

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Incruse Ellipta 55 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка единична инхалация доставя една освободена доза (дозата, която се освобождава от мундшука на инхалатора) от 55 микрограма умеклидиниум (umeclidinium), еквивалентно на 65 микрограма умеклидиниев бромид (umeclidinium bromide). Това съответства на предварително дозирана доза от 62,5 микрограма умеклидиниум (umeclidinium), еквивалентно на 74,2 микрограма умеклидиниев бромид (umeclidinium bromide).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка доставена доза съдържа приблизително 12,5 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация, предварително дозиран (прах за инхалация).

Бял прах в сив инхалатор (Ellipta) със светлозелен капак на мундшука и брояч на дозите.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Incruse Ellipta е показан за поддържащо бронходилататорно лечение за облекчаване на симптомите при възрастни пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза е една инхалация с умеклидиниев бромид веднъж дневно.

Incruse Ellipta трябва да се прилага по едно и също време на деня, всеки ден, за да се поддържа бронходилатацията. Максималната доза е една инхалация с умеклидиниев бромид веднъж дневно.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане в лека или умерена степен. Incruse Ellipta не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане в тежка степен и трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Incruse Ellipta в педиатричната популация (при деца на възраст под 18 години) за показанието ХОББ.

Начин на приложение

Incruse Ellipta е само за инхалаторно приложение.

Инструкциите за употреба по-долу за 30 дозовия инхалатор (количество за 30 дни), се отнасят и за 7 дозовия инхалатор (количество за 7 дни).

Инхалаторът Ellipta съдържа предварително дозирани дози и е готов за употреба.

Инхалаторът е опакован в гнездо, съдържащо саше със сушител за намаляване на влагата. Сашето със сушителя трябва да се изхвърли и не трябва да се отваря, яде или инхалира.

Пациентът трябва да бъде посъветван да не отваря гнездото, докато не е готов да инхалира доза от лекарството.

При първото изваждане от запечатаното гнездо, инхалаторът ще бъде в позиция „затворен”. „Използвайте до:” датата трябва да се напише на предвиденото за това място върху етикета на инхалатора. „Използвайте до:” датата е 6 седмици от датата на отваряне на гнездото. След тази дата инхалаторът не трябва да се използва повече. Гнездото може да се изхвърли след първото отваряне.

Ако капакът на инхалатора се отвори и затвори без да се инхалира лекарственият продукт, дозата ще бъде загубена. Загубената доза ще бъде задържана вътре в инхалатора, но вече няма да може да бъде инхалирана.

Не е възможно по случайност с една инхалация да се приеме повече от необходимия лекарствен продукт или двойна доза.

Инструкции за употреба:

а) Подготовка на доза

Капакът се отваря при готовност за прием на дозата. Инхалаторът не трябва да се разклаща.

Капакът се плъзва надолу, докато се чуе „щрак”. Сега лекарственият продукт е готов за инхалиране.

За потвърждение, броячът на дозите отброява с 1 по-малко. Ако броячът не отброи, когато се чуе „щрак”, инхалаторът няма да освободи доза. Инхалаторът трябва да се върне обратно на фармацевта и да се потърси съвет.

б) Как да се инхалира лекарственият продукт

Инхалаторът трябва да се държи далеч от устата и трябва да се издиша колкото е възможно. Да не се издишва в инхалатора.

Мундшукът се поставя между устните и след това устните трябва да се затворят плътно около него. По време на употреба отворите за въздух не трябва да се блокират с пръсти.

- Инхалира се с едно продължително, равномерно и дълбоко вдишване. Дъхът се задържа, колкото е възможно (най-малко 3-4 секунди).
- Инхалаторът се отстранява от устата.
- Издишва се бавно и спокойно.

Възможно е да не разберете какъв е вкуса или да не усетите лекарствения продукт, дори когато инхалаторът се използва правилно.

Мундшукът на инхалатора може да се почисти като се използва **суха кърпа преди** да се затвори капака.

в) Затваряне на инхалатора

Капакът се плъзва нагоре докдето може, за да се покрие мундшука.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Астма

Умеклидиниев бромид не трябва да се прилага при пациенти с астма, тъй като не е проучен при тази пациентска популация.

Парадоксален бронхоспазъм

Приложението на умеклидиниев бромид може да предизвика парадоксален бронхоспазъм, който може да е животозастрашаващ. Ако се появи парадоксален бронхоспазъм, лечението трябва незабавно да се преустанови и при необходимост да се назначи алтернативно лечение.

Влошаване на заболяването

Умеклидиниев бромид е показан за поддържащо лечение на ХОББ. Лекарството не трябва да се използва за облекчаване на остри симптоми, т.е. като животоспасяваща терапия за лечението на остри епизоди на бронхоспазъм. Острите симптоми трябва да се лекуват с инхалаторен краткодействащ бронходилататор. Увеличаваща се употреба на краткодействащи бронходилататори за облекчаване на симптомите показва влошаване на контрола. В случай на влошаване на ХОББ по време на лечение с умеклидиниев бромид, трябва да се направи преоценка на състоянието на пациента и на схемата за лечение на ХОББ.

Сърдечносъдови ефекти

След приложение на антагонисти на мускариновите рецептори, включително умеклидиниев бромид може да се наблюдават сърдечносъдови ефекти, като сърдечни аритмии, напр. предсърдно мъждене и тахикардия. В допълнение, пациентите с клинично-значимо, неконтролирано сърдечносъдово заболяване са изключени от клинични проучвания. Поради това умеклидиниев бромид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежки сърдечносъдови заболявания, особено при сърдечни аритмии.

Антимускаринова активност

Поради антимускариновата си активност умеклидиниев бромид трябва да се прилага с внимание при пациенти със задръжка на урина или с тясноъгълна глаукома.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да използват този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клинично значими взаимодействия, медиирани от умеклидиниев бромид в клинични дози, се считат малко вероятни поради ниските плазмени концентрации, които се достигат след инхалаторно прилагане.

Други антиму斯卡ринови лекарства

Едновременното приложение на умеклидиниев бромид с други дългодействащи му斯卡ринови антагонисти или лекарствени продукти, съдържащи това активно вещество, не е проучвано и не се препоръчва, тъй като може да потенцира известните нежелани реакции на инхалаторните му斯卡ринови антагонисти.

Метаболитни взаимодействия и взаимодействия на ниво транспортери

Умеклидиниев бромид е субстрат на цитохром P450 2D6 (CYP2D6). Фармакокинетиката на умеклидиниев бромид в стационарно състояние е оценена при здрави доброволци без CYP2D6 (слаби метаболитатори). Не е наблюдаван ефект върху AUC или C_{max} на умеклидиниум при доза 4-кратно по-висока от терапевтичната доза. Приблизително 1,3-кратно повишаване на AUC на умеклидиниев бромид е наблюдавано при 8-кратно по-висока доза без ефект върху C_{max} на умеклидиниев бромид. Въз основа на степента на тези промени, не се очаква клинично значимо лекарствено взаимодействие при едновременно приложение на умеклидиниум с CYP2D6 инхибитори или след приложение при лица с генетичен дефицит на CYP2D6 активност (слаби метаболитатори).

Умеклидиниев бромид е субстрат на P-гликопротеиновия (P-gp) транспортер. Ефектът на умерения P-gp инхибитор верапамил (240 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на умеклидиниев бромид в стационарно състояние е оценен при здрави доброволци. Не е наблюдаван ефект на верапамил върху C_{max} на умеклидиниев бромид. Наблюдавано е приблизително 1,4-кратно повишаване на AUC на умеклидиниев бромид. Според степента на тези промени не се очаква клинично значимо лекарствено взаимодействие при едновременното приложение на умеклидиниев бромид с P-gp инхибитори.

Други лекарствени продукти за лечение на ХОББ

Въпреки че не са провеждани официални *in vivo* проучвания за лекарствени взаимодействия, инхалаторен умеклидиниев бромид е прилаган съпътстващо с други лекарствени продукти за лечение на ХОББ, включително с краткодействащи и дългодействащи симпатикомиметични бронходилататори и инхалаторни кортикостероиди, без клинични данни за лекарствени взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на умеклидиниев бромид при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Умеклидиниев бромид трябва да се прилага по време на бременност, само ако очакваната полза за майката оправдава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали умеклидиниев бромид се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмените новородени/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови лечението с Incruse Ellipta, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на умеклидиниев бромид върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват ефект на умеклидиниев бромид върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Умеклидиниев бромид не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции с Incruse Ellipta са назофарингит и инфекция на горните дихателни пътища.

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Профилът на безопасност на умеклидиниев бромид е оценен при 1 663 пациенти с ХОББ, които са получавали дози от 55 микрограма или по-високи в продължение на до една година. Това включва 576 пациенти, които са прилагали препоръчителната доза от 55 микрограма веднъж дневно.

Честотите, определени за нежеланите реакции, описани в таблицата по-долу, включват установената честота на случаите на нежелани реакции, наблюдавани в четири проучвания за ефикасност и в проучването за дългосрочна безопасност (включващо 1 412 пациенти, прилагали умеклидиниев бромид).

Честотата на нежеланите реакции е определена, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| Системо-органен клас | Нежелани реакции | Честота |
|--|--|---|
| Инфекции и инфестации | Назофарингит Инфекция на горните дихателни пътища Инфекция на пикочните пътища Синузит Фарингит | Чести Чести Чести Чести Нечести |
| Нарушения на имунната система | Реакции на свръхчувствителност, включително: Обрив, уртикария и пруритус | Нечести |
| Нарушения на нервната система | Главоболие Дисгеузия | Чести Нечести |
| Нарушения на очите | Глаукома Замъглено зрение Болка в окото Повишено вътреочно налягане | С неизвестна честота С неизвестна честота Редки С неизвестна честота |
| Сърдечни нарушения | Предсърдно мъждене Идиовентрикуларен ритъм Надкамерна тахикардия Надкамерни екстрасистоли Тахикардия | Нечести Нечести Нечести Нечести Чести |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Кашлица | Чести |
| Стомашно-чревни | Запек | Нечести |

| | | |
|---|-------------------------------|--|
| нарушения | Сухота в устата | Нечести |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Обрив | Нечести |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | Задържане на урина Дизурия | С неизвестна честота С неизвестна честота |

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 2 890 34 17

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането с умеклидиниев бромид е възможно да причини признаци и симптоми, съответстващи на известните нежелани реакции на инхалаторните мускаринови антагонисти (напр. сухота в устата, нарушения на зрителната акомодация и тахикардия).

При предозиране, пациентът трябва да се подложи на поддържащо лечение със съответно проследяване при необходимост.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, антихолинергични средства, АТС код: R03BB07

Механизъм на действие

Умеклидиниев бромид е дългодействащ антагонист на мускариновите рецептори (наричан също антихолинергично средство). Той е производно на хинуклидина, който е антагонист на мускариновите рецептори с активност върху много мускаринови холинергични рецепторни подтипове. Умеклидиниев бромид проявява своята бронходилататорна активност чрез конкурентно инхибиране на свързването на ацетилхолина с мускариновите холинергични рецептори в гладката мускулатура на въздухоносните пътища. Той показва бавна *in vitro* обратимост при човешкия М3 мускаринов рецепторен подтип и дълга продължителност на действие *in vivo*, когато се прилага директно в белите дробове в предклинични модели.

Фармакодинамични ефекти

В 6-месечно проучване Фаза III (DB2113373) Incruse Ellipta осигурява клинично значимо подобрене спрямо плацебо по отношение на белодробната функция (измерено чрез форсиран експираторен обем за 1 секунда [ФЕО₁]) за 24 часа след приложение веднъж дневно, наблюдавано на 30-та минута след

приложение на първата доза (подобрене спрямо плацебо от 102 ml, $p < 0,001^*$). Средните пикови подобрения на ФЕО₁ през първите 6 часа след приложение на дозата спрямо плацебо са 130 ml ($p < 0,001^*$) на 24-та седмица. Няма данни за тахифилаксия по отношение на ефекта на Incruse Ellipta с течение на времето.

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на 500 микрограма умеклидиниум (предварително дозиран) върху QT-интервала е оценен в плацебо и моксифлоксацин-контролирано проучване за QT-интервала при 103 здрави доброволци. След приложение на многократни дози умеклидиниум 500 микрограма веднъж дневно за 10 дни не е наблюдаван клинично значим ефект върху удължаването на QT-интервала (коригирано чрез използване на метода на Fridericia) или ефекти върху сърдечната честота.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната ефикасност на Incruse Ellipta, прилаган веднъж дневно, е оценена при 904 възрастни пациенти с клинична диагноза ХОББ, които са получавали умеклидиниев бромид или плацебо в две основни Фаза III клинични проучвания: едно 12-седмично проучване (AC4115408) и едно 24-седмично проучване (DB2113373).

Основни проучвания за ефикасност:

Ефекти върху белодробната функция

В двете основни 12-седмично и 24-седмично проучвания, Incruse Ellipta показва статистически значими и клинично значими подобрения на белодробната функция (определени от промяна от изходното ниво на преддозовата стойност на ФЕО₁ съответно на 12-та седмица и на 24-та седмица, което е първичната крайна точка във всяко от проучванията) в сравнение с плацебо (вж. Таблица 1). Бронходилаторните ефекти с Incruse Ellipta в сравнение с плацебо, са видими след първия ден на лечението и в двете проучвания и се запазват за периода на лечение от съответно 12 и 24 седмици.

Не е наблюдавано отслабване на бронходилаторния ефект с течение на времето.

Таблица 1: Преддозов ФЕО₁ (ml) на 12-та и 24-та седмица (първична крайна точка)

| Лечение с Incruse Ellipta 55 µg | 12-седмично проучване Разлика в лечението ¹ 95% доверителен интервал p-стойност | 24-седмично проучване Разлика в лечението ¹ 95% доверителен интервал p-стойност |
|---------------------------------|---|---|
| Спрямо плацебо | 127 (52, 202) <0,001 | 115 (76, 155) <0,001 |

µg = микрограма

¹ Средна стойност по метода на най-малките квадрати (95% доверителен интервал)

Incruse Ellipta показва статистически значимо по-голямо подобрене от изходното ниво на средно претеглената стойност на ФЕО₁ за период от 0-6 часа след приложение на дозата на 12-та седмица в сравнение с плацебо (166 ml, $p < 0,001$) в 12-седмичното основно проучване. Incruse Ellipta показва по-голямо подобрене от изходното ниво на средно претеглената стойност на ФЕО₁ за период от 0-6

* В това проучване е използвана низходяща процедура за статистическа оценка и това сравнение е под сравнение, което не е постигнало статистическа значимост. Поради това не може да се оцени статистическата значимост на това сравнение.

часа след приложение на дозата на 24-та седмица в сравнение с плацебо (150 ml, $p < 0,001^*$) в 24-седмичното основно проучване.

Симптоматични резултати

Задух:

В 12-седмичното проучване не е установено статистически значимо подобрене в сравнение с плацебо на фокалния скор на индекса за транзиторна диспнея (TDI) за Incruse Ellipta на 12-та седмица (1,0 единици, $p = 0,05$). Установено е статистически значимо подобрене на TDI фокалния скор на 24-та седмица за Incruse Ellipta в сравнение с плацебо (1,0 единици, $p < 0,001$) в 24-седмичното проучване.

Процентът пациенти, които са отговорили с поне минималната клинично значима разлика (minimum clinically important difference, MCID) от 1 единица TDI фокален скор на 12-та седмица, е по-голям при Incruse Ellipta (38%) в сравнение с плацебо (15%) в 12-седмичното проучване. Също така, по-голяма част от пациентите на 24-та седмица постигат ≥ 1 единица TDI фокален скор за Incruse Ellipta (53%) в сравнение с плацебо (41%) в 24-седмичното проучване.

Качество на живот, свързано със здравето:

Incruse Ellipta показва също статистически значимо подобрене в качеството на живот, свързано със здравето, оценено чрез използване на Респираторния въпросник на университета Св. Георги (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ), като показва понижаване на общия SGRQ скор на 12-та седмица в сравнение с плацебо (-7,90 единици, $p \leq 0,001$) в 12-седмичното проучване. По-голямо подобрене в сравнение с плацебо според промяната от изходното ниво на общия SGRQ скор на 24-та седмица е демонстрирано за Incruse Ellipta (-4,69 единици, $p < 0,001^*$) в 24-седмичното проучване.

Процентът пациенти, които са отговорили с поне MCID в SGRQ скор (определена като понижаване с 4 единици от изходното ниво) на 12-та седмица е по-голям за Incruse Ellipta 55 микрограма (44%) в сравнение с плацебо (26%) в 12-седмичното проучване. Също така, по-голям процент пациенти са постигнали поне MCID за Incruse Ellipta на 24-та седмица (44%) в сравнение с плацебо (34%) в 24-седмичното проучване.

Екзацербации на ХОББ

В 24-седмичното проучване Incruse Ellipta намалява риска от екзацербация на ХОББ в сравнение с плацебо (анализ на времето до първата екзацербация; коефициент на риска 0,6, $p = 0,035^*$).

Вероятността за развитие на екзацербация при пациенти, приемащи Incruse Ellipta на 24-та седмица е 8,9% в сравнение с 13,7% за плацебо. Тези проучвания не са специално разработени за оценка на ефекта от лечението на екзацербациите на ХОББ и при проява на екзацербация, пациентите са изключени от проучването.

Употреба на животоспасяващ лекарствен продукт

* В това проучване е използвана низходяща процедура за статистическа оценка и това сравнение е под сравнение, което не е постигнало статистическа значимост. Поради това не може да се оцени статистическата значимост на това сравнение.

В 12-седмичното проучване Incruse Ellipta статистически значимо намалява приложението на животоспасяваща терапия със салбутамол в сравнение с плацебо (средно намаление с 0,7 впръсквания на ден за периода 1-ва-12-та седмица, $p=0,025$) и показва по-висок процент дни без необходимост от животоспасяваща терапия (средно 46,3%) в сравнение с плацебо (средно 35,2%; не е проведен официален статистически анализ за тази крайна точка). В 24-седмичното проучване с Incruse Ellipta, средната (SD) промяна от изходното ниво в броя на впръскванията на животоспасяващ салбутамол по време на 24-седмичния период е -1,4 (0,20) за плацебо и -1,7 (0,16) за Incruse Ellipta (разлика = -0,3; 95% CI: -0,8, 0,2, $p=0,276$). Пациентите, приемащи Incruse Ellipta имат по-висок процент дни, в които не е необходимо приложение на животоспасяваща терапия (средно 31,1%) в сравнение с плацебо (средно 21,7%). Не е проведен официален статистически анализ за тази крайна точка.

Подкрепящи проучвания за ефикасност

В две 12-седмични плацебо-контролирани проучвания (200109 и 200110), добавянето на Incruse Ellipta към флутиказон фуروات/вилантерол (FF/VI) (92/22 микрограма) веднъж дневно при възрастни пациенти с клинична диагноза ХОББ, води до статистически значими и клинично значими подобрения в първичната крайна точка на преддозовата стойност на ФЕО₁ на ден 85, в сравнение с плацебо плюс FF/VI (124 ml (95% CI 93, 154, $p<0,001$) и 122 ml (95%CI 91, 152, $p<0,001$)).

Подобренията на белодробната функция са подкрепени от намаляване на употребата на салбутамол за периода 1-ва-12-та седмица (-0,4 впръсквания на ден (95% CI -0,7, -0,2, $p<0,001$) и -0,3 впръсквания на ден (95% CI -0,5, -0,1, $p=0,003$)) в сравнение с плацебо плюс FF/VI, но подобренията на SGRQ на 12-та седмица не са статистически значими (200109) или клинично значими (200109 и 200110).

Кратката продължителност на проучванията и ограниченият брой случаи на екзацербация, пречат да се направи някакво заключение относно допълнителния ефект на Incruse Ellipta върху честотата на екзацербация на ХОББ.

В тези проучвания не са установени нови нежелани лекарствени реакции при добавянето на Incruse Ellipta към FF/VI.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Incruse Ellipta във всички подгрупи на педиатричната популация за ХОББ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След инхалаторно приложение на умеклидиниев бромид при здрави доброволци, C_{max} се достига на 5-та до 15-та минута. Абсолютната бионаличност на инхалаторен умеклидиниев бромид е средно 13% от дозата, с пренебрежимо участие на пероралната абсорбция. След многократно прилагане на инхалаторен умеклидиниев бромид, стационарно състояние се постига в рамките на 7 до 10 дни с кумулиране от 1,5 до 1,8 пъти.

Разпределение

След интравенозно приложение при здрави лица средният обем на разпределение е 86 литра. Свързването с плазмените протеини *in vitro* в човешката плазма е средно 89%.

Биотрансформация

In vitro проучвания показват, че умеклидиниев бромид се метаболизира главно от цитохром P450 2D6 (CYP2D6) и е субстрат за Р-гликопротеиновия (P-gp) транспортер. Основните метаболитни пътища за умеклидиниев бромид са оксидативни (хидроксилиране, О-деалкилиране), последвано от конюгиране (глюкурониране и т.н.), в резултат на което се образуват редица метаболити, които са с намалена фармакологична активност или за които фармакологичната активност не е установена. Системната експозиция на метаболитите е ниска.

Елиминиране

Плазменият клирънс след интравенозно приложение е 151 литра/час. След интравенозно приложение, приблизително 58% от приложената радиоактивно маркирана доза (или 73% от възстановената радиоактивност) се екскретира с фецеса до 192 часа след приложение на дозата. Елиминирането чрез урината е 22% от приложената радиоактивно маркирана доза до 168 часа (27% от възстановената радиоактивност). Екскрецията на лекарство-свързаните вещества във фецеса след интравенозно приложение показва секреция в жлъчката. След перорално приложение при здрави лица от мъжки пол, общата радиоактивност е екскретирана основно във фецеса (92% от приложената радиоактивно маркирана доза или 99% от възстановената радиоактивност) до 168 часа след приложение на дозата. По-малко от 1% от перорално приетата доза (1% от възстановената радиоактивност) е екскретирана в урината, което предполага пренебрежима абсорбция след перорално приложение. Плазменият елиминационен полуживот на умеклидиниев бромид след инхалаторно приложение за 10 дни е средно 19 часа, като 3% до 4% от активното вещество се екскретира непроменено в урината при стационарно състояние.

Характеристики при специфични групи индивиди или пациенти

Старческа възраст

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че фармакокинетиката на умеклидиниев бромид е сходна при пациенти с ХОББ на възраст на и над 65 години и при пациенти на възраст под 65 години.

Бъбречно увреждане

При лица с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) няма данни за повишаване на системната експозиция на умеклидиниев бромид (C_{max} и AUC), и няма данни за променено свързване с протеините между лица с тежко бъбречно увреждане и здрави доброволци.

Чернодробно увреждане

При лица с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас Б) няма данни за повишаване на системната експозиция на умеклидиниев бромид (C_{max} и AUC) и няма данни за променено свързване с протеините между лица с умерено чернодробно увреждане и здрави доброволци. Умеклидиниев бромид не е проучван при лица с тежко чернодробно увреждане.

Други специални популации

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че не се налага коригиране на дозата на умеклидиниев бромид, въз основа на ефекта на възрастта, расата, пола, употребата на инхалаторни кортикостероиди или теглото. Проучване при слаби CYP2D6 метаболитатори не показва данни за клинично значим ефект на CYP2D6 генетичния полиморфизъм върху системната експозиция на умеклидиниев бромид.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал. В предклиничните проучвания с умеклидиниев бромид находките са такива, които обичайно са свързани с основните фармакологични ефекти на антагонистите на мускариновите рецептори и/или локално дразнене.

Репродуктивна токсичност

Умеклидиниев бромид не е тератогенен при плъхове или зайци. В пре- и постнатално проучване подкожното приложение на умеклидиниев бромид при плъхове води до по-ниско наддаване на телесно тегло на майката и ограничен прием на храна и слабо понижено тегло на малкото преди отбиването му при приложение на доза от 180 микрограма/kg/дневно (приблизително 80 пъти клиничната експозиция при хора на умеклидиниев бромид 55 микрограма, въз основа на AUC).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

Срок на годност в периода на използване след отваряне на гнездото: 6 седмици.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C. Ако се съхранява в хладилник, инхалаторът трябва да се остави на стайна температура най-малко за един час преди употреба.

Инхалаторът трябва да се съхранява в запечатаното гнездо, за да се предпази от влага, и да се извади непосредствено преди първата употреба.

Датата, след която инхалаторът не трябва да се използва, трябва да се напише на предвиденото за това място върху етикета. Датата трябва да се напише веднага след изваждане на инхалатора от гнездото.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Инхалаторът Ellipta се състои от сиво тяло, светлозелен капак на мундшука и брояч на дозите, опакован в гнездо от ламинирано фолио, съдържащо саше със сушител силикагел. Гнездото е запечатано с отлепващо се фолио.

Инхалаторът е многокомпонентно устройство от полипропилен, полиетилен с висока плътност, полиоксиметилен, полибутилен терефталат, акрилонитрил бутадиен стирен, поликарбонат и неръждаема стомана.

Инхалаторът съдържа един блистер от ламинирано алуминиево фолио със 7 или 30 дози.

Опаковки: инхалатор със 7 или 30 дози.
Групова опаковка от инхалатори: 3 x 30 дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus

Dublin 24
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/922/001
EU/1/14/922/002
EU/1/14/922/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 април 2014 г.
Дата на последно подновяване: 11 януари 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.