Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Indakaterol/glikopironij STADA 85 mikrograma/43 mikrograma, prašak inhalata, tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 143 mikrograma indakaterolmaleata što odgovara 110 mikrograma indakaterola i 63 mikrograma glikopironijevog bromida što odgovara 50 mikrograma glikopironija.

Jedna isporučena doza (doza koja izađe iz nastavka za usta inhalatora) sadrži 110 mikrograma indakaterolmaleata što odgovara 85 mikrograma indakaterola i 54 mikrograma glikopironijevog bromida što odgovara 43 mikrograma glikopironija.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna kapsula sadrži 24,645 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, tvrda kapsula (prašak inhalata).

Bijeli prašak za inhalaciju, unaprijed odmjeren u neobojenoj, prozirnoj HPMC kapsuli, veličine 3 za primjenu putem inhalatora za prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Indakaterol/glikopironij STADA je indiciran kao bronhodilatacijska terapija održavanja za ublažavanje simptoma u odraslih bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je inhalacija sadržaja jedne kapsule jedanput na dan korištenjem inhalatora.

Preporučuje se da se Indakaterol/glikopironij STADA primjenjuje u isto vrijeme svakoga dana. Ako se preskoči doza, potrebno ju je uzeti čim prije istoga dana. Bolesnike treba uputiti da ne primjenjuju više od jedne doze dnevno.

Posebne populacije

Starija populacija
Indakaterol/glikopironij STADA se može koristiti u preporučenoj dozi u starijih bolesnika (u dobi od 75 i više godina).

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO

Oštećenje bubrega
Indakaterol/glikopironij STADA se može koristiti u preporučenoj dozi u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ili bolešću bubrega u završnoj fazi koja zahtijeva dijalizu smije se koristiti samo ako očekivana korist premašuje potencijalni rizik (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetre
Indakaterol/glikopironij STADA se može koristiti u preporučenoj dozi u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetre. Nema dostupnih podataka o primjeni indaketrol/glikopironija u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, stoga je potreban oprez u tih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Nema relevantne primjene Indakaterol/glikopironij STADA u pedijatrijskoj populaciji (mlađih od 18 godina) u indikaciji KOPB-a. Sigurnost i djelotvornost indaketrol/glikopironija u djece nisu ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo za primjenu inhalacijom. Kapsule se ne smiju gutati.

Kapsule se moraju primjenjivati isključivo korištenjem inhalatora Indakaterol/glikopironij STADA (vidjeti dio 6.6). Treba koristiti inhalator koji se dobije sa svakim novim receptom.

Bolesnici moraju biti upućeni kako pravilno primjenjivati lijek. Bolesnike koji ne osjete poboljšanje u disanju treba upitati jesu li gutali lijek umjesto da ga inhaliraju.

Za uputu o korištenju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Indakaterol/glikopironij STADA ne smije se primjenjivati istodobno s lijekovima koji sadrže druge dugodjelujuće beta-adrenergičke agoniste ili dugodjelujuće muskarinske antagoniste, farmakoterapijske skupine kojima pripadaju komponente lijeka Indakaterol/glikopironij STADA (vidjeti dio 4.5).

Astma

Indakaterol/glikopironij STADA ne smije se koristiti za liječenje astme zbog nedostatka podataka u ovoj indikaciji.

Dugodjelujući beta$_2$-adrenergički agonisti mogu povećati rizik od ozbiljnih štetnih događaja povezanih s astmom, uključujući smrtne slučajeve povezane s astmom, kada se koriste za liječenje astme.

Nije za akutnu primjenu

Indakaterol/glikopironij STADA nije indiciran za liječenje akutnih epizoda bronhospazma.

Preosjetljivost

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO

Rane reakcije preosjetljivosti su bile prijavljene nakon primjene indakaterola ili glikopironija, koji su djelatne tvari lijeka Indakaterol/glikopironij STADA. Ako se pojave znakovi koji ukazuju na alergijsku reakciju osobito angioedem (poteškoće u disanju ili gutanju, oticanje jezika, usana i lica), urtikarija ili osip na koži, liječenje treba odmah prekinuti i započeti alternativnu terapiju.

Paradoksalni bronhospazam

Primjena lijeka Indakaterol/glikopironij STADA može dovesti do paradoksalnog bronhospazma koji može biti opasan po život. Ako dođe do toga, liječenje treba odmah prestati i započeti alternativnu terapiju.

Antikolinergički učinci povezani s glikopironijem

Glaukom uskog kuta
Nema dostupnih podataka u bolesnika s glaukomom uskog kuta, stoga se Indakaterol/glikopironij STADA mora koristiti s oprezom u tih bolesnika.

Bolesnike treba informirati o znakovima i simptomima akutnog glaukoma uskog kuta te ih uputiti da prestanu primjenjivati Indakaterol/glikopironij STADA ako se razvije bilo koji od tih znakova ili simptoma.

Urinarna retencija
Nema dostupnih podataka u bolesnika s urinarnom retencijom, stoga se Indakaterol/glikopironij STADA mora koristiti s oprezom u tih bolesnika

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega

Umjereno srednje povećanje ukupne sistemske izloženosti (AUC_{last}) glikopironiju do 1,4 puta bilo je uočeno u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega, te do 2,2 puta u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega i bolešću bubrega u završnoj fazi. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (procijenjena glomerularna filtracija manja od 30 ml/min/1,73 m^2), uključujući i one s bolešću bubrega u završnoj fazi koja zahtijeva dijalizu, Indakaterol/glikopironij STADA treba koristiti samo ako očekivana korist premašuje potencijalni rizik (vidjeti dio 5.2). Te bolesnike treba pažljivo pratiti zbog potencijalnih nuspojava.

Kardiovaskularni učinci

Indakaterol/glikopironij STADA treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s kardiovaskularnim poremećajima (bolest koronarnih arteria, akutni infarkt miokarda, srčane aritmije, hipertenzija). $Beta_2$-adrenergički agonisti mogu proizvesti klinički značajan kardiovaskularni učinak u nekih bolesnika kao što je ubrzanje pulsa, krvnog tlaka i/ili drugih simptoma. Ako se pojave ovi učinci s ovim lijekom, možda se liječenje treba prekinuti. Također je prijavljeno da su beta-adrenergički agonisti uzrokovali promjene na elektrokardiogramu (EKG), kao što su izravnati T val, produljenje QT intervala i depresija ST segmenta, iako nije poznata klinička važnost tih pojava.
Stoga dugodjelujuće $beta_2$-adrenergičke agoniste (LABA) ili LABA koji sadrže kombinirane lijekove kao što je Indakaterol/glikopironij STADA treba koristiti s oprezom u bolesnika s poznatim ili suspektnim produljenjem QT intervala ili u onih koji se liječe lijekom koji utječe na QT interval.

Bolesnici s nestabilnom ishemijskom bolešću srca, zatajivanjem lijeve klijetke, anamnezom infarkta miokarda, aritmijom (isključujući kroničnu stabilnu fibrilaciju atrija), anamnezom sindroma dugog QT intervala ili bolesnici čiji je QTc (Fridericijina metoda) bio produljen (>450 ms) bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja pa stoga nema iskustava u tim skupinama bolesnika. Indakaterol/glikopironij STADA treba koristiti s oprezom u tih skupina bolesnika.

Hipokalijemija

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO

Beta$_2$-adrenergički agonisti mogu uzrokovati značajnu hipokalijemiju u nekih bolesnika što može uzrokovati kardiovaskularne nuspojave. Sniženje kalija u serumu je obično prolazno i ne zahtijeva nadomještanje kalija. U bolesnika s teškim KOPB-om hipokalijemija može biti potencirana hipoksijom i istodobno primijenjenim lijekovima, što može povećati osjetljivost za srčane aritmije (vidjeti dio 4.5).

U kliničkim ispitivanjima indakaterol/glikopironij nisu bili uočeni klinički značajni učinci hipokalijemije pri preporučenoj terapijskoj dozi (vidjeti dio 5.1).

Hiperglikemija

Inhalacija visokih doza beta$_2$-adrenergičkih agonista može uzrokovati povećanje glukoze u plazmi. Nakon početka liječenja Indakaterol/glikopironij STADA, u bolesnika sa šećernom bolešću treba pomno pratiti glukozu u plazmi.

Tijekom dugoročnih kliničkih ispitivanja, više je bolesnika koji su koristili indakaterol/glikopironij imalo klinički značajne promjene glukoze u krvi (4,9%) u preporučenoj dozi nego onih koji su primali placebo (2,7%). Indakaterol/glikopironij se nije ispitivao u bolesnika s loše kontroliranom šećernom bolešću pa se u takvih bolesnika savjetuje oprez i odgovarajuće praćenje.

Opći poremećaji

Indakaterol/glikopironij STADA potrebno je koristiti s oprezom u bolesnika s konvulzivnim poremećajima ili tireotoksikozom te u bolesnika koji imaju neuobičajen odgovor na beta$_2$-adrenergičke agoniste.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena oralno inhaliranog indakaterola i glikopironija, u uvjetima stanja dinamičke ravnoteže obiju djelatnih tvari, nije utjecala na farmakokinetiku bilo koje od djelatne tvari.

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija s indakaterol/glikopironijem. Informacije o potencijalu za interakcije temelje se na potencijalu svake od dviju djelatnih tvari.

Kada se ne preporučuje istodobna primjena

Beta-adrenergički blokatori
Beta-adrenergički blokatori mogu oslabiti ili djelovati antagonistički na učinak beta$_2$-adrenergičkih agonista. Zbog toga Indakaterol/glikopironij STADA ne treba primjenjivati istodobno s beta-adrenergičkim blokatorima (uključujući kapi za oči), osim ako za to ne postoje uvjerljivi razlozi. Kada je potrebno, prednost treba dati kardioselektivnim beta-adrenergičkim blokatorima, iako ih treba primjenjivati s oprezom.

Antikolinergici
Istodobna primjena indakaterol/glikopironij a s drugim lijekovima koji sadrže antikolinergike nije bila ispitivana pa se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Simpatomimetici
Istodobna primjena drugih simpatomimetika (samih ili u kombiniranom liječenju) može potencirati nuspojave indakaterola (vidjeti dio 4.4)

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO

Potreban oprez kod istodobne primjene

Hipokalijemičko liječenje
Istodobno hipokalijemičko liječenje derivatima metilksantina, steroidima ili diureticima koji ne štede kalij može potencirati mogući hipokalijemički učinak beta$_2$-adrenergičkih agonista, pa ih zato treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.4).

Uzeti u obzir kod istodobne primjene

Metaboličke interakcije i interakcije temeljene na transporteru
Inhibicija ključnih čimbenika koji pridonose klirensu indakaterola, CYP3A4 i P-glikoprotein (P-gp), podiže sistemsku izloženost indakaterola do dva puta. Razmjer povećanja izloženosti zbog interakcija ne uzrokuje nikakva sigurnosna pitanja s obzirom na iskustvo sa sigurnošću liječenja indakaterolom u kliničkim ispitivanjima u trajanju do jedne godine pri dozama koje su do dva puta veće od najviše preporučene doze indakaterola.

Cimetidin ili drugi inhibitori transporta organskih kationa
U kliničkom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, cimetidin, inhibitor transporta organskih kationa za koji se vjeruje da doprinosi izlučivanju glikopironija putem bubrega, povećao je ukupnu izloženost (AUC) glikopironiju za 22% te smanjio bubrežni klirens za 23%. Na temelju opsega tih promjena, ne očekuje se nikakva klinički relevantna interakcija kada se glikopironij primjenjuje istodobno s cimetidinom ili drugim inhibitorima transporta organskih kationa

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni indakaterol/glikopironij a u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukcijsku toksičnost pri klinički značajnoj izloženosti (vidjeti dio 5.3).

Indakaterol može inhibirati porod zbog učinka relaksacije na glatke mišiće maternice. Stoga se Indakaterol/glikopironij STADA smije koristiti tijekom trudnoće samo ako očekivana korist za bolesnika opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se indakaterol, glikopironij i njihovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni farmakokinetički/toksikološki podaci dokazali su izlučivanje indakaterola, glikopironija i njihovih metabolita u mlijeko štakorica u laktaciji. Primjenu Indakaterol/glikopironij STADA u dojilja treba uzeti u obzir samo ako je očekivana korist za ženu veća od bilo kojeg mogućeg rizika za dojenče (vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Ispitivanja reprodukcije i drugi podaci u životinja ne upućuju na zabrinutost oko plodnosti u žena ili muškaraca

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, pojava omaglice može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO

4.8. Nuspojave

Prikaz sigurnosnog profila temelji se na iskustvu s Indakaterol/glikopironij STADA i pojedinačnim djelatnim tvarima.

Sažetak sigurnosnog profila

Iskustvo sa sigurnošću indakaterol/glikopironij a obuhvaća izloženost u trajanju do 15 mjeseci pri preporučenoj terapijskoj dozi.

Indakaterol/glikopironij imao je slične nuspojave kao i pojedinačne komponente. Budući da sadrži indakaterol i glikopironij, vrsta i težina nuspojava povezanih sa svakom od tih komponenti može se očekivati i u kombinaciji.

Sigurnosni profil karakteriziran je tipičnim antikolinergičkim i beta-adrenergičkim simptomima povezanima s pojedinačnim komponentama kombinacije. Druge najčešće nuspojave povezane s lijekom (u najmanje 3% bolesnika za indakaterol/glikopironij i uz to češće nego za placebo) bile su kašalj, nazofaringitis i glavobolja.

Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave otkrivene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet navedene su prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i (Tablica 1). Unutar svakog organskog sustava, nuspojave su poredane prema učestalosti tako da su najučestalije navedene prve. Unutar svake skupine prema učestalosti, nuspojave su navedene od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Osim toga, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu temelji se na sljedećem načelu: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥1/10 000 i <1/1000); vrlo rijetko (i <1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka.

Tablica 1 Nuspojave

Nuspojave	**Kategorija učestalosti**
Infections and infestations	
Infekcije gornjeg dišnog sustava	Vrlo često
Nazofaringitis	Često
Infekcija mokraćnog trakta	Često
Sinusitis	Često
Rinitis	Često
Poremećaji imunološkog sustava	
Preosjetljivost	Često
Angioedem[2]	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Hiperglikemija i šećerna bolest	Često
Psihijatrijski poremećaji	
Nesanica	Manje često

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO

Poremećaji živčanog sustava	
Omaglica	Često
Glavobolja	Često
Parestezija	Rijetko
Poremećaji oka	
Glaukom[1]	Manje često
Srčani poremećaji	
Ishemijska bolest srca	Manje često
Fibrilacija atrija	Manje često
Tahikardija	Manje često
Palpitacije	Manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Kašalj	Često
Orofaringealna bol uključujući nadražaj grla	Često
Paradoksalni bronhospazam	Manje često
Disfonija[2]	Manje često
Epistaksa	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	
Dispepsija	Često
Zubni karijes	Često
Gastroenteritis	Manje često
Suha usta	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Svrbež/osip	Manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Mišićno-koštana bol	Manje često
Grčevi mišića	Manje često
Mijalgija	Manje često
Bol u ekstremitetima	Manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Opstrukcija mokraćnog mjehura i urinarna retencija	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO

Pireksija[1]	Često
Bol u prsištu	Često
Periferni edem	Manje često
Umor	Manje često

[1] Nuspojava uočena uz indakaterol/glikopironij , ali ne uz pojedinačne komponente.
[2] Izvješća zaprimljena nakon stavljanja lijeka u promet; međutim učestalost je izračunata na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja.

Opis odabranih nuspojava

Kašalj je bio čest, ali obično blagog intenziteta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Nema informacija o klinički relevantnom predoziranjus indakaterol/glikopironij em.
Predoziranje može dovesti do pretjeranih učinaka karakterističnih za beta$_2$-adrenergičke stimulatore, tj. tahikardije, tremora, palpitacija, glavobolje, mučnine, povraćanja, omamljenosti, ventrikularnih aritmija, metaboličke acidoze, hipokalijemije i hiperglikemije ili može izazvati antikolinergične učinke kao što su povišeni intraokularni tlak (koji uzrokuje bol, poremećaje vida ili crvenilo očiju), opstipacija ili poteškoće s pražnjenjem. Indicirana je primjena suportivnog i simptomatskog liječenja. U ozbiljnim slučajevima bolesnike treba hospitalizirati. Treba razmotriti primjenu kardioselektivnih beta blokatora za liječenje beta$_2$-adrenergičkih učinaka, ali samo uz liječnički nadzor i uz krajnji oprez, jer primjena beta-adrenergičkih blokatora može izazvati bronhospazam.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih puteva, adrenergici u kombinaciji s antikolinergicima, ATK oznaka: R03AL04

Mehanizam djelovanja

Indakaterol/glikopironij
Kada se indakaterol i glikopironij primjenjuju zajedno u Indakaterol/glikopironij STADA, pružaju dodatnu djelotvornost zbog svog različitog mehanizma djelovanja koji je usmjeren na različite receptore i puteve da bi se postiglo opuštanje glatkih mišića. Zbog diferencijalne gustoće beta2-adrenoceptora i M3-receptora u središnjim naspram perifernih dišnih puteva, beta$_2$-agonisti trebali bi biti djelotvorniji u opuštanju perifernih dišnih puteva, dok bi antikolinergički spoj mogao biti djelotvorniji u središnjim dišnim putevima. Stoga bi za bronhodilataciju u perifernim i središnjim dišnim putevima ljudskih pluća mogla biti korisna kombinacija beta$_2$-adrenergičkog agonista i muskarinskog antagonista.

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO

Indakaterol
Indakaterol je dugodjelujući beta$_2$-adrenergički agonist za primjenu jedanput na dan. Farmakološki učinci beta$_2$-adrenoceptorskih agonista, što uključuje indakaterol, mogu se barem djelomično pripisati stimulaciji unutarstanične adenil ciklaze, enzima koji katalizira konverziju adenozin trifosfata (ATP) u ciklički-3', 5'-adenozin monofosfat (ciklički AMP). Povišene razine cikličkog AMP-a uzrokuju opuštanje bronhijalnih glatkih mišića. *In vitro* ispitivanja pokazala su da indakaterol ima višestruko veće agonističko djelovanje na beta$_2$-receptore u usporedbi s beta$_1$ i beta$_3$-receptorima.
Kada se udahne, indakaterol djeluje lokalno u plućima kao bronhodilator. Indakaterol je djelomičan agonist ljudskog beta$_2$-adrenergičkog receptora s nanomolarnom snagom

Premda su beta$_2$-adrenergički receptori predominantni adrenergički receptori u bronhijalnim glatkim mišićima, a beta$_1$-adrenergički receptori predominantni receptori u ljudskom srcu, u ljudskom srcu postoje i beta$_2$- adrenergički receptori koji čine 10-50% ukupnih adrenergičkih receptora. Njihova prisutnost u srcu povećava mogućnost da čak i visoko selektivni beta$_2$-adrenergički agonisti mogu imati srčane učinke.

Glikopironij
Glikopironij je inhalacijski dugodjelujući antagonist muskarinskih receptora (antikolinergik) za održavanje bronhodilatacijskog liječenja KOPB-a jedanput na dan. Parasimpatički živci su glavni bronhokonstriktivni neuralni put u dišnim putevima, a kolinergički tonus je ključna reverzibilna komponenta otežanog prolaza zraka u KOPB-u. Gikopironij djeluje tako da blokira bronhokonstriktorno djelovanje acetilkolina na glatke mišićne stanice dišnih puteva, te time širi dišne puteve.

Glikopironijev bromid je antagonist muskarinskih receptora visokog afiniteta. Dokazana je više od 4 puta veća selektivnost za humane M3 receptore od one za humani M2 receptor u ispitivanjima vezanja radioaktivnog liganda.

Farmakodinamički učinci

Kombinacija indakaterola i glikopironija pokazala je brzi nastup djelovanja u roku od 5 minuta od uzimanja doze. Učinak je ostao postojan tijekom cijelog razdoblja doziranja od 24 h.
Srednji bronhodilatacijski učinak izveden iz serijskih mjerenja FEV_1 tijekom 24 h bio je 320 ml nakon 26 tjedana liječenja. Učinak je bio značajno veći za kada se uspoređuje sa samim indakaterolom, glikopironijem ili tiotropijem (razlika 110 ml, za svaku usporedbu).

Nije bilo dokaza tahifilaksije na učinak indakaterol/glikopironija tijekom vremena u usporedbi s placebom ili monoterapijama njegovim komponentama.

Učinci na srčanu frekvenciju
Učinci na srčanu frekvenciju u zdravih dobrovoljaca ispitivani su nakon jedne doze koja je bila 4 puta veća od preporučene terapijske doze indakaterol/glikopironij a_primijenjene u četiri koraka s razmakom od jedan sat između svakog te uspoređeni s učinkom placeba, indakaterola, glikopironija i salmeterola.

Najveće vremenski usklađeno povećanje srčane frekvencije u usporedbi s placebom bilo je +5,69 otkucaja na minutu (90% CI [2,71, 8,66]), najveće smanjenje je bilo -2,51 otkucaja na minutu (90% CI [-5,48, 0,47]). Sveukupno, učinak na srčanu frekvenciju tijekom vremena nije pokazao dosljedan farmakodinamički učinak indakaterol/glikopironij a

Ispitivana je srčana frekvencija u bolesnika s KOPB-om pri supraterapijskim razinama doze. Nije bilo značajnih učinaka indakaterol/glikopironij a_na srednju srčanu frekvenciju tijekom 24 h te na srčanu frekvenciju određenu nakon 30 minuta, 4 h i 24 h.

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO

QT interval
Temeljito ispitivanje QT-a (TQT) u zdravih dobrovoljaca s visokim dozama inhaliranog indakaterola (do dvaput većim od preporučene terapijske doze) nije pokazalo klinički značajan učinak na QT interval. Slično tome, za glikopironij nije bilo uočeno produljenje QT intervala u TQT ispitivanju nakon inhalirane doze koja je bila 8 puta veća od preporučene terapijske doze.

Učinci indakaterol/glikopironij a na QTc interval istraživani su u zdravih dobrovoljaca nakon inhalacije indakaterol/glikopironij a u dozi koja je bila do 4 puta veća od preporučene terapijske doze i to u četiri koraka s razmakom od jedan sat između svakog. Navjeća vremenski usklađena razlika u odnosu na placebo bila je 4,62 ms (90% CI 0,40, 8,85 ms), najveće vremenski usklađeno smanjenje bilo je -2,71 ms (90% CI -6,97, 1,54 ms), što upućuje na to da indakaterol/glikopironij nije imao relevantan utjecaj na QT interval, kao što se očekivalo na temelju svojstava njegovih komponenti.

U bolesnika s KOPB-om, supraterapijske doze između 116 mikrograma/86 mikrogramai 464 mikrograma/86 mikrograma indakaterol/glikopironij a pokazale su viši udio bolesnika s povećanjima QTcF-a u odnosu na početnu vrijednost između 30 ms i 60 ms (u rasponu od 16,0% do 21,6%, u usporedbi s 1,9% za placebo), ali nije bilo povećanja QTcF-a >60 ms od početne vrijednosti. Najviše razine doze od 464 mikrograma/86 mikrograma indakaterol/glikopironij a također su pokazale viši udio apsolutnih vrijednosti QTcF-a >450 ms (12,2% u usporedbi s 5,7% za placebo).

Kalij u serumu i glukoza u krvi
U zdravih dobrovoljaca nakon primjene doze indakaterol/glikopironij a koja je bila 4 puta veća od preporučene terapijske doze, učinak na kalij u serumu bio je vrlo mali (najveća razlika –0,14 mmol/l u usporedbi s placebom). Najveći učinak na glukozu u krvi bio je 0,67 mmol/l.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinički razvojni program faze III za indakaterol/glikopironij uključivao je šest ispitivanja u koje je bilo uključeno više od 8000 bolesnika: 1) 26-tjedno placebom i aktivno kontrolirano (indakaterol jedanput na dan, glikopironij jedanput na dan, nemaskirani tiotropij jedanput na dan) ispitivanje; 2) 26-tjedno aktivno kontrolirano (flutikazon/salmeterol dvaput na dan) ispitivanje; 3) 64-tjedno aktivno kontrolirano (glikopironij jedanput na dan, nemaskirani tiotropij jedanput na dan) ispitivanje; 4) 52-tjedno placebom kontrolirano ispitivanje; 5) 3-tjedno placebom i aktivno kontrolirano (tiotropij jedanput na dan) ispitivanje tolerancije fizičkog napora ; i 6) 52-tjedno aktivno kontrolirano (flutikazon/salmeterol dvaput na dan) ispitivanje.

U četiri od navedenih ispitivanja bili su uključeni bolesnici koji su imali kliničku dijagnozu umjerenog do teškog KOPB-a. U 64-tjedno ispitivanje bili su uključeni bolesnici koji su imali težak do vrlo težak KOPB s ≥1 umjerenom ili teškom egzacerbacijom KOPB-a u anamnezi u protekloj godini. U 52- tjedno, aktivno kontrolirano ispitivanje uključeni su bolesnici s umjerenim do vrlo teškim KOPB-om s ≥1 umjerenom ili teškom egzacerbacijom KOPB-a u anamnezi u protekloj godini.

Učinci na plućnu funkciju
Indakaterol/glikopironij pokazao je klinički značajno poboljšanje plućne funkcije (mjereno forsiranim ekspiratornim volumenom u prvoj sekundi, FEV_1) u brojnim kliničkim ispitivanjima. U ispitivanjima faze III bronhodilatacijski učinci bili su zapaženi u roku od 5 minuta nakon prve doze i održali su se tijekom 24-satnog intervala doziranja od prve doze. Nije bilo slabljenja bronhodilatacijskog učinka tijekom vremena.

Veličina učinka ovisila je o stupnju reverzibilnosti ograničenja protoka zraka na početku (testirano primjenom bronhodilatatora koji je kratkodjelujući muskarinski antagonist i bronhodilatatora koji je kratkodjelujući beta2-agonist). Bolesnici s najnižim stupnjem reverzibilnosti na početku (<5%) općenito su imali niži bronhodilatacijski odgovor nego bolesnici s većim stupnjem reverzibilnosti na početku (≥5%). U 26 tjedana (primarni ishod), indakaterol/glikopironij povećao je najniži FEV1 za 80 ml u bolesnika (indakaterol/glikopironij n=82; placebo n=42) s najnižim stupnjem reverzibilnosti

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO

(<5%) (p=0,053) te za 220 ml u onih bolesnika (indakaterol/glikopironij n=392, placebo n=190) s višim stupnjem reverzibilnosti na početku (≥5%) u usporedbi s placebom (p<0,001).

Najniži i vršni FEV_1:
Indakaterol/glikopironij je povećao najniži FEV_1 nakon doze za 200 ml u usporedbi s placebom u primarnom ishodu u 26. tjednu (p<0,001) i pokazao statistički značajno povećanje u usporedbi sa svakom terapijskom skupinom koja je primala monoterapiju jednom od komponenti (indakaterolom i glikopironijem), kao i u terapijskoj skupini koja je primala tiotropij, kako je prikazano u tablici u nastavku.

Najniži FEV_1 nakon doze (srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata) nakon 1. dana i nakon 26 tjedana (primarni ishod)

Razlika između terapija	**1. dan**	**26. tjedan**
Indakaterol/glikopironij – placebo	190 ml (p<0,001)	200 ml (p<0,001)
Indakaterol/glikopironij – indakaterol	80 ml (p<0,001)	70 ml (p<0,001)
Indakaterol/glikopironij – glikopironij	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
Indakaterol/glikopironij – tiotropij	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

Srednji FEV_1 prije primjene doze (prosjek vrijednosti izmjerenih -45 i -15 minuta prije jutarnje doze ispitivanog lijeka) bio je statistički značajan u korist indakaterol/glikopironij a u 26 tjednu u usporedbi s flutikazonom/salmeterolom (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih
kvadrata 100 ml, p<0,001), u 52 tjednu u usporedbi s placebom (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 189 ml, p<0,001) i na svim posjetima do 64. tjedna u usporedbi s glikopironijem (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 70-80 ml, p<0,001) i tiotropijem (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 60-80 ml, p <0,001). U 52-tjednom, aktivno kontroliranom ispitivanju, srednji FEV_1 prije primjene doze bio je statistički značajan u korist indakaterol/glikopironij a na svim posjetima do 52. tjedna u usporedbi s flutikazonom/salmeterolom (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 62-86 ml, p<0,001). U 26. tjednu indakaterol/glikopironij proizveo je statistički značajno poboljšanje vršnog FEV_1 u usporedbi s placebom u prva 4 sata nakon doze (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 330 ml) (p<0,001).

FEV_1AUC:
Indakaterol/glikopironij povećao je FEV_1 AUC0-12 nakon doze (primarni ishod) za 140 ml u 26. tjednu (p<0,001) u usporedbi s flutikazonom/salmeterolom.

Simptomatski ishodi
Nedostatak zraka:
Indakaterol/glikopironij statistički je značajno smanjio nedostatak zraka kako je ocijenjeno prijelaznim indeksom dispneje (eng. Transitional Dyspnoea Index, TDI); pokazao je statistički značajno poboljšanje u TDI fokalnom rezultatu u 26. tjednu u usporedbi s placebom (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 1,09, p<0,001), tiotropijem (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 0,51, p=0,007) i flutikazonom/salmeterolom (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 0,76, p=0,003). Poboljšanja naspram indakaterola i glikopironija iznosila su 0,26 odnosno 0,21.

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO

Statistički značajno viši postotak bolesnika koji su primali indakaterol/glikopironij odgovorio je s poboljšanjem od 1 boda ili više u TDI fokalnom rezultatu u 26. tjednu u usporedbi s placebom (68,1% naspram 57,5%, p=0,004). Veći udio bolesnika pokazao je klinički značajan odgovor u 26. tjednu uz indakaterol/glikopironij u usporedbi s tiotropijem (68,1% indakaterol/glikopironij naspram 59,2% tiotropij, p=0,016) i flutikazonom/salmeterolom (65,1% indakaterol/glikopironij naspram 55,5% flutikazon/salmeterol, p=0,088).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem:
Indakaterol/glikopironij pokazao je također statistički značajan učinak na kvalitetu života povezanu sa zdravljem mjerenu pomoću Respiratornog upitnika bolnice sv. Juraj (eng. *St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) na što upućuje smanjenje u ukupnom rezultatu na SGRQ-u u 26 tjednu u usporedbi s placebom (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata -3,01, p=0,002) i tiotropijem (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata -2,13, p=0,009) i smanjenje naspram indakaterola i glikopironija bila su -1,09 odnosno -1,18. U 64 tjednu smanjenje u usporedbi s tiotropijem je bilo statistički značajno (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata -2,69, p=0,003).

Viši postotak bolesnika koji su primali indakaterol/glikopironij odgovorio je s klinički značajnim poboljšanjem rezultata SGRQ-a (definiranim kao smanjenje od najmanje 4 jedinice u odnosu na početnu vrijednost) u 26 tjednu u usporedbi s placebom (63,7% odnosno 56,6%, p=0,088) i tiotropijem (63,7% indakaterol/glikopironij naspram 56,4% tiotropij, p=0,047), u 64 tjednu u usporedbi s glikopironijem i tiotropijem (57,3% indakaterol/glikopironij naspram 51,8% glikopironij, p=0,055; naspram 50,8% tiotropij, p=0,051) i u 52. tjednu u usporedbi s flutikazonom/salmeterolom (49,2% indakaterol/glikopironij naspram 43,7% flutikazon/salmeterol, omjer izgleda: 1,30, p<0,001).

Svakodnevne aktivnosti
Indakaterol/glikopironij pokazao je statistički superiorno poboljšanje u odnosu na tiotropij u postotku „dana kada mogu obavljati uobičajene svakodnevne aktivnosti" tijekom 26 tjedana (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 8,45%, p<0,001). U 64. tjednu, indakaterol/glikopironij je pokazao numeričko poboljšanje u odnosu na glikopironij (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 1,95%; p=0,175) i statističko poboljšanje u odnosu na tiotropij (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 4,96%; p=0,001).

Egzacerbacije KOPB-a
U 64-tjednom ispitivanju u kojem su se uspoređivali indakaterol/glikopironij (n=729), glikopironij (n=739) i tiotropij (n=737), indakaterol/glikopironij smanjio je godišnju stopu umjerenih ili teških egzacerbacija KOPB-a za 12% u usporedbi s glikopironijem (p=0,038) te za 10% u usporedbi s tiotropijem (p=0,096). Broj umjerenih ili teških egzacerbacija KOPB-a po bolesniku-godini bio je 0,94 za indakaterol/glikopironij (812 događaja), 1,07 za glikopironij (900 događaja) i 1,06 za tiotropij (898 događaja). Indakaterol/glikopironij također je statistički značajno smanjio godišnju stopu svih egzacerbacija KOPB-a (blagih, umjerenih ili teških) za 15% u usporedbi s glikopironijem (p=0,001) i za 14% u usporedbi s tiotropijem (p=0,002). Broj svih egzacerbacija KOPB-a/bolesnik-godine bio je 3,34 za indakaterol/glikopironij (2893 događaja), 3,92 za glikopironij (3294 događaja) i 3,89 za tiotropij (3301 događaja).

U 52-tjednom ispitivanju kojim se uspoređivao indakaterol/glikopironij (n=1675) s flutikazonom/salmeterolom (n=1679), indakaterol/glikopironij ispunio je primarni cilj ispitivanja, neinferiornost s obzirom na stopu svih egzacerbacija KOPB-a (blagih, umjerenih ili teških) u usporedbi s flutikazonom/salmeterolom. Broj svih egzacerbacija KOPB-a/bolesnik-godine bio je 3,59 za indakaterol/glikopironij (4531 događaj) i 4,03 za flutikazon/salmeterol (4969 događaja). Indakaterol/glikopironij nadalje je pokazao superiornost u smanjivanju godišnje stope svih egzacerbacija za 11% naspram flutikazona/salmeterola (p=0,003).

U usporedbi s flutikazonom/salmeterolom, indakaterol/glikopironij smanjio je godišnju stopu umjerenih, kao i teških egzacerbacija za 17% (p<0,001) a teških egzacerbacija (koje zahtijevaju

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO

hospitalizaciju) za 13% (nije statistički značajno, p=0,231). Broj umjerenih ili teških egzacerbacija KOPB-a/bolesnik- godine bio je 0,98 za indakaterol/glikopironij (1265 događaja) i 1,19 za flutikazon/salmeterol (1452 događaja). Indakaterol/glikopironij produljio je vrijeme do prve umjerene ili teške egzacerbacije uz smanjenje rizika od egzacerbacije za 22% (p<0,001) te produljio vrijeme do prve teške egzacerbacije, uz smanjenja rizika od egzacerbacije za 19% (p=0,046).

Incidencija upale pluća bila je 3,2% u terapijskoj skupini s indakaterol/glikopironij em u usporedbi s 4,8% u terapijskoj skupini s flutikazonom/salmeterolom (p=0,017). Vrijeme do prve upale pluća produljeno je s indakaterol/glikopironij em u usporedbi s flutikazonom/salmeterolom (p=0,013). U drugom ispitivanju u kojem se uspoređivao indakaterol/glikopironij (n=258) s flutikazonom/salmeterolom (n=264) tijekom 26 tjedana, broj umjerenih ili teških egzacerbacija KOPB-a/bolesnik-godine bio je 0,15 odnosno 0,18 (18 događaja naspram 22 događaja), (p=0,512), a broj svih egzacerbacija KOPB-a/bolesnik-godine (blagih, umjerenih ili teških) bio je 0,72 naspram 0,94 (86 događaja naspram 113 događaja), (p=0,098).

Primjena lijeka za hitno ublažavanje simptoma
Tijekom 26 tjedana indakaterol/glikopironij statistički značajno je smanjio primjenu lijeka za hitno ublažavanja simptoma (salbutamola) za 0,96 udisaja dnevno (p<0,001) u usporedbi s placebom, 0,54 udisaja dnevno (p<0,001) u usporedbi s tiotropijem i 0,39 udisaja dnevno (p=0,019) u usporedbi s flutikazonom/salmeterolom. Tijekom 64 tjedna to je smanjenje bilo 0,76 udisaja dnevno (p<0,001) u usporedbi s tiotropijem. Tijekom 52 tjedna indakaterol/glikopironij smanjio je primjenu lijeka za hitno ublažavanje simptoma ua 0,25 udisaja dnevno u usporedbi s flutikazonom/salmeterolom (p<0,001).

Tolerancija napora
Indakaterol/glikopironij , primijenjen ujutro, smanjio je dinamičku hiperinflaciju i povećao vrijeme tijekom kojeg se može održavati napor od prve doze nadalje. Prvoga dana liječenja inspiratorni kapacitet pod naporom bio je značajno poboljšan (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 250 ml, p<0,001) u usporedbi s placebom. Nakon tri tjedna liječenja, poboljšanje inspiratornog kapaciteta s indakaterol/glikopironij em bilo je veće (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 320 ml, p<0,001), a vrijeme izdržavanja napora povećalo se (srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata 59,5 sekundi, p=0,006) u usporedbi s placebom.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži indakaterol/glikopironij u svim podskupinama pedijatrijske populacije s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Indakaterol/glikopironij
Nakon inhalacije indakaterol/glikopironij a medijan vremena do postizanja vršne koncentracije indakaterola odnosno glikopironija u plazmi bilo je otprilike 15 minuta odnosno 5 minuta.

Na temelju podataka o *in vitro* rezultatima, očekuje se da će doza indakaterola isporučena u pluća biti slična za indakaterol/glikopironij i za monoterapiju indakaterolom. Izloženost indakaterolu u stanju dinamičke ravnoteže nakon inhalacije Indakaterol/glikopironij STADA bila je ili slična ili nešto niža od sistemske izloženosti nakon inhalacije monoterapije indakaterolom.

Nakon inhalacije indakaterol/glikopironij a apsolutna bioraspoloživost indakaterola procijenjena je na raspon od 61 do 85% isporučene doze, i za glikopironij oko 47% isporučene doze.

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO

Izloženost glikopironiju u stanju dnamičke ravnoteže nakon inhalacije indakaterol/glikopironij em bila je slična sistemskoj izloženosti nakon inhalacije monoterapije glikopironijem.

Indakaterol
Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija indakaterola bilo je postignuto unutar 12 do 15 dana nakon primjene jedanput na dan. Srednja vrijednost omjera nakupljanja indakaterola, tj. AUC tijekom 24-satnog razdoblja doziranja 14. dana ili 15. dana u usporedbi s 1. danom bio je u rasponu od 2.9 do 3.8 za doze između 60 mikrograma i 480 mikrograma (isporučena doza) inhalirane jedanput na dan.

Glikopironij
U bolesnika s KOPB-om, farmakokinetičko stanje dinamičke ravnoteže glikopironija bilo je postignuto unutar tjedan dana od početka liječenja. Srednje vrijednosti vršne i najniže koncentracije glikopironija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže uz preporučeni režim doziranja jedanput na dan bile su 166 pikograma/ml odnosno 8 pikograma/ml. Izloženost glikopironiju u stanju dinamičke ravnoteže (AUC tijekom intervala doziranja od 24 sata) bila je oko 1,4 do 1,7 puta viša **nego nakon prve doze**.

Distribucija

Indakaterol
Nakon intravenske infuzije volumen distribucije indakaterola tijekom završne faze eliminacije bio je 2557 litara ukazujući na ekstenzivnu distribuciju. In vitro vezanje na ljudske proteine seruma i plazme bilo je oko 95%.

Glikopironij
Nakon intravenskog doziranja, volumen distribucije glikopironija u stanju dinamičke ravnoteže bio je 83 litre, a volumen distribucije u terminalnoj fazi bio je 376 litara. Prividni volumen distribucije u terminalnoj fazi nakon inhalacije bio je gotovo 20 puta veći, što odražava puno sporiju eliminaciju nakon inhalacije. In vitro vezanje glikopironija za ljudske proteine plazme bilo je 38% do 41% pri koncentracijama od 1 do 10 nanograma/ml.

Biotransformacija

Indakaterol
Nakon oralne primjene radiooznačenog indakaterola u ADME (apsorpcija, distribucija, metabolizam, ekskrecija) ispitivanju u ljudi najveća komponenta u serumu bio je nepromijenjeni indakaterol, što je predstavljalo oko jednu trećinu ukupnog uz lijek vezanog AUC-a tijekom 24 sata. Hidroksilirani derivat bio je najvažniji metabolit u serumu. Fenolni O-glukuronidi indakaterola i hidroksilirani indakaterol bili su drugi važni metaboliti. Dijastereomer hidroksiliranog derivata, N-glukuronid indakaterola i C- i N-dealkilirani produkti bili su sljedeći identificirani metaboliti.

In vitro, UGT1A1 izoform uvelike doprinosi klirensu indakaterola putem metabolizma. Međutim, kako je uočeno u kliničkom ispitivanju na populacijama s različitim genotipovima UGT1A1, UGT1A1 genotip ne utječe značajno na sistemsku izloženost indakaterolu.

Oksidativni metaboliti su nađeni u inkubaciji s rekombinantnim CYP1A1, CYP2D6 i CYP3A4. Zaključeno je da je CYP3A4 predominantni izoenzim odgovoran za hidroksilaciju indakaterola. Daljnja in vitro istraživanja su pokazala da je indakaterol supstrat niskog afiniteta za P-gp pumpu za izbacivanje.

Glikopironij
In vitro ispitivanja metabolizma pokazala su dosljedne metaboličke puteve za glikopironijev bromid između životinja i ljudi. Uočena je hidroksilacija koja je rezultirala raznim mono- i bis-hidroksiliranim metabolitima te direktna hidroliza koja je rezultirala stvaranjem derivata karboksilne kiseline (M9). In vivo, M9 nastaje iz djelića doze inhaliranog glikopironijevog bromida koji se

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO

proguta. Glukuronid i/ili sulfatni konjugati glikopironija bili su pronađeni u mokraći ljudi nakon opetovane inhalacije, što je predstavljalo oko 3% isporučene doze.

Više CYP izoenzima doprinose oksidativnoj biotransformaciji glikopironija. Mala je vjerojatnost da će inhibicija ili indukcija metabolizma glikopironija rezultirati relevantnom promjenom u sistemskoj izloženosti djelatnoj tvari.

In vitro ispitivanja inhibicije pokazala su da glikopironijev bromid nema relevantnu sposobnost inhibiranja CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP3A4/5, transportnih proteina MDR1, MRP2 ili MXR za izbacivanje, te transportnih proteina OCT1 ili OCT2 za unos. In vitro ispitivanja indukcije enzima nisu ukazala na klinički relevantnu indukciju glikopironijevim bromidom za testirane citokrom P450 izoenzime ili za UGT1A1 i transportere MDR1 i MRP2.

Eliminacija

Indakaterol
U ispitivanjima, količina indakaterola koja se izlučila nepromijenjena u mokraću u pravilu je bila manja od 2,5% isporučene doze. Bubrežni klirens indakaterola u prosjeku je bio između 0,46 i 1,20 litara/sat. U usporedbi sa serumskim klirensom indakaterola od 23,3 litre/sat, očito je da bubrežni klirens ima manju ulogu u eliminaciji sistemski dostupnog indakaterola (oko 2 do 5% sistemskog klirensa).

U ispitivanju ADME (apsorpcije, distribucije, metaboliziranja i eliminacije) u ljudi, indakaterol davan peroralno se izlučivao ljudskom stolicom ponajprije kao nepromijenjena izvorna tvar (54% doze) te, u manjem dijelu, kao hidroksilirani metabolit indakaterola (23% doze).

Koncentracije indakaterola u serumu padale su na multifazni način, uz prosječni poluvijek u rasponu od 45,5 do 126 sati. Efektivni poluvijek, izračunat iz nakupljanja indakaterola nakon ponovljenih doza, bio je u rasponu od 40 do 52 sata, što je u skladu sa zapaženim vremenom do stanja dinamičke ravnoteže od približno 12-15 dana.

Glikopironij
Nakon intravenske primjene glikopironijevog bromida označenog sa [^{3} H], srednje urinarno izlučivanje radioaktivnosti u 48 sati iznosilo je 85% doze. Dodatnih 5% doze pronađeno je u žuči.

Bubrežna eliminacija ishodišnog lijeka predstavlja oko 60 do 70% ukupnog klirensa sistemski raspoloživog glikopironija dok procesi nebubrežnog klirensa predstavljaju oko 30 do 40%. Klirens preko žuči doprinosi nebubrežnom klirensu, ali smatra se da je većina nebubrežnog klirensa uzrokovana metabolizmom.

Srednji bubrežni klirens glikopironija nakon inhalacije bio je u rasponu od 17,4 do 24,4 litre/h. Aktivna tubularna sekrecija doprinosi bubrežnoj eliminaciji glikopironija. Do 23% isporučene doze bilo je pronađeno u mokraći kao ishodišni lijek.

Koncentracije glikopironija u plazmi smanjivale su se u nekoliko faza. Srednji terminalni poluvijek eliminacije bio je puno dulji nakon inhalacije (33 do 57 sati) nego nakon intravenske (6,2 sata) i peroralne primjene (2,8 sata). Način eliminacije ukazuje na održanu plućnu apsorpciju i/ili prijenos glikopironija u sistemsku cirkulaciju u trenutku 24 sata od inhalacije i nakon toga.

Linearnost/nelinearnost

Indakaterol
Sistemska izloženost indakaterolu povećala se s povećanom (isporučenom) dozom (120 mikrograma do 480 mikrograma) proporcionalno dozi.

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO

Glikopironij
U bolesnika s KOPB-om i sistemska izloženost i ukupno urinarno izlučivanje glikopironija u farmakokinetičkom stanju dinamičke ravnoteže povećali su se otprilike proporcionalno (isporučenoj) dozi u rasponu 44 do 176 mikrograma.

Posebne populacije

Indakaterol/glikopironij

Analiza podataka o farmakokinetici u populaciji bolesnika s KOPB-om nakon inhalacije indakaterol/glikopironija uputila je na nepostojanje značajnog učinka dobi, spola i (čiste tjelesne) težine na sistemsku izloženost indakaterolu i glikopironiju. Čista tjelesna težina (funkcija tjelesne težine i visine) bila je identificirana kao kovarijata. Uočena je negativna korelacija između sistemske izloženosti i čiste tjelesne težine (ili tjelesne težine); međutim, ne preporučuje se prilagođavanje doze zbog razmjera promjene prediktivne preciznosti čiste tjelesne težine.

Pušački status i početni FEV_1 nisu imali nikakav prividni učinak na sistemsku izloženost indakaterolu i glikopironiju nakon inhalacije indakaterol/glikopironija.

Indakaterol
Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da dob (odrasli do 88 godina), spol, težina (32-168 kg) ili rasa nemaju klinički značajnog učinka na farmakokinetiku indakaterola. Također nije ukazala na bilo kakvu razliku između etničkih podskupina u ovoj populaciji.

Glikopironij
Analiza podataka o farmakokinetici u populaciji bolesnika s KOPB-om utvrdila je tjelesnu težinu i dob kao čimbenike koji doprinose razlikama u sistemskoj izloženosti među bolesnicima. Glikopironij u preporučenoj dozi može se sigurno primjenjivati u svim dobnim skupinama i skupinama prema tjelesnoj težini.

Spol, pušački status i početni FEV_1 izgleda da nemaju učinak na sistemsku izloženost.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Indakaterol/glikopironij
Na temelju kliničkih farmakokinetičkih karakteristika njegovih monoterapijskih komponenti, indakaterol/glikopironij može se koristiti u preporučenoj dozi u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetre. Nema dostupnih podataka za ispitanike s teškim oštećenjem jetre.

Indakaterol:
U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre nije bilo značajnih promjena u C_{max}-u ili AUC-u indakaterola, niti je bilo razlika u vezanju za proteine između osoba s blagim do umjerenim oštećenjem jetre i zdravih kontrola. Ispitivanja u osoba s teškim oštećenjem jetre nisu provedena.

Glikopironij:
Klinička ispitivanja nisu se provodila u bolesnika s oštećenjem jetre. Klirens glikopironija iz sistemske cirkulacije odvija se uglavnom bubrežnim izlučivanjem. Smatra se da oštećenje hepatičkog metabolizma glikopironija ne rezultira klinički relevantnim povećanjem sistemske izloženosti.

Bolesnici s oštećenjem bubrega
Indakaterol/glikopironij: Na temelju kliničkih farmakokinetičkih karakteristika njegovih monoterapijskih komponenti, indakaterol/glikopironij može se koristiti u preporučenoj dozi u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ili bolešću bubrega u završnoj fazi koja zahtijeva dijalizu, indakaterol/glikopironij smije se koristiti samo ako očekivana korist premašuje potencijalne rizike.

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO

Indakaterol:
Zbog vrlo malog doprinosa mokraćnih puteva u ukupnoj eliminaciji iz tijela, ispitivanje u bolesnika s oštećenjem bubrega nije provedeno.

Glikopironij:
Oštećenje bubrega ima učinak na sistemsku izloženost glikopironijevom bromidu. Umjereno srednje povećanje ukupne sistemske izloženosti (AUClast) do 1,4 puta bilo je uočeno u ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega te do 2,2 puta u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega i bolešću bubrega u završnoj fazi. U bolesnika s KOPB-om i s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega (procijenjena glomerularna filtracija, eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2) glikopironijev bromid može se koristiti pri preporučenoj dozi.

Etničko podrijetlo

Indakaterol/glikopironij
Nije bilo većih razlika u ukupnoj sistemskoj izloženosti (AUC) za oba spoja između ispitanika japanskog podrijetla i bijelaca. Dostupni farmakokinetički podaci za druge etničke ili rasne skupine su nedostatni.

Indakaterol:
Nije uočena razlika između etničkih podskupina. Za crnačku populaciju dostupno je ograničeno iskustvo s liječenjem.

Glikopironij:
Nije bilo većih razlika u ukupnoj sistemskoj izloženosti (AUC) između ispitanika Japanaca i bijelaca. Raspoloživi farmakokinetički podaci za osobe drugih etničkih pripadnosti ili rasa nisu dostatni.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Indakaterol/glikopironij

Neklinička ispitivanja uključivala su *in vitro* i *in vivo* ocjene sigurnosne farmakologije, ispitivanja toksičnosti inhalacije ponovljenih doza u štakora i pasa te ispitivanje embrio-fetalnog razvoja uz inhalaciju u štakora.

Povišene srčane frekvencije bile su uočljive u pasa pri svim dozama indakaterol/glikopironija i uz monoterapiju svakom od komponenti. Učinci na srčanu frekvenciju za indakaterol/glikopironij povećali su se opsegom i trajanjem u usporedbi s promjenama uočenima za svaku komponentu zasebno koje su bile dosljedne aditivinom odgovoru. Skraćenje elektrokardiografskih intervala i sniženi sistolički i dijastolički krvni tlak također su bili uočljivi. Indakaterol primijenjen u pasa sam ili u indakaterol/glikopironiju bio je povezan sa sličnom incidencijom i težinom lezija miokarda. Sistemske izloženosti (AUC) pri razini na kojoj nije uočen nikakav štetni učinak (eng. *no-observed-adverse-effect level,* NOAEL) za lezije miokarda bile su 64 odnosno 59 puta više nego u ljudi za jednu odnosno drugu komponentu.

Nisu uočeni nikakvi učinci na embrio i fetus pri bilo kojoj razini indakaterol/glikopironija tijekom ispitivanja embrio-fetalnog razvoja u štakora. Sistemske izloženosti (AUC) pri razini na kojoj nije uočen nikakav štetni učinak (NOAEL) bile su 79 odnosno 126 puta više u ljudi za indakaterol odnosno za glikopironij.

Indakaterol

U pasa, učinci na kardiovaskularni sustav vezani za $beta_2$-agonistička svojstva indakaterola uključuju tahikardiju, aritmije i lezije miokarda. U glodavaca je zapažena blaga iritacija nosne šupljine i larinksa. Svi ovi nalazi javili su se pri izloženostima koje su bile više od onih očekivanih u ljudi.

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO

Iako indakaterol nije utjecao na opća reproduktivna svojstva u ispitivanju plodnosti u štakora, zapažen je pad broja trudnih F_1 potomaka u ispitivanju peri- i postrazvojnim ispitivanjima u štakora pri izloženosti 14 puta većoj od one u ljudi liječenih indakaterolom. Indakaterol i njegovi metaboliti brzo prelaze u mlijeko ženki štakora. Indakaterol nije bio embriotoksičan niti teratogen u štakora i kunića.

Ispitivanja genotoksičnosti nisu pokazala mutageni niti klastogeni potencijal. Karcinogenost je bila procijenjena u dvogodišnjem ispitivanju u štakora i šestomjesečnom transgeničnom ispitivanju u miševa. Povećane incidencije dobroćudnog lejomioma jajnika i fokalne hiperplazije glatkog mišića jajnika u štakora bile su u skladu sa sličnim nalazima prijavljenim za druge $beta_2$-adrenergičke agoniste. Nije bila zapažena karcinogenost u miševa. Sistemska izloženost (AUC) pri razinama na kojima nisu bile zapažene nuspojave u ovim je ispitivanjima u štakora i miševa bila najmanje 7 odnosno 49 puta veća od one u ljudi liječenih indakaterolom jedanput na dan pri najvećoj preporučenoj terapijskoj dozi.

Glikopironij

Neklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Učinci koji se mogu pripisati svojstvima antagonista muskarinskih receptora koje ima glikopironijev bromid uključivali su blaga do umjerena povećanja srčane frekvencije u pasa, zamućenost leće u štakora, reverzibilne promjene povezane sa smanjenim žlijezdanim lučenjima u štakora i pasa. Blaga nadraženost ili adaptivne promjene u dišnom sustavu bile su uočene u štakora. Sve te pojave javile su se pri izloženostima koje su dovoljno veće od onih koje se predviđaju u ljudi.
Glikopironij nije bio teratogen u štakora ili zečeva nakon inhalacijske primjene. U štakora nije utjecao na plodnost i prenatalni i postnatalni razvoj. Glikopironijev bromid i njegovi metaboliti nisu značajno prešli placentarnu barijeru skotnih miševa, zečeva i pasa. Glikopironijev bromid (uključujući njegove metabolite) izlučivao se u mlijeku štakora u laktaciji i dosegao do 10 puta veće koncentracije u mlijeku nego u krvi matične životinje.

spitivanja genotoksičnosti nisu otkrila nikakav mutageni ili klastogeni potencijal glikopironijevog bromida. Ispitivanja karcinogenosti u transgeničnih miševa korištenjem oralne primjene te u štakora korištenjem inhalacijske primjene nije otkrilo nikakve dokaze karcinogenosti pri sistemskim izloženostima (AUC) koje su bile otprilike 53 puta više u miševa i 75 puta više u štakora od maksimalne preporučene doze jedanput na dan za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

laktoza hidrat (koja sadrži proteine mlijeka)
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

hipromeloza

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO

6.3. Rok valjanosti

2 godine

Inhalator iz svakog pakiranja treba baciti nakon što su sve kapsule u tom pakiranju iskorištene.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Kapsule se moraju uvijek čuvati u originalnom blisteru s jediničnom dozom radi zaštite od vlage te izvaditi tek neposredno prije primjene.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Kapsule se nalaze u OPA/Alu/PVC-Alu perforiranom blisteru s jediničnim dozama.
Perforirani blisteri s jediničnim dozama pakirani su u kartonske kutije zajedno sa uputom o lijeku te inhalatorom.
Jedan perforirani bliser s jediničnim dozama sadrži 10x1 tvrdu kapsulu.
Jedno pakiranje sadrži 10x1, 30x1 ili 90x1 tvrdih kapsula zajedno s 1 inhalatorom.
Inhalator se sastoji od poklopca, nastavka za usta, tijela inhalatora i sustava za probijanje.
Tijelo inhalatora sadrži dva bočna gumba, od kojih svaki sadrži jednu iglu za probijanje kapsule.
Poklopac, nastavak za usta i tijelo inhalatora napravljeni su od akrilonitril butadien stirena. Tipke su napravljene od metil metakrilat akrilonitril butadien stirena, a igle su napravljene od nehrđajućeg čelika.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Treba koristiti inhalator koji se dobije sa svakim novim receptom. Inhalator iz svakog pakiranja treba baciti nakon što su sve kapsule u tom pakiranju iskorištene.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Prije korištenja, pročitajte upute za upotrebu.

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO

Upute za rukovanje i primjenu



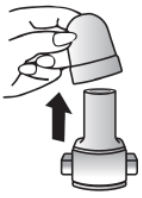



Umetnite **1**

Probušite i otpustite **2**

Duboko udahnite **3**

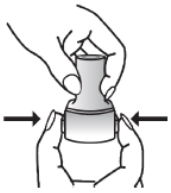
Provjerite je li kapsula prazna **Provjera**



Korak 1a:
Skinite poklopac



Korak1b:
Otvorite inhalaltor



Korak 2a:
Probupte kapsuku jedanput. Držite inhalator uspravno. Probušite kapsulu čvrstim pritiskom na bočne tipke s obje strane istovremeno. Trebate čuti zvuk kad se probuši kapsula. Probušite kpasulu samo jedanput.



Korak 2b:
Otpustite bočne tipke



Korak 3a:
Izdahnite do kraja.
Nemojte puhati u inhalator.



Korak 3b:
Duboko udahnite lijek. Držite inhalator kako je prikazano na slici. Stavite nastavak u usta i usnama ga čvrsto obujmite. Nemojte pritiskati bočne tipke.



Provjerite je li kapsula prazna
Otvorite inhalator kako biste provjerili je li ostalo praška u kapsuli. Ako je ostalo praška u kapsuli:

- Zatvorite inhalator
- Ponovite korake od 3a do 3c.

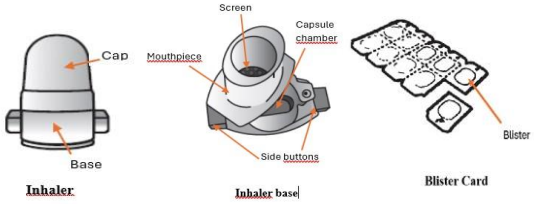


Ostalo je praška **Prazna**

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO

Vaše pakiranje Indakaterol/glikopironij STADA inhalatora sadrži:

- Jedan Indakaterol/glikopironij STADA inhalator
- Jednu ili više perforiranih blister kartica, od koji svaka sadrži 10x1 Indakaterol/glikopironij STADA kapsula za korištenje u inhalatoru.



Često postavljana pitanja

Zašto se nije čuo zvuk u inhalatoru kad sam inhalirao/la?
Moguće je da je kapsula zapela u komori za kapsulu. Ako se to dogodi, pažljivo oslobodite kapsulu tapkanjem po donjem dijelu inhalatora. Ponovo inhalirajte lijek ponavljajući korake 3a do 3c.

Što trebam napraviti ako je ostalo praška u kapsuli?
Niste primili dovoljno lijeka. Zatvorite inhalator i ponovite korake 3a do 3c.

Zakašljao/la sam nakon inhaliranja-je li to važno?To se može dogoditi. Akoje kapsula prazna, primili ste dovoljno lijeka.

Osjetio/la sam komadiće kapsule na jeziku-je li to važno?
To se može dogoditi i nije štetno. Vjerojatnost da će se kapsula zdrobiti veća je ako se kapsula probuši više od jedanput.

Čišćenje inhalatora
Obrišite nastavak za usta iznutra i izvana suhom, čistom tkaninom koja ne ostavlja dlačice da biste uklonili ostatke praška ako ih ima. Držite inhalator suhim. Nikad ne perite inhalator vodom.

Zbrinjavanje inhalatora nakon upotrebe
Svaki inhalator treba baciti nakon što ste iskoristili sve kapsule. Upitajte svog ljekarnika kako odložiti lijekove i inhalatore koje više ne trebate.

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-026083213

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03.07.2026.
Datum obnove odobrenja: / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/ -

HALMED
19 - 10 - 2026
ODOBRENO