REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Indacaterol/Glicopironiu Genetic 85 micrograme/43 micrograme capsule cu pulbere de inhalat

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conţine maleat de indacaterol 143 micrograme, echivalent cu indacaterol 110 micrograme şi bromură de glicopironiu 63 micrograme, echivalent cu glicopironiu 50 micrograme.

Fiecare doză eliberată (doza care iese prin piesa bucală a inhalatorului) conţine maleat de indacaterol 110 micrograme, echivalent cu indacaterol 85 micrograme şi bromură de glicopironiu 54 micrograme, echivalent cu glicopironiu 43 micrograme.

Excipient(ţi) cu efect cunoscut:
Fiecare capsulă conţine lactoză 24,645 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu pulbere de inhalat (pulbere de inhalat).

Pulbere albă pentru inhalare, predozată în capsulă transparentă, incoloră, din HPMC, mărimea 3, pentru administrare prin intermediul unui inhalator de pulbere uscată.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Indacaterol/Glicopironiu Genetic este indicat în tratamentul bronhodilatator de întreţinere pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii adulţi cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Doza recomandată constă în inhalarea conţinutului unei capsule, o dată pe zi, utilizând inhalatorul.

Se recomandă administrarea zilnică a Indacaterol/Glicopironiu Genetic, în acelaşi moment a zilei. Dacă se omite administrarea unei doze, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil, în aceeaşi zi. Pacienţilor trebuie să li se recomande să nu utilizeze mai mult de o doză pe zi.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici
Indacaterol/Glicopironiu Genetic poate fi utilizat în doza recomandată la pacienţii vârstnici (cu vârsta de 75 de ani şi peste această vârstă).

Insuficienţă renală
Indacaterol/Glicopironiu Genetic poate fi utilizat în doza recomandată la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. La pacienţii cu insuficienţă renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă, acesta trebuie utilizat numai dacă beneficiul depăşeşte posibilul risc (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

Insuficienţă hepatică
Indacaterol/Glicopironiu Genetic poate fi utilizat la doza recomandată la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi moderată. Nu sunt disponibile date privind utilizarea indacaterol/glicopironiu la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, prin urmare, se recomandă precauţie la aceşti pacienţi (vezi pct. 5.2).

Copii şi adolescenţi
Indacaterol/Glicopironiu Genetic nu prezintă utilizare relevantă la copii şi adolescenţi (cu vârsta sub 18 ani) în indicaţia BPOC. Siguranţa şi eficacitatea indacaterol/glicopironiu la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Numai pentru administrare inhalatorie. Capsulele nu trebuie ingerate. Trebuie utilizat inhalatorul furnizat cu fiecare prescripție nouă.

Capsulele trebuie administrate numai cu ajutorul inhalatorului Indacaterol/Glicopironiu Genetic (vezi pct. 6.6).

Pacienţii trebuie instruiţi cu privire la modul corect de administrare a medicamentului. Pacienţii care nu prezintă o ameliorare a respiraţiei trebuie întrebaţi dacă utilizează medicamentul pe cale orală în loc să-l administreze pe cale inhalatorie.

Pentru instrucţiuni privind utilizarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Indacaterol/Glicopironiu Genetic nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care conţin alţi agonişti beta-adrenergici cu acţiune de lungă durată sau antagonişti muscarinici cu acţiune de lungă durată, adică grupele farmacoterapeutice cărora le aparţin substanţele active din compoziţia Indacaterol/Glicopironiu Genetic (vezi pct. 4.5).

Astm bronşic

Indacaterol/Glicopironiu Genetic nu trebuie utilizat în tratamentul astmului bronşic, din cauza lipsei datelor privind această indicaţie.

Agoniştii beta$_2$-adrenergici cu acţiune de lungă durată pot determina creşterea riscului de apariţie a reacţiilor adverse grave asociate astmului bronşic, inclusiv decese asociate astmului bronşic, când sunt utilizaţi în tratamentul astmului bronşic.

A nu se utiliza în fază acută

Indacaterol/Glicopironiu Genetic nu este indicat pentru tratamentul iniţial al episoadelor acute de bronhospasm.

Hipersensibilitate

Au fost raportate reacţii de hipersensibilitate imediate după administrarea de indacaterol sau glicopironiu, care sunt substanţele active din compoziţia Indacaterol/Glicopironiu Genetic. Dacă apar semne care sugerează reacţii alergice, mai ales angioedem (dificultăţi la respiraţie sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor şi feţei), urticarie sau erupţii cutanate tranzitorii, tratamentul trebuie întrerupt imediat şi trebuie instituit tratament alternativ.

Bronhospasm paradoxal

Administrarea Indacaterol/Glicopironiu Genetic poate determina bronhospasm paradoxal, care poate fi letal. În acest caz, tratamentul trebuie întrerupt imediat şi trebuie instituit tratament alternativ.

Efecte anticolinergice asociate administrării de glicopironiu

Glaucom cu unghi închis
Nu sunt disponibile date la pacienţii cu glaucom cu unghi închis, prin urmare, Indacaterol/Glicopironiu Genetic trebuie administrat cu precauţie la aceşti pacienţi.

Pacienţii trebuie informaţi cu privire la semnele şi simptomele glaucomului cu unghi închis şi trebuie să întrerupă administrarea Indacaterol/Glicopironiu Genetic dacă prezintă oricare dintre aceste semne sau simptome.

Retenţie urinară
Nu sunt disponibile date la pacienţii cu retenţie urinară, prin urmare, Indacaterol/Glicopironiu Genetic trebuie administrat cu precauţie la aceşti pacienţi.

Pacienţii cu insuficienţă renală severă

O creştere medie moderată a expunerii sistemice totale (ASC_{final}) la glicopironiu de până la 1,4 ori a fost observată la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată şi de până la 2,2 ori la pacienţi cu insuficienţă renală severă şi boală renală în stadiu terminal. La pacienţii cu insuficienţă renală severă (rată de filtrare glomerulară estimată sub 30 ml/min şi 1,73 m^2), inclusiv la cei cu boală

renală în stadiu terminal care necesită dializă, Indacaterol/Glicopironiu Genetic trebuie utilizat numai dacă beneficiul anticipat depăşeşte riscul posibil (vezi pct. 5.2). Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi strict pentru depistarea posibilelor reacţii adverse.

Efecte cardiovasculare

Indacaterol/Glicopironiu Genetic trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu afecţiuni cardiovasculare (boală arterială coronariană, infarct miocardic acut, aritmii cardiace, hipertensiune arterială).

La unii pacienţi, agoniştii beta$_2$-adrenergici pot avea un efect cardiovascular semnificativ clinic, evaluat prin creşterea alurii ventriculare, tensiunii arteriale şi/sau agravarea simptomelor. Dacă apar astfel de efecte la administrarea acestui medicament, tratamentul trebuie întrerupt. În plus, s-a raportat că agoniştii beta-adrenergici produc modificări ale electrocardiogramei (ECG), cum sunt aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT şi subdenivelarea segmentului ST, deşi semnificaţia clinică a acestor observaţii nu este cunoscută. Prin urmare, agoniştii beta$_2$-adrenergici cu acţiune de lungă durată (LABA) sau medicamente care conțin LABA, cum este Indacaterol/Glicopironiu Genetic, trebuie utilizaţi cu precauţie la pacienţii cu prelungire cunoscută sau suspectată a intervalului QT sau trataţi cu medicamente care modifică intervalul QT.

Pacienţii cu boală cardiacă ischemică instabilă, insuficienţă ventriculară stângă, antecedente de infarct miocardic, aritmii (exclusiv fibrilaţii atriale stabile cronice), antecedente de sindrom de interval QT prelungit sau al căror QTc (metoda Fridericia) a fost prelungit (>450 ms) au fost excluşi din studiile clinice şi, prin urmare, nu există experienţă la aceste grupe de pacienţi. Indacaterol/Glicopironiu Genetic trebuie utilizat cu precauţie la aceste grupe de pacienţi.

Hipokaliemie

Agoniştii beta$_2$-adrenergici pot determina hipokaliemie semnificativă la unii pacienţi, care poate determina reacţii adverse cardiovasculare. De regulă, scăderea concentraţiei plasmatice a potasiului este tranzitorie şi nu necesită administrarea de săruri de potasiu. La pacienţii cu BPOC severă, hipokaliemia poate fi potenţată de hipoxie şi de tratamentul concomitent, care pot creşte susceptibilitatea la aritmii cardiace (vezi pct. 4.5).

În cadrul studiilor clinice cu indacaterol/glicopironiu administrat în doza terapeutică recomandată, nu au fost observate efecte relevante din punct de vedere clinic ale hipokaliemiei (vezi pct. 5.1).

Hiperglicemie

Inhalarea de doze mari de agonişti beta$_2$-adrenergici poate determina creşterea glicemiei. După începerea tratamentului cu Indacaterol/Glicopironiu Genetic, glicemia trebuie monitorizată mai atent la pacienţii cu diabet zaharat.

În timpul studiilor clinice de lungă durată, mai mulţi pacienţi cărora li se administra indacaterol/glicopironiu în doza recomandată au prezentat modificări semnificative clinic ale glicemiei (4,9%), comparativ cu cei la care se administra placebo (2,7%). Indacaterol/glicopironiu nu a fost studiat la pacienţii cu diabet zaharat care nu era bine controlat terapeutic, prin urmare, se recomandă utilizarea cu precauție și monitorizarea adecvată.

Tulburări generale

Indacaterol/Glicopironiu Genetic trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu tulburări convulsivante sau tireotoxicoză şi la pacienţii care răspund în mod neobişnuit la tratamentul cu agonişti $beta_2$-adrenergici.

Excipienţi

Acest medicament conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Administrarea concomitentă pe cale inhalatorie de indacaterol şi glicopironiu nu a influenţat farmacocinetica niciuneia dintre substanţele active, la atingerea stării de echilibru a ambelor substanţe active.

Nu au fost efectuate studii specifice cu indacaterol/glicopironiu privind interacţiunile. Informaţiile privind posibilele interacţiuni se bazează pe posibilele interacţiuni ale fiecăreia dintre cele două substanţe active.

Utilizare concomitentă nerecomandată

Blocante beta-adrenergice
Blocantele beta-adrenergice pot reduce sau antagoniza efectul agoniştilor $beta_2$-adrenergici. Ca urmare, Indacaterol/Glicopironiu Genetic nu trebuie administrat concomitent cu blocante beta-adrenergice (incluzând picături oftalmice), decât dacă este absolut necesar. Dacă este necesar, este de preferat administrarea de blocante beta-adrenergice cardioselective, deşi acestea trebuie utilizate cu precauţie.

Anticolinergice
Administrarea concomitentă a indacaterol/glicopironiu cu alte medicamente conţinând substanţe anticolinergice nu a fost studiată, prin urmare, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Medicamente simpatomimetice
Administrarea concomitentă a altor medicamente simpatomimetice (în monoterapie sau ca parte a unei terapii asociate) poate potenţa reacţiile adverse la indacaterol (vezi pct. 4.4).

Precauţie necesară la administrarea concomitentă

Tratament hipokaliemiant
Administrarea concomitentă a tratamentului hipokaliemiant cu derivaţi de metilxantină, corticosteroizi sau diuretice care nu economisesc potasiu poate potenţa posibilul efect hipokaliemiant al agoniştilor $beta_2$-adrenergici şi, ca urmare, aceste medicamente trebuie utilizate cu precauţie (vezi pct. 4.4).

A se avea în vedere la administrarea concomitentă

Interacţiuni metabolice şi pe bază de transportor
Inhibarea factorilor-cheie care contribuie la clearance-ul indacaterolului, CYP3A4 şi glicoproteina P (gp-P), creşte expunerea sistemică la indacaterol până la de două ori. Amploarea creşterilor expunerii determinată de interacţiuni nu ridică probleme legate de siguranţă, dată fiind experienţa privind siguranţa tratamentului cu indacaterol în studii clinice cu durată de până la un an, cu administrarea de doze de până la de două ori mai mari decât doza terapeutică maximă recomandată de indacaterol.

Cimetidina sau alţi inhibitori ai transportului de cationi organici
În cadrul unui studiu clinic efectuat la voluntari sănătoşi, cimetidina, un inhibitor al transportului de cationi organici, considerat a avea o contribuţie la excreţia pe cale renală a glicopironiului, a crescut expunerea totală (ASC) la glicopironiu cu 22% şi a redus clearance-ul renal al acestuia cu 23%. Având în vedere amploarea acestor modificări, nu se anticipează nicio interacţiune clinic relevantă când glicopironiul este administrat concomitent cu cimetidină sau alţi inhibitori ai transportului de cationi organici.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea indacaterol/glicopironiu la gravide. Studiile la animale nu au evidenţiat efecte toxice nocive directe sau indirecte asupra funcţiei de reproducere la expuneri clinic relevante (vezi pct. 5.3).

Indacaterol poate inhiba travaliul, din cauza efectului relaxant asupra muşchiului neted uterin. Prin urmare, Indacaterol/Glicopironiu Genetic trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul anticipat pentru pacientă justifică posibilul risc asupra fătului.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă indacaterolul, glicopironiul şi metaboliţii acestora se excretă în laptele uman. Datele farmacocinetice/toxicologice au evidenţiat eliminarea indacaterolului, glicopironiului şi a metaboliţilor lor în laptele femelelor de şobolan care alăptau. Administrarea Indacaterol/Glicopironiu Genetic la femeile care alăptează trebuie avută în vedere numai dacă beneficiul anticipat al mamei este mai mare decât orice posibil risc asupra copilului (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Studiile privind toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi alte date provenite de la animale nu au indicat o problemă privind fertilitatea, atât la masculi, cât şi la femele.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Acest medicament nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, apariţia ameţelilor poate influenţa capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacţii adverse

Prezentarea profilului de siguranţă se bazează pe experienţa privind administrarea

Indacaterol/Glicopironiu Genetic şi utilizarea în monoterapie a substanţelor active.

Rezumatul profilului de siguranţă

Experienţa privind indacaterol/glicopironiu referitoare la siguranţă a constat în expunerea pe o perioadă de până la 15 luni, la doza terapeutică recomandată.

Indacaterol/glicopironiu a determinat reacţii adverse similare celor observate în cazul utilizării în monoterapie a substanţelor active din compoziţia sa. Deoarece conţine indacaterol şi glicopironiu, se poate anticipa că tipul şi severitatea reacţiilor adverse asociate cu fiecare dintre aceste substanţe active pot fi valabile şi pentru combinaţie.

Profilul de siguranţă este caracterizat prin simptome tipice anticolinergice şi beta-adrenergice asociate substanţelor active individuale ale combinaţiei. Alte reacţii adverse foarte frecvente asociate cu administrarea medicamentului (minimum 3% dintre pacienţi trataţi cu indacaterol/glicopironiu şi, de asemenea, la o valoare mai mare decât în cazul administrării de placebo) au fost tuse, rinofaringită şi cefalee.

Rezumat sub formă de tabel al reacţiilor adverse observate

Reacţiile adverse identificate în timpul studiilor clinice şi din raportările de după punerea pe piaţă sunt enumerate conform bazei de date MedDRA, clasificate pe aparate, sisteme şi organe (Tabelul 1). În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse sunt clasificate în funcţie de frecvenţă, cele mai frecvente reacţii fiind menţionate primele. În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenţei. În plus, categoria corespunzătoare de frecvenţă pentru fiecare reacţie adversă se bazează pe următoarea convenţie: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); foarte rare (<1/10000); cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Table 1 Adverse reactions

Reacţii adverse	**Categoria de frecvenţă**
Infecţii şi infestări	
Infecţii ale căilor respiratorii superioare	Foarte frecvente
Rinofaringită	Frecvente
Infecţie a căilor urinare	Frecvente
Sinuzită	Frecvente
Rinită	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	
Hipersensibilitate	Frecvente
Angioedem[2]	Mai puţin frecvente
Tulburări metabolice şi de nutriţie	

Hiperglicemie şi diabet zaharat	Frecvente
Tulburări psihice	
Insomnie	Mai puţin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	
Ameţeli	Frecvente
Cefalee	Frecvente
Parestezii	Rare
Tulburări oculare	
Glaucom[1]	Mai puţin frecvente
Tulburări cardiace	
Cardiopatie ischemică	Mai puţin frecvente
Fibrilaţii atriale	Mai puţin frecvente
Tahicardie	Mai puţin frecvente
Palpitaţii	Mai puţin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	
Tuse	Frecvente
Durere orofaringiană, include iritaţie la nivelul gâtului	Frecvente
Bronhospasm paradoxal	Mai puțin frecvente
Disfonie[2]	Mai puțin frecvente
Epistaxis	Mai puţin frecvente
Tulburări gastrointestinale	
Dispepsie	Frecvente
Carii dentare	Frecvente
Gastroenterită	Mai puţin frecvente
Xerostomie	Mai puţin frecvente
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	
Prurit/erupţii cutanate tranzitorii	Mai puţin frecvente
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	
Durere musculoscheletică	Mai puţin frecvente
Spasm muscular	Mai puţin frecvente

Mialgie	Mai puţin frecvente
Durere la nivelul extremităţilor	Mai puţin frecvente
Tulburări renale şi ale căilor urinare	
Obstrucţie la nivelul vezicii urinare şi retenţie urinară	Frecvente
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	
Febră[1]	Frecvente
Durere toracică	Frecvente
Edem periferic	Mai puţin frecvente
Fatigabilitate	Mai puţin frecvente

[1] Reacţie adversă observată la administrarea indacaterol/glicopironiu, dar nu şi la administrarea substanţelor active individuale.

[2] Raportări provenite din experienţa de după punerea pe piaţă; cu toate acestea, frecvenţele au fost calculate pe baza datelor din studiile clinice.

Descrierea reacţiilor adverse selectate
Tusea a fost frecventă, dar, de regulă, de intensitate redusă.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există informaţii privind supradozajul cu indacaterol/glicopironiu relevant din punct de vedere clinic.

Supradozajul cu indacaterol poate să determine accentuarea efectelor tipice ale stimulantelor $beta_2$-adrenergice, şi anume tahicardie, tremor, palpitaţii, cefalee, greaţă, vărsături, somnolenţă, aritmii ventriculare, acidoză metabolică, hipokaliemie şi hiperglicemie sau ar putea să inducă efecte anticolinergice, şi anume presiune intraoculară crescută (care determină durere, tulburări de vedere sau înroşire a ochilor), constipaţie sau dificultăţi de urinare. Se recomandă tratament simptomatic şi de susţinere a funcţiilor vitale. În cazurile grave, pacienţii trebuie spitalizaţi. Poate fi avută în vedere utilizarea beta-blocantelor cardioselective pentru tratamentul efectelor $beta_2$- adrenergice, dar numai sub supravegherea unui medic şi cu maximă precauţie, deoarece utilizarea blocantelor beta-adrenergice poate determina bronhospasm.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii, adrenergice în combinaţie cu anticolinergice , inclusiv combinații triple cu corticosteroizi; indacaterol și bromură de glicopironiu. Codul ATC: R03AL04

Mecanism de acţiune

Indacaterol/glicopironiu
În cazul în care indacaterolul şi glicopironiul sunt administrate în combinaţie, în Indacaterol/Glicopironiu Genetic, acestea asigură o eficacitate suplimentară datorită modurilor lor diferite de acţiune care ţintesc diverşi receptori şi căi de inducere a relaxării musculaturii netede. Datorită densităţii diferite a $beta_2$-adrenoceptorilor şi M3-receptorilor în căile respiratorii centrale, comparativ cu cele periferice, $beta_2$-agoniştii ar trebui să fie mai eficace în relaxarea căilor respiratorii periferice, în timp ce o substanţă cu acţiune anticolinergică poate fi mai eficace la nivelul căilor respiratorii centrale. Astfel, pentru dilatarea căilor respiratorii atât a celor periferice, cât şi a celor centrale de la nivelul plămânilor, poate fi benefică o combinaţie între un agonist $beta_2$-adrenergic şi un antagonist muscarinic.

Indacaterol
Indacaterolul este un agonist $beta_2$-adrenergic cu acţiune de lungă durată, cu administrare o dată pe zi. Efectele farmacologice ale agoniştilor receptorilor beta2-adrenergici, inclusiv indacaterol, pot fi atribuite, cel puţin parţial, stimulării adenilciclazei intracelulare, enzima care catalizează conversia adenozintrifosfatului (ATP) în 3', 5'-adenozinmonofosfat ciclic (AMP ciclic). Creşterea concentraţiei AMP-ului ciclic duce la relaxarea muşchiului neted bronşic. Studiile *in vitro* au arătat că indacaterolul are o activitate agonistă mult mai mare pentru receptorii $beta_2$, comparativ cu receptorii $beta_1$ şi receptorii $beta_3$.

Atunci când este administrat inhalator, indacaterolul acţionează local la nivelul plămânului, ca bronhodilatator. Indacaterolul este un agonist parţial al receptorului uman $beta_2$-adrenergic, cu potenţă nanomolară.

Deşi receptorii $beta_2$-adrenergici sunt receptori adrenergici predominanţi la nivelul muşchiului neted bronşic, iar receptorii $beta_1$-adrenergici sunt receptori predominanţi la nivelul inimii, există şi receptori $beta_2$-adrenergici la nivelul inimii, reprezentând 10-50% din totalul receptorilor adrenergici. Prezenţa lor la nivelul cordului creşte posibilitatea efectelor cardiace, chiar şi a celor determinate de agoniştii $beta_2$-adrenergici cu selectivitate înaltă.

Glicopironiu
Glicopironiul este un antagonist al receptorilor muscarinici (anticolinergic) cu acţiune de lungă durată, administrat inhalator o dată pe zi, indicat în tratamentul bronhodilatator de întreţinere al BPOC. Nervii parasimpatici sunt calea nervoasă majoră care determină bronhoconstricţie la nivelul tractului respirator, iar tonusul colinergic este parametrul cheie reversibil al obstrucţiei respiratorii în BPOC. Glicopironiul acţionează prin blocarea acţiunii bronhoconstrictoare a acetilcolinei asupra celulelor musculare netede respiratorii, dilatând astfel căile respiratorii.

Bromura de glicopironiu este un antagonist al receptorilor muscarinici, cu afinitate mare. S-a demonstrat prin studiile cu radioliganzi o selectivitate pentru receptorii umani M3 de patru ori mai

mare, comparativ cu cea pentru receptorii umani M2.

Efecte farmacodinamice

Combinaţia de indacaterol şi glicopironiu a evidenţiat o acţiune rapidă, în interval de 5 minute după administrarea dozei. Efectul rămâne constant pe întregul interval dintre administrarea dozelor, de 24 ore.

Efectul bronhodilatator mediu derivat din seria de măsurători VEMS într-un interval de 24 ore a fost de 320 ml, după un tratament de 26 săptămâni. Efectul a fost semnificativ mai mare la administrarea indacaterol/glicopironiu, comparativ cu administrarea în monoterapie de indacaterol, glicopironiu sau tiotropium (diferenţă de 110 ml, pentru fiecare comparaţie).

Nu a existat nicio dovadă a apariţiei tahifilaxiei ca urmare a efectului indacaterol/glicopironiu în timp, comparativ cu placebo sau substanţele active administrate în monoterapie.

Efecte asupra frecvenţei cardiace
Efectele asupra frecvenţei cardiace la voluntari sănătoşi au fost investigate după administrarea unei doze unice, echivalentă cu de patru ori doza terapeutică recomandată de indacaterol/glicopironiu; doza unică a fost administrată în patru prize, fiecare la interval de o oră şi efectele au fost comparate cu efectele placebo, indacaterolului, glicopironiului şi salmeterolului.

Cea mai mare creştere a frecvenţei cardiace în timp, comparativ cu placebo, a fost de +5,69 bătăi pe minut (IÎ 90%, [2,71, 8,66]), cea mai mare scădere a fost de -2,51 bătăi pe minut (IÎ 90%, [-5,48, 0,47]). Per total, efectul asupra frecvenţei cardiace în timp nu a evidenţiat un efect farmacodinamic constant al indacaterol/glicopironiu.

A fost investigată frecvenţa cardiacă la pacienţii cu BPOC, în cazul în care s-au utilizat doze mai mari decât cele recomandate. Nu au existat efecte relevante ale indacaterol/glicopironiu asupra frecvenţei cardiace medii într-un interval de 24 ore şi frecvenţa cardiacă a fost evaluată la 30 minute, 4 ore şi 24 ore.

Intervalul QT
Un studiu aprofundat al QT (TQT) efectuat la voluntari sănătoşi, cu doze mari de indacaterol administrat inhalator (până la de două ori doza terapeutică maximă recomandată) nu a demonstrat un efect relevant din punct de vedere clinic asupra intervalului QT. În mod similar, pentru glicopironiu, nu s-a observat nicio prelungire a intervalului QT în cadrul unui studiu TQT, după administrarea inhalatorie a unei doze echivalente cu de 8 ori doza terapeutică recomandată.

Efectele indacaterol/glicopironiu asupra intervalului QTc au fost investigate la voluntari sănătoşi, după administrarea inhalatorie de indacaterol/glicopironiu în doză de până la 4 ori mai mare decât doza terapeutică recomandată, utilizată în patru prize, fiecare la interval de o oră. Cea mai mare diferenţă în ce priveşte timpul, comparativ cu placebo, a fost de 4,62 ms (IÎ 90%, 0,40, 8,85 ms), cea mai mare scădere în ce priveşte timpul a fost de -2,71 ms (IÎ 90% -6,97, 1,54 ms), indicând faptul că indacaterol/glicopironiu nu a avut un impact relevant asupra intervalului QT, aşa cum se anticipa după proprietăţile substanţelor active din compoziţia sa.

La pacienţii cu BPOC, administrarea de indacaterol/glicopironiu în doze mai mari decât cele recomandate, cuprinse între 116 micrograme/86 micrograme şi 464 micrograme/86 micrograme, a

evidenţiat un procent mai mare de pacienţi cu creşteri ale QTcF, comparativ cu valoarea iniţială, între 30 ms şi 60 ms (variind între 16, valoarea iniţială şi 21,6% comparativ cu 1,9% pentru placebo), cu toate acestea, nu au existat creşteri ale QTcF >60 ms, comparativ cu valoarea iniţială. Administrarea celei mai mari doze de indacaterol/glicopironiu de 464 micrograme/86 micrograme a evidenţiat, de asemenea, un procent mai mare al valorilor QTcF absolute >450 ms (12,2%, comparativ cu 5,7% pentru placebo).

Concentraţie plasmatică de potasiu şi glicemie
La voluntarii sănătoşi, după administrarea unei doze echivalente cu de 4 ori doza terapeutică recomandată de indacaterol/glicopironiu, efectul asupra potasemiei a fost foarte mic (diferenţă maximă -0,14 mmol/l, comparativ cu placebo). Efectul maxim asupra glicemiei a fost de 0,67 mmol/l.

Siguranţă şi eficacitate clinică
Programul de dezvoltare clinic, de fază III, privind indacaterol/glicopironiu a inclus șase studii în care au fost înscrişi peste 8000 pacienţi: 1) un studiu placebo şi activ controlat, cu durata de 26 săptămâni (indacaterol administrat o dată pe zi, glicopironiu administrat o dată pe zi, tiotropium administrat o dată pe zi, deschis); 2) un studiu activ controlat (fluticazonă/salmeterol, administrate de două ori pe zi), cu durata de 26 săptămâni; 3) un studiu activ controlat (glicopironiu administrat o dată pe zi, tiotropium administrat o dată pe zi, deschis), cu durata de 64 săptămâni; 4) un studiu placebo controlat, cu durata de 52 săptămâni; 5) un studiu placebo şi activ controlat, cu durata de 3 săptămâni (tiotropium administrat o dată pe zi) privind toleranţa la efort; și 6) un studiu activ controlat, cu durata de 52 săptămâni (fluticazonă/salmeterol, administrate de două ori pe zi).

În patru dintre aceste studii, au fost înscrişi pacienţii cu diagnostic clinic de BPOC moderată până la severă. În cadrul studiului cu durata de 64 săptămâni, au fost înscrişi pacienţii cu diagnostic clinic de BPOC severă până la foarte severă, cu antecedente de ≥1 exacerbare BPOC moderată sau severă în anul anterior. În studiul activ controlat, cu durata de 52 săptămâni, au fost înrolați pacienți care au avut BPOC moderată până la foarte severă, cu antecedente de ≥1 exacerbare BPOC moderată sau severă în anul anterior.

Efecte asupra funcţiei pulmonare
indacaterol/glicopironiu a evidenţiat îmbunătăţiri semnificative din punct de vedere clinic ale funcţiei pulmonare (măsurate prin volumul de aer expulzat din plămâni în prima secundă, VEMS) într-un număr de studii clinice. În studiile de fază III, efectele bronhodilatoare au fost observate în interval de 5 minute de la administrarea primei doze şi s-au menţinut în intervalul dintre administrarea dozelor de 24 ore, începând cu prima doză administrată. Nu a existat nicio atenuare a efectului bronhodilatator în timp.

Intensitatea efectului a fost dependentă de gradul de reversibilitate a limitării fluxului de aer la momentul iniţial (testată prin administrarea unui bronhodilatator antagonist muscarinic, cu acţiune de scurtă durată şi a unui bronhodilator $beta_2$-agonist, cu acţiune de scurtă durată): pacienţii cu cel mai mic grad de reversibilitate la valoarea iniţială (<5%) au prezentat, în general, un răspuns bronhodilator mai slab decât pacienţii cu grad mai mare de reversibilitate la valoarea iniţială (≥5%). La 26 săptămâni (momentul evaluării criteriului final principal), indacaterol/glicopironiu a determinat creşterea valorilor iniţiale VEMS cu 80 ml la pacienţii cu un grad mai mic de reversibilitate (<5%) (indacaterol/glicopironiu n=82; placebo n=42) (p=0,053) şi cu 220 ml la pacienţii cu un grad mai mare de reversibilitate la momentul iniţial (≥5%) (indacaterol/glicopironiu n=392, placebo n=190), comparativ cu placebo (p<0,001).

Valorile iniţiale şi maxime VEMS:
După administrarea dozei de indacaterol/glicopironiu, VEMS a crescut cu 200 ml, comparativ cu placebo, la momentul evaluării criteriului final principal, adică la 26 săptămâni (p<0,001) şi a evidenţiat creşteri semnificative din punct de vedere statistic, comparativ cu braţul de tratament în care s-a administrat fiecare substanţă activă în monoterapie (indacaterol şi glicopironiu), precum și cu braţul de tratament în care s-a administrat tiotropium, conform tabelului de mai jos.

VEMS după administrarea dozei (media celor mai mici pătrate) în ziua 1 şi săptămâna 26 (momentul evaluării criteriului final principal)

Diferenţa asociată tratamentului administrat	**Ziua 1**	**Săptămâna 26**
Indacaterol/glicopironiu – placebo	190 ml (p<0,001)	200 ml (p<0,001)
Indacaterol/glicopironiu – indacaterol	80 ml (p<0,001)	70 ml (p<0,001)
Indacaterol/glicopironiu – glycopyrronium	80 ml (p<0,001)	90 ml (p<0,001)
Indacaterol/glicopironiu – tiotropium	80 ml (p<0,001)	80 ml (p<0,001)

VEMS mediu anterior administrării dozei (media valorilor înregistrate la -45 şi -15 minute înainte de utilizarea dozei de dimineaţă din medicamentul administrat în cadrul studiului) a fost semnificativ din punct de vedere statistic în favoarea indacaterol/glicopironiu în săptămâna 26, comparativ cu administrarea de fluticazonă/salmeterol (diferenţa mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 100 ml, p<0,001), în săptămâna 52 comparativ cu placebo (diferenţa mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 189 ml, p<0,001) şi la toate momentele de evaluare de până în săptămâna 64 comparativ cu glicopironiu (diferenţa mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 70-80 ml, p<0,001) şi tiotropium (diferenţa mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 60-80 ml, p<0,001).

În studiul activ controlat, cu durata de 52 săptămâni, VEMS mediu anterior administrării dozei a fost statistic semnificativ în favoarea indacaterol/glicopironiu, la toate vizitele, până în săptămâna 52, comparativ cu fluticazonă/salmeterol (diferenţa mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 62-86 ml, p<0,001). În săptămâna 26, indacaterol/glicopironiu a determinat o îmbunătăţire semnificativă din punct de vedere statistic a VEMS maxim, comparativ cu placebo, în primele 4 ore de la administrarea dozei (diferenţa mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 330 ml) (p<0,001).

ASC VEMS:
După administrarea dozei, indacaterol/glicopironiu a determinat creşterea ASC_{0-12} VEMS (criteriu final principal) cu 140 ml, valoare evaluată în săptămâna 26 (p<0,001), comparativ cu administrarea de fluticazonă/salmeterol.

Rezultate pentru simptomatologie
Dispnee:
indacaterol/glicopironiu a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a dispneei, evaluate conform Indicelui Temporar al Dispneei (ITD); acesta a demonstrat o îmbunătăţire semnificativă din punct de vedere statistic a scorului focal ITD în săptămâna 26, comparativ cu placebo (diferenţa mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 1,09, p<0,001), tiotropium

(0,51, p=0,007) şi fluticazonă/salmeterol (diferenţa mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 0,76, p=0,003). Îmbunătăţirile comparativ cu indacaterol şi glicopironiu au fost de 0,26, respectiv 0,21.

Un procent mai mare, semnificativ din punct de vedere statistic, de pacienţi cărora li s-a administrat indacaterol/glicopironiu a prezentat o îmbunătăţire de 1 punct sau mai mare a scorului focal ITD în săptămâna 26, comparativ cu placebo (68,1%, respectiv 57,5%, p=0,004). Un procent mai mare de pacienţi a demonstrat un răspuns semnificativ din punct de vedere clinic în săptămâna 26, după utilizarea de indacaterol/glicopironiu, comparativ cu administrarea de tiotropium (68,1% indacaterol/glicopironiu, comparativ cu 59,2% tiotropium, p=0,016) şi cu administrarea de fluticazonă/salmeterol (65,1% indacaterol/glicopironiu, comparativ cu 55,5% fluticazonă/salmeterol, p=0,088).

Calitatea vieţii din punctul de vedere al sănătăţii:
indacaterol/glicopironiu a evidenţiat, de asemenea, un efect semnificativ din punct de vedere statistic asupra calităţii vieţii, din punctul de vedere al sănătăţii, măsurat cu ajutorul St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), aşa cum este evidenţiat printr-o scădere a scorului total SGRQ în săptămâna 26, comparativ cu placebo (diferenţa mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului -3,01, p=0,002) şi tiotropium (diferenţa mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului -2,13, p=0,009), iar reducerile comparativ cu indacaterol şi glicopironiu au fost de -1,09, respectiv -1,18. În săptămâna 64, reducerea comparativ cu tiotropium a fost semnificativă din punct de vedere statistic (diferenţa mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului -2,69, p<0,001). În săptămâna 52, scăderea comparativ cu fluticazonă/salmeterol a fost semnificativă din punct de vedere statistic (diferenţa mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului -1,3, p=0,003).

Un procent mai mare de pacienţi cărora li s-a administrat indacaterol/glicopironiu a răspuns cu o îmbunătăţire semnificativă din punct de vedere clinic a scorului SGRQ (definită ca o scădere a minimum 4 unităţi faţă de valoarea iniţială) în săptămâna 26, comparativ cu placebo (63,7%, respectiv 56,6%, p=0,088) şi tiotropium (63,7% indacaterol/glicopironiu, comparativ cu 56,4% tiotropium, p=0,047), în săptămâna 64, comparativ cu glicopironiu şi tiotropium (57,3% indacaterol/glicopironiu, comparativ cu 51,8% glicopironiu, p=0,055; comparativ cu 50,8% tiotropium, respectiv p=0,051) și în săptămâna 52 comparativ cu fluticazonă/salmeterol (49,2% indacaterol/glicopironiu comparativ cu 43,7% fluticazonă/salmeterol, risc relativ: 1,30, p<0,001).

Activităţi zilnice
indacaterol/glicopironiu a demonstrat o îmbunătăţire superioară din punct de vedere statistic, comparativ cu tiotropium, exprimată ca procent de „zile cu capacitate de a efectua activităţi zilnice, uzuale" într-un interval de 26 săptămâni (diferenţa mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 8,45%, p<0,001). În săptămâna 64, indacaterol/glicopironiu a arătat o îmbunătăţire numerică superioară glicopironiului (diferenţa mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 1,95%; p=0,175) şi o îmbunătăţire statistică superioară tiotropiumului (diferenţa mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 4,96%; p=0,001).

Exacerbări ale BPOC
În cadrul unui studiu cu durata de 64 săptămâni, care a comparat indacaterol/glicopironiu (n=729), glicopironiu (n=739) şi tiotropiu (n=737), indacaterol/glicopironiu a determinat reducerea ratei anualizate a exacerbărilor BPOC moderate sau severe cu 12% comparativ cu glicopironiu (p=0,038) şi cu 10% comparativ cu tiotropium (p=0,096). Numărul de exacerbări ale BPOC moderate sau severe/pacient- ani a fost de 0,94 pentru indacaterol/glicopironiu (812 evenimente), de 1,07 pentru

glicopironiu (900 evenimente) şi de 1,06 pentru tiotropium (898 evenimente). De asemenea, indacaterol/glicopironiu a redus semnificativ din punct de vedere statistic rata anualizată a tuturor exacerbărilor BPOC (uşoară, moderată sau severă) cu 15% comparativ cu glicopironiu (p=0,001) şi cu 14% comparativ cu tiotropium (p=0,002). Numărul tuturor exacerbărilor BPOC/pacienţi-ani a fost de 3,34 pentru indacaterol/glicopironiu (2893 evenimente), de 3,92 pentru glicopironiu (3294 evenimente) şi de 3,89 pentru tiotropium (3301 evenimente).

În studiul cu durata de 52 săptămâni, care a comparat indacaterol/glicopironiu (n=1675) și fluticazonă/salmeterol (n=1679), tratamentul cu indacaterol/glicopironiu a atins criteriul principal de evaluare al studiului de non-inferioritate - rata tuturor exacerbărilor BPOC (ușoare, moderate sau severe), comparativ cu fluticazonă/salmeterol. Numărul tuturor exacerbărilor BPOC/pacient-ani a fost de 3,59 pentru indacaterol/glicopironiu (4531 evenimente) și de 4,03 pentru fluticazonă/salmeterol (4969 evenimente). indacaterol/glicopironiu a prezentat, în continuare, superioritate în scăderea ratei anualizate a tuturor exacerbărilor cu 11% comparativ cu fluticazonă/salmeterol (p=0,003).

Comparativ cu fluticazonă/salmeterol, indacaterol/glicopironiu a scăzut rata anuală a exacerbărilor atât moderate, cât și severe, cu 17% (p<0,001), și a exacerbărilor severe (care au necesitat spitalizare) cu 13% (nesemnificativ din punct de vedere statistic, p=0,231). Numărul de exacerbări BPOC moderate sau severe/pacient-ani a fost de 0,98 pentru indacaterol/glicopironiu (1265 evenimente) și de 1,19 pentru fluticazonă/salmeterol (1452 evenimente). indacaterol/glicopironiu a prelungit timpul până la prima exacerbare moderată sau severă, cu o scădere de 22% a riscului apariției unei exacerbări (p<0,001) și a prelungit timpul până la prima exacerbare severă, cu o scădere de 19% a riscului apariției unei exacerbări (p=0,046).

Incidența pneumoniei a fost de 3,2% în brațul de tratament în care s-a administrat indacaterol/glicopironiu, comparativ cu 4,8% în brațul de tratament în care s-a administrat fluticazonă/salmeterol (p=0,017). Timpul până la prima pneumonie a fost prelungit la administrarea indacaterol/glicopironiu comparativ cu fluticazonă/salmeterol (p=0,013).

În cadrul unui alt studiu care a comparat indacaterol/glicopironiu (n=258) şi fluticazonă/salmeterol (n=264), timp de 26 săptămâni, numărul de exacerbări BPOC moderate sau severe/pacienţi-ani a fost de 0,15, comparativ cu 0,18 (18 evenimente comparativ cu 22 evenimente), respectiv (p=0,512) şi numărul tuturor exacerbărilor BPOC/pacienţi-ani (uşoară, moderată sau severă) a fost de 0,72, comparativ cu 0,94 (86 evenimente comparativ cu 113 evenimente), respectiv (p=0,098).

Utilizarea medicaţiei de urgenţă
În decursul a 26 săptămâni, indacaterol/glicopironiu a determinat reducerea semnificativă din punct de vedere statistic a utilizării medicaţiei de urgenţă (salbutamol) cu 0,96 pufuri pe zi (p<0,001) - comparativ cu placebo, cu 0,54 pufuri pe zi (p<0,001) - comparativ cu tiotropium şi cu 0,39 pufuri pe zi (p=0,019) - comparativ cu fluticazonă/salmeterol. În decursul a 64 săptămâni, această reducere a fost de 0,76 pufuri pe zi (p<0,001) - comparativ cu tiotropium. Pe durata a 52 săptămâni, indacaterol/glicopironiu a scăzut utilizarea medicației de urgență cu 0,25 pufuri pe zi, comparativ cu fluticazonă/salmeterol (p<0,001).

Toleranţa la efortul fizic
indacaterol/glicopironiu, administrat dimineaţa, a redus hiperinflaţia dinamică şi a îmbunătăţit perioada de timp în care efortul fizic a putut fi susţinut, începând cu prima doză. În prima zi de tratament, capacitatea de inspirare în timpul efortului fizic a fost îmbunătăţită semnificativ (diferenţa

mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 250 ml, p<0,001) comparativ cu placebo. După trei săptămâni de tratament, îmbunătăţirea capacităţii de inspirare la administrarea indacaterol/glicopironiu a fost mai mare (diferenţa mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 320 ml, p<0,001), iar perioada de susţinere a efortului fizic a crescut (diferenţa mediei celor mai mici pătrate asociată tratamentului 59,5 secunde, p=0,006) comparativ cu placebo.

Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține indacaterol/glicopironiu la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie

Indacaterol/glicopironiu
După inhalarea indacaterol/glicopironiu, timpul median până la atingerea concentraţiilor plasmatice maxime ale indacaterolului şi glicopironiului a fost de aproximativ 15 minute, respectiv 5 minute.

Pe baza datelor *in vitro*, se anticipează ca doza de indacaterol eliberată la nivelul plămânului să fie similară pentru indacaterol/glicopironiu şi indacaterol în monoterapie. Expunerea la starea de echilibru la indacaterol după inhalarea indacaterol/glicopironiu a fost fie similară, fie uşor mai mică decât expunerea sistemică după inhalarea indacaterolului administrat în monoterapie.

După inhalarea indacaterol/glicopironiu, biodisponibilitatea absolută a indacaterolului din compoziţia indacaterol/glicopironiu a fost estimată în intervalul 61-85% din doza eliberată, iar cea a glicopironiul a reprezentat aproximativ 47% din doza eliberată.

La starea de echilibru, expunerea la glicopironiu după inhalarea indacaterol/glicopironiu a fost similară expunerii sistemice după inhalarea glicopironiului administrat în monoterapie.

Indacaterol
Concentraţiile plasmatice la starea de echilibru de indacaterol au fost atinse în 12 până la 15 de zile după administrarea o dată pe zi. Rata medie de acumulare a indacaterolului, şi anume ASC, la un interval de administrare a dozelor de 24 ore, în ziua 14 sau ziua 15 comparativ cu ziua 1, s-a situat între 2,9 până la 3,8 pentru dozele cuprinse între 60 micrograme şi 480 micrograme, administrate inhalator o dată pe zi (doza eliberată).

Glicopironiu
La pacienţii cu BPOC, starea de echilibru farmacocinetic a glicopironiului a fost atinsă la o saptămână de la începerea tratamentului. Concentraţia plasmatică maximă la starea de echilibru şi, prin urmare, concentraţia plasmatică a glicopironiului în cazul administrării o dată pe zi a dozei recomandate au fost de 166 picograme/ml, respectiv 8 picograme/ml. Expunerea la glicopironiu la starea de echilibru (ASC pentru intervalul de administrare a dozelor de 24 ore) a fost de 1,4 până la 1,7 mai mare faţă de cea obţinută după administrarea primei doze.

Distribuţie

Indacaterol
După administrarea în perfuzie intravenoasă, volumul de distribuţie al indacaterolului, în timpul fazei de eliminare terminală, a fost de 2557 litri, indicând o distribuţie extensivă. *In vitro*, legarea de proteinele umane serice şi plasmatice a fost de aproximativ 95%.

Glicopironiu
După administrarea intravenoasă, volumul de distribuţie al glicopironiului la starea de echilibru a fost de 83 litri, iar volumul de distribuţie în faza terminală a fost de 376 litri. Volumul aparent de distribuţie în faza terminală după administrarea inhalatorie a fost de aproximativ 20 de ori mai mare, fapt ce reflectă eliminarea mult mai lentă după inhalare. Legarea glicopironiului de proteinele plasmatice umane *in vitro* a fost de 38% până la 41%, la concentraţii plasmatice cuprinse între 1 şi 10 nanograme/ml.

Metabolizare

Indacaterol
La om, după administrarea orală de indicaterol marcat radioactiv într-un studiu ADME (absorbţie, distribuţie, metabolizare, eliminare), indacaterolul nemodificat a fost principala componentă prezentă în plasmă, reprezentând aproximativ o treime din valoarea totală a ASC a medicamentului, într-un interval de 24 de ore. Principalul metabolit plasmatic a fost un derivat hidroxilat. Alţi metaboliţi principali au fost derivaţii O-glucuronoconjugaţi fenolici ai indacaterolului şi indacaterol hidroxilat. Alţi metaboliţi identificaţi au fost un diastereomer al derivatului hidroxilat, un N-glucuronoconjugat al indacaterolului şi derivaţi C- şi N-dealchilaţi.

In vitro, izoforma UGT1A1 are o contribuţie majoră la clearance-ul metabolic al indacaterolului. Cu toate acestea, conform unui studiu clinic efectuat la populaţii cu diverse genotipuri UGT1A1, expunerea sistemică la indacaterol nu este influenţată în mod semnificativ de genotipul UGT1A1.

Au fost găsiţi metaboliţii oxidativi ca urmare a metabolizării prin intermediul izoenzimelor CYP1A1, CYP2D6 şi CYP3A4 recombinante. Se conchide că CYP3A4 este izoenzima responsabilă predominant de hidroxilarea indacaterolului. De asemenea, investigaţiile *in vitro* au indicat că indacaterolul este un substrat cu afinitate mică pentru pompa de eflux a gp-P.

Glicopironiu
Studii cu privire la metabolizare efectuate *in vitro* au arătat căi metabolice pentru bromura de glicopironiu, comparabile între animale şi oameni. S-au observat hidroxilarea, din care rezultă o varietate de metaboliţi monohidroxilaţi şi dihidroxilaţi şi hidroliza directă care duce la formarea derivaţilor acidului carboxilic (M9). *In vivo*, M9 se formează din fracţiunea ingerată a bromurii de glicopironium administrată inhalatoriu. După administrarea inhalatorie repetată, în urina umană s-au regăsit glucuronoconjugaţii şi/sau sulfoconjugaţii glicopironiumului, în proporţie de aproximativ 3% din doză administrată.

Numeroase izoenzime CYP contribuie la metabolizarea oxidativă a glicopironiului. Inhibarea sau inducerea metabolizării glicopironiului este puţin probabil să ducă la o modificare relevantă a expunerii sistemice la substanţa activă.

Studiile de inhibare efectuate *in vitro* au demonstrat că bromura de glicopironiu nu are o capacitate relevantă de inhibare a CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4/5, a transportorilor de eflux MDR1, MRP2 sau MXR şi a transportorilor de absorbţie OCT1 sau OCT2. Studiile de inducţie enzimatică efectuate *in vitro* nu au arătat o inducţie relevantă din punct de vedere clinic a bromurii de glicopironium pentru izoenzimele citocromului P450 testate, sau pentru UGT1A1 şi transportorii MDR1 şi MRP2.

Eliminare

Indacaterol
În studiile clinice, cantitatea de indacaterol excretată nemodificată prin urină a fost, în general, mai mică de 2,5% din doza eliberată. Clearance-ul renal al indacaterolului a fost, în medie, între 0,46 şi 1,20 litri/oră. Comparativ cu clearance-ul plasmatic al indacaterolului de 23,3 litri/oră, este evident că clearance-ul renal are un rol minor (aproximativ 2 până la 5% din clearance-ul sistemic) în eliminarea indacaterolului disponibil sistemic.

La om, într-un studiu ADME, indacaterolul administrat oral a fost excretat prin materiile fecale, în primul rând ca substanţă nemodificată (54% din doză) şi, într-o măsură mai mică, sub formă de metaboliţi hidroxilaţi ai indacaterolului (23% din doză).

Concentraţiile plasmatice ale indacaterolului au scăzut multifazic, cu un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare mediu variind între 45,5 până la 126 ore. Timpul efectiv de înjumătăţire plasmatică, calculat din acumularea indacaterolului după administrarea de doze repetate, a variat între 40 şi 52 ore, ceea ce este conform cu timpul observat de aproximativ 12-15 zile până la atingerea stării de echilibru.

Glicopironiu
După administrarea intravenoasă de bromură de glicopironiu marcată cu [^{3}H], excreţia urinară medie a markerului radioactiv la 48 ore a reprezentat 85% din doză. Un rest de 5% a fost identificat în bilă.

Eliminarea renală a medicamentului nemetabolizat reprezintă între 60 şi 70% din totalul clearance-ului glicopironiului disponibil sistemic, în timp ce clearance-ul non-renal este cuprins între 30 şi 40%. Clearance-ul biliar contribuie la clearance-ul non-renal, dar cea mai mare parte a clearance-ului non- renal este datorat metabolizării.

Clearance-ul renal mediu al glicopironiului după administrarea inhalatorie a fost cuprins între 17,4 şi 24,4 litri/oră. Secreţia tubulară activă contribuie la eliminarea renală a glicopironiului. Un procent de până la 23% din doza eliberată a fost regăsit în urină, sub formă de medicament nemetabolizat.

Concentraţiile plasmatice de glicopironiu au scăzut într-un mod multifazic. Timpul mediu de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a fost mai lung după administrarea inhalatorie (33 până la 57 ore), comparativ cu administrarea intravenoasă (6,2 ore) şi administrarea orală (2,8 ore). Modelul de eliminare sugerează absorbţie pulmonară de durată şi/sau transfer de glicopironiu în circulaţia sistemică la şi după 24 ore de la inhalare.

Liniaritate/Non-liniaritate

Indacaterol
Expunerea sistemică la indacaterol a crescut proporţional cu doza (eliberată) (120 micrograme până la 480 micrograme).

Glicopironiu
La pacienţii cu BPOC, atât expunerea sistemică, cât şi excreţia urinară totală a glicopironiului la starea de echilibru farmacocinetic au crescut proporţional cu doza, la administrarea de doze din intervalul de doze terapeutice cuprinse între 44 şi 176 micrograme.

Grupe speciale de pacienţi

Indacaterol/glicopironiu
După administrarea inhalatorie de indacaterol/glicopironiu, a analiză farmacocinetică populaţională a datelor privind pacienţii cu BPOC nu a indicat niciun efect semnificativ al vârstei, sexului şi greutăţii corporale din care s-a scăzut greutatea ţesutului adipos asupra expunerii sistemice la indacaterol şi glicopironiu. Greutatea corporală din care s-a scăzut greutatea ţesutului adipos (care este calculată pe baza greutăţii corporale şi înălţimii) a fost idetificată ca şi covariantă. S-a observat o corelaţie negativă între expunerea sistemică şi greutatea corporală din care s-a scăzut greutatea ţesutului adipos (sau greutatea corporală); cu toate acestea, nu se recomandă ajustarea dozei din cauza măsurii modificării sau a preciziei predictive a greutăţii corporale din care s-a scăzut greutatea ţesutului adipos.

După administrarea inhalatorie de indacaterol/glicopironiu, fumatul şi valoarea VEMS la momentul iniţial nu au avut niciun efect aparent asupra expunerii sistemice la indacaterol şi glicopironiu.

Indacaterol
O analiză farmacocinetică populaţională a arătat că nu există niciun efect relevant clinic legat de vârstă (adulţi cu vârsta până la 88 de ani), sex, greutate (32-168 kg) sau rasă asupra farmacocineticii indacaterolului. Aceasta nu a sugerat nicio diferenţă între subgrupele etnice ale acestei populaţii.

Glicopironiu
O analiză farmacocinetică populaţională a datelor provenite de la pacienţii cu BPOC a identificat greutatea şi vârsta ca factori care contribuie la variabilitatea inter-pacienţi a expunerii sistemice. La doza recomandată, glicopironiul poate fi administrat în siguranţă la toate categoriile de vârstă şi greutate.

Sexul, fumatul şi valoarea VEMS la momentul iniţial nu au efecte evidente asupra expunerii sistemice.

Pacienţi cu insuficienţă hepatică
Indacaterol/glicopironiu:
Pe baza caracteristicilor clinice farmacocinetice ale substanţelor active administrate în monoterapie, indacaterol/glicopironiu poate fi utilizat la doza recomandată la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară şi moderată. Nu există date disponibile la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

Indacaterol:
Pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată nu au prezentat modificări relevante ale

C_{max} sau ASC ale indacaterolului şi nici legarea de proteinele plasmatice nu a diferit între pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată şi subiecţii sănătoşi. Nu au fost efectuate studii la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă.

Glicopironiu:
Nu au fost efectuate studii clinice la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Glicopironiul este eliminat din circulaţia sistemică, în principal, prin excreţie renală. Tulburările metabolizării hepatice a glicopironiului nu se consideră că ar avea ca rezultat o creştere relevantă din punct de vedere clinic a expunerii sistemice.

Pacienţi cu insuficienţă renală
Indacaterol/glicopironiu:
Pe baza caracteristicilor clinice farmacocinetice ale substanţelor active administrate în monoterapie, indacaterol/glicopironiu poate fi utilizat la doza recomandată la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. La pacienţii cu insuficienţă renală severă sau cu boală renală terminală care necesită dializă, indacaterol/glicopironiu trebie utilizat numai dacă beneficiul anticipat depăşeşte riscul potenţial.

Indacaterol:
Datorită contribuţiei foarte mici a eliminării urinare din volumul total excretat de organism, nu a fost efectuat un studiu la pacienţi cu insuficienţă renală.

Glicopironiu:
Insuficienţa renală are impact asupra expunerii sistemice la bromură de glicopironiu. O creştere medie moderată a expunerii sistemice totale (ASC_{final}) de până la 1,4 ori a fost înregistrată la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată, iar la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi boli renale în stadiul terminal creşterea ASC_{final} a fost de până la 2,2 ori. La pacienţii cu BPOC şi insuficienţă renală uşoară până la moderată (rată de filtrare glomerulară estimată RFG ≥30 ml/min şi 1,73 m^2) bromura de glicopironiu poate fi administrată la dozele recomandate.

Rasă şi etnie

Indacaterol/glicopironiu:
Nu au existat diferenţe majore ale expunerii totale sistemice (ASC) pentru ambele substanţe active, între pacienţi japonezi şi caucazieni. Sunt disponibile date farmacocinetice insuficiente în ce priveşte ale etnii sau rase.

Indacaterol:
Nu a fost identificată nicio diferenţă între subgrupuri etnice. La populaţia aparţinând rasei negre, experienţa disponibilă privind tratamentul este limitată.

Glicopironiu:
Nu există diferenţe majore în ceea ce priveşte valoarea expunerii sistemice totale (ASC) între subiecţii japonezi şi cei caucazieni. Nu există date farmacocinetice suficiente pentru alte etnii sau rase.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Indacaterol/glicopironiu
Studiile preclinice au inclus evaluări farmacologice de siguranţă *in vitro* şi *in vivo*, studii privind toxicitatea după doze repetate administrate pe cale inhalatorie la şobolan şi câine şi un studiu privind dezvoltarea embriofetală efectuat la şobolan.

A fost evidenţiată creşterea frecvenţei cardiace la cîine, la administrarea tuturor dozelor de indacaterol/glicopironiu şi a fiecărei substanţe active utilizate în monoterapie. Efectele asupra frecvenţei cardiace în cazul utilizării indacaterol/glicopironiu au fost crescute ca intensitate şi durată, comparativ cu modificările observate pentru fiecare substanţă activă administrată în monoterapie, înregistrându-se un răspuns suplimentar. De asemenea, a fost evidentă scurtarea intervalelor electrocardiografice şi scăderea tensiunii arteriale sistolice şi diastolice. La câine, indacaterolul administrat în monoterapie sub formă de combinație indacaterol/glicopironiu a determinat leziuni miocardice cu o incidenţă şi severitate similare.

Pentru leziunile miocardice, expunerile sistemice (ASC) la valori de doze la care nu se observă reacţii adverse (NOAEL) au fost de 64 şi 59 ori mai mari decât cele obţinute la om, pentru fiecare substanţă activă în parte.

Pentru indacaterol/glicopironiu nu au fost observate efecte embrionare sau fetale, la orice valoare de doză administrată în timpul unui studiu de dezvoltare embriofetală efectuat la şobolan. Expunerile sistemice (ASC) la valori de doze la care nu se observă reacţii adverse (NOAEL) au fost de 79- şi 126 ori mai mari decât cele obţinute la om, pentru indacaterol respectiv, glicopironiu.

Indacaterol

La câini, efectele asupra sistemului cardiovascular atribuite proprietăţilor $beta_2$-agoniste ale indacaterolului au inclus tahicardie, aritmii şi leziuni miocardice. La rozătoare, s-a observat iritabilitate uşoară la nivelul cavităţii nazale şi laringelui. Toate aceste observaţii au fost înregistrate la expuneri semnificativ mai mari decât cele anticipate la om.

Deşi indacaterolul nu a afectat capacitatea generală de reproducere în cadrul unui studiu privind fertilitatea efectuat la şobolani, s-a observat o scădere a numărului de descendente F1 gestante în studiul efectuat la şobolani în faza de peridezvoltare şi postdezvoltare, la o expunere de 14 ori mai mare decât cea obţinută la oamenii trataţi cu indacaterol. Indacaterolul şi metaboliţii săi trec rapid în laptele femelelor de şobolan gestante. Indacaterolul nu a fost embriotoxic sau teratogen la şobolani sau iepuri.

Studiile de genotoxicitate nu au arătat potenţial mutagen sau clastogen. Carcinogenitatea a fost evaluată într-un studiu efectuat la şobolani, cu durata de doi ani, şi într-un studiu transgenic efectuat la şoarece, cu durata de şase luni. Creşterea incidenţelor de leiomiom ovarian benign şi hiperplazie focală a muşchiului neted ovarian la şobolani au fost conforme cu datele similare raportate pentru alţi agonişti $beta_2$-adrenergici. Nu au fost observate dovezi de carcinogenitate la şoareci. În aceste studii, expunerile sistemice (ASC) la şobolani şi şoareci, la valori de doze la care nu s-au observat reacţii adverse, au fost de cel puţin 7 respectiv, 49 de ori mai mari decât cele obţinute la om în cazul administrării de indacaterol o dată pe zi, în doza terapeutică maximă recomandată.

Glicopironiu

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării.

Efectele atribuite proprietăţilor bromurii de glicopironiu ca antagonist al receptorilor muscarinici includ creşteri uşoare până la moderate ale frecvenţei cardiace la câini, cataractă la şobolan şi modificări reversibile asociate cu reducerea secreţiilor glandulare la şobolani şi câini. La şobolani au fost observate iritaţii uşoare sau modificări de adaptabilitate la nivelul tractului respirator. Aceste modificări au apărut la expuneri mult mai mari faţă de cele anticipate la om.

Glicopironiul nu a fost teratogen la şobolani sau iepuri după administrarea prin inhalare. Fertilitatea şi dezvoltarea prenatală şi postnatală nu au fost afectate la şobolani. Bromura de glicopironiu şi metaboliţii acesteia nu au traversat bariera placentară în mod semnificativ la femelele de şoarece, iepure şi câine gestante. Bromura de glicopironiu (inclusiv metaboliţii) a fost excretată în lapte la şoareci şi a atins în lapte concentraţii de până la 10 ori mai mari faţă de concentraţiile plasmatice măsurate la femelele care alăptează.

Studiile de genotoxicitate nu au demonstrat potenţial mutagen sau clastogen pentru bromura de glicopironiu. După administrarea orală la şoarecii transgenici şi după administrarea prin inhalare la şobolani, studiile de carcinogeneză nu au arătat dovezi de carcinogeneză, la expuneri sistemice (ASC) de 53 ori mai mari la şoareci şi de 75 ori mai mari la şobolani, comparativ cu cele atinse după administrarea o dată pe zi a dozei maxime recomandate la om.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Conţinutul capsulei

Lactoză monohidrat (care conţine proteine din lapte)
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Hipromeloză

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Inhalatorul din fiecare ambalaj trebuie aruncat după ce au fost utilizate toate capsulele din ambalaj.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Capsulele trebuie păstrate întotdeauna în blisterul original perforat cu unități dozate, pentru a fi protejate de umiditate şi trebuie scoase din blister numai imediat înainte de utilizare.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Capsulele sunt conținute în blistere cu doze unitare din OPA/Alu/PVC-Alu.
Blisterele cu doze unitare sunt ambalate în cutii de carton împreună cu un prospect și dispozitivul de inhalare.
Fiecare blister cu doze unitare conține 10x1 capsule.
Fiecare ambalaj conține 10x1, 30x1 sau 90x1 de capsule, împreună cu 1 inhalator.
Dispozitivul de inhalare este alcătuit dintr-un capac, piesă bucală, corpul inhalatorului și un sistem de perforare. Corpul inhalatorului conține 2 butoane laterale, fiecare prevăzut cu un singur ac pentru perforarea unei capsule.
Capacul, piesa bucală și corpul inhalatorului sunt fabricate din acrilonitril-butadien-stiren. Cele 2 butoane laterale sunt fabricate din metil metacrilat-acrilonitril-butadien-stiren, iar acele sunt fabricate din oțel inoxidabil.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Trebuie utilizat inhalatorul furnizat cu fiecare nouă prescripţie. Inhalatorul din fiecare ambalaj trebuie aruncat după ce au fost utilizate toate capsulele din ambalaj.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiunile de utilizare se vor citi în totalitate înainte de utilizare.

Instrucţiuni de manipulare şi utilizare



Introducere



Perforare şi eliberare



Inhalare cu putere



Verificare dacă capsula este goală

1

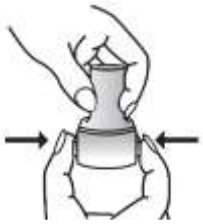


Pasul 1a:
Se scoate capacul.



Pasul 1b:
Se deschide inhalatorul.

2



Pasul 2a:
Se perforează capsula o singură dată.
Se ține inhalatorul în poziție verticală.
Se perforează capsula, ținând apăsat ferm și simultan ambele butoane laterale.
Ar trebui să se audă un zgomot atunci când capsula este perforată. Se perforează capsula o singură dată.



Pasul 2b:
Se eliberează butoanele

3



Pasul 3a:
Se expiră complet.
Nu se expiră în inhalator.



Pasul 3b:
Se inhalează adânc medicamentul.
Se ține inhalatorul ca în ilustrație.
Se pune piesa bucală în gură și se strâng ferm buzele în jurul acesteia.
Nu se apasă butoanele laterale.
Se inspiră rapid și cât de adânc se poate.

Verific are

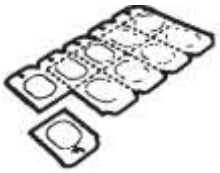


Se verifică dacă capsula este goală.
Se deschide inhalatorul pentru a vedea dacă în capsulă a rămas pulbere.

Dacă în capsulă a rămas pulbere:
- Se închide inhalatorul.
- Se repetă paşii 3a până la 3c.



Pulbere Capsulă





Pasul 1c:
<u>Se scoate capsula.</u>
Se separă unul dintre blisterele perforate cu unități dozate de pe blisterul mare.
Se desface blisterul perforat cu unități dozate și se scoate capsula.
Nu se împinge capsula prin folie.
Nu se înghite capsula.



Pasul 1d:
Se introduce capsula.
<u>Nu se pune niciodată capsula direct în piesa bucală.</u>



Pasul 1e:
Se închide inhalatorul

În timpul inhalării, se va auzi un sunet de învârtire. Este posibil să se simtă gustul medicamentului în timpul inhalării.



Pasul 3c:
Pacientul își va ține respirația.

Pacientul își va ține respirația timp de până la 5 secunde.



Se scoate capsula goală.
Se aruncă capsula goală la deșeuri menajere.
Se închide inhalatorul și apoi i se pune capacul.

Informații importante

- Indacaterol/Glicopironiu Genetic capsule trebuie păstrat numai în blisterul principal perforat cu unități dozate și scos numai înainte de utilizare.
- Nu se împinge capsula prin folie pentru a o scoate din blisterul perforat cu unități dozate.
- Nu se înghite capsula.
- Nu se utilizează Indacaterol/Glicopironiu Genetic capsule cu niciun alt inhalator.
- Nu se utilizează inhalatorul Indacaterol/Glicopironiu Genetic pentru a administra niciun alt medicament sub formă de capsule.
- Nu se pun niciodată capsulele direct în gură sau în piesa bucală a inhalatorului.
- Butoanele laterale nu se apasă de mai mult de o dată.
- Nu se suflă în piesa bucală.
- Nu se apasă butoanele laterale în timpul inhalării prin piesa bucală.
- Nu se umblă cu capsulele cu mâinile umede.
- Nu se spală niciodată inhalatorul cu apă.

Ambalajul cu inhalator Indacaterol/Glicopironiu Genetic conține:

- Un inhalator Indacaterol/Glicopironiu Genetic
- Unul sau mai multe carduri cu blister perforat cu unități dozate, fiecare conținând 10x1 capsule Indacaterol/Glicopironiu Genetic, care vor fi utilizate în inhalator.



Întrebări frecvente

De ce inhalatorul nu a făcut un zgomot când am inhalat?

Este posibil să se fi blocat capsula în camera capsulei. Dacă se întâmplă acest lucru, se eliberează capsula, lovind ușor baza inhalatorului. Se inhalează medicamentul din nou, repetând pașii 3a până la 3c.

Ce trebuie să fac dacă a mai rămas pulbere în capsulă?

Este posibil să nu fi administrat suficient medicament. Se închide inhalatorul și se repetă pașii 3a până la 3c.

Am tușit în timpul inhalării – contează?

Acest lucru se poate întâmpla. Atâta timp cât capsula este goală, s-a administrat suficient medicament.

Am simțit bucăți mici de capsulă pe limbă – contează?

Acest lucru se poate întâmpla, fără să fie nociv. Șansele de rupere a capsulei

Curățarea inhalatorului

Se șterge piesa bucală în interior și exterior, cu o cârpă curată, uscată și fără scame pentru a îndepărta orice reziduuri de pulbere. Se păstrează inhalatorul uscat. Nu se spală niciodată inhalatorul cu apă.

Eliminarea inhalatorului după utilizare

Se aruncă fiecare inhalator după ce au fost utilizate toate capsulele. Pacientul trebuie să întrebe farmacistul cum se aruncă medicamentele și inhalatoarele care nu mai sunt necesare.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Genetic S.p.A.
Via G. Della Monica 26,
84083 - Castel San Giorgio (SA)
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

16988/2026/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări – Octombrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2026