pusta kapsułka



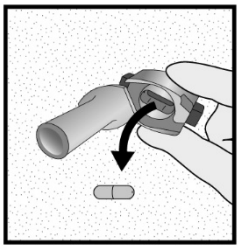


Krok 1c:
Wyjąć kapsułkę
z butelki lub blistra.
W przypadku blistra oddzielić jeden z blistrów z listka.
Otworzyć blister i wyjąć kapsułkę.
Nie wyciskać kapsułki przez folię.
Nie połykać kapsułki.

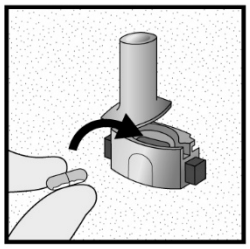
Wykonać szybki wdech tak głęboki, jak to możliwe. Podczas inhalacji można wyczuć smak leku.



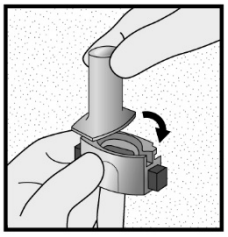
Krok 3c:
Wstrzymać oddech
Wstrzymać oddech do 5 sekund.



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:
Zamknąć inhalator

Ważne informacje

- Kapsułki DUOLA należy zawsze przechowywać w blistrze lub butelce i należy je wyjmować tylko bezpośrednio przed użyciem.
- Nie wyciskać kapsułki przez folię, aby wyjąć ją z blistra.
- Nie połykać kapsułki.
- Nie stosować kapsułek DUOLA z innym inhalatorem.
- Nie stosować inhalatora DUOLA do przyjmowania innych leków w postaci kapsułek.
- Nigdy nie umieszczać kapsułki w ustach ani w ustniku inhalatora.
- Nie naciskać bocznych przycisków więcej niż jeden raz.
- Nie dmuchać w ustnik inhalatora.
- Nie naciskać bocznych przycisków podczas inhalacji przez ustnik.
- Nie dotykać kapsułek mokrymi dłońmi.

			• Nigdy nie myć inhalatora wodą.

Opakowanie leku DUOLA zawiera:

- Jeden inhalator DUOLA
- Jeden lub więcej blistrów lub butelkę, z których każdy zawiera kapsułki leku DUOLA przeznaczone do stosowania z inhalatorem.



Inhalator **Podstawa inhalatora** **Blister**

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 3a do 3c.

Co należy zrobić, jeśli w kapsułce pozostał proszek?
Oznacza to, że pacjent nie otrzymał wystarczającej ilości leku. Należy zamknąć inhalator i powtórzyć czynności od 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 jeden raz.

Czyszczenie inhalatora
Przetrzeć wewnętrzną i zewnętrzną część ustnika czystą, suchą, niepozostawiającą kłaczków ściereczką, w celu usunięcia wszelkich pozostałości proszku. Należy utrzymywać inhalator suchy. Nigdy nie myć inhalatora wodą.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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