

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλέπε παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Incruse Ellipta 55 μικρογραμμάρια, κόνις για εισπνοή σε δόσεις.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Η παρεχόμενη δόση κάθε εφάπαξ εισπνοής (η δόση που εξέρχεται από το επιστόμιο της συσκευής εισπνοών) είναι 55 μικρογραμμάρια ουμεκλιδινίου (που ισοδυναμούν με 65 μικρογραμμάρια βρωμιούχου ουμεκλιδινίου). Αυτό αντιστοιχεί σε προκαθορισμένη δόση 62,5 μικρογραμμάτων ουμεκλιδινίου που ισοδυναμούν με 74,2 μικρογραμμάρια βρωμιούχου ουμεκλιδινίου.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε παρεχόμενη δόση περιέχει περίπου 12,5 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή, σε δόσεις (κόνις για εισπνοή)

Λευκή κόνις σε συσκευή εισπνοών χρώματος γκρι (Ellipta), με κάλυμμα επιστομίου χρώματος ανοιχτού πράσινου και δοσομετρητή.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Incruse Ellipta ενδείκνυται ως βρογχοδιασταλτική θεραπεία συντήρησης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

*Ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση είναι μία εισπνοή βρωμιούχου ουμεκλιδινίου άπαξ ημερησίως.

Το Incruse Ellipta πρέπει να χορηγείται την ίδια ώρα της ημέρας κάθε ημέρα προκειμένου να διατηρηθεί η βρογχοδιαστολή. Η μέγιστη δόση είναι μία εισπνοή βρωμιούχου ουμεκλιδινίου άπαξ ημερησίως.

*Ειδικοί πληθυσμοί*

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το Incruse Ellipta δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Incruse Ellipta στον παιδιατρικό πληθυσμό (ηλικίας κάτω των 18 ετών) για την ένδειξη της ΧΑΠ.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Incruse Ellipta είναι αποκλειστικά για εισπνεόμενη χορήγηση.

Οι παρακάτω οδηγίες για την συσκευή εισπνοών 30 δόσεων (επαρκεί για 30 ημέρες) ισχύουν επίσης και για την συσκευή εισπνοών 7 δόσεων (επαρκεί για 7 ημέρες).

Η συσκευή εισπνοών Ellipta περιέχει προκαθορισμένες δόσεις και είναι έτοιμη προς χρήση.

Η συσκευή εισπνοών συσκευάζεται σε ένα δίσκο που περιέχει ένα φακελίσκο με αφυγραντικό για τη μείωση της υγρασίας. Ο φακελίσκος με το αφυγραντικό πρέπει να απορρίπτεται και δεν πρέπει να ανοίγεται, να καταναλώνεται ή να εισπνέεται.

Ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί να μην ανοίξει το δίσκο μέχρι να είναι έτοιμος να εισπνεύσει τη δόση.

Η συσκευή εισπνοών θα βρίσκεται στην «κλειστή» θέση όταν τη βγάλετε για πρώτη φορά από το σφραγισμένο δίσκο. Η ημερομηνία “Απορρίψτε μετά από” πρέπει να είναι γραμμένη στην ετικέτα της συσκευής εισπνοών στο χώρο που παρέχεται. Η ημερομηνία “Απορρίψτε μετά από” είναι 6 εβδομάδες από την ημερομηνία ανοίγματος του δίσκου. Μετά την ημερομηνία αυτή η συσκευή εισπνοών δεν θα πρέπει πλέον να χρησιμοποιείται. Ο δίσκος μπορεί να απορριφθεί μετά το πρώτο άνοιγμα.

Εάν το κάλυμμα της συσκευής εισπνοών ανοιχτεί και κλειστεί χωρίς να εισπνεύσετε το φαρμακευτικό προϊόν, η δόση θα χαθεί. Η χαμένη δόση θα παραμείνει με ασφάλεια στο εσωτερικό της συσκευής εισπνοών, αλλά δεν θα είναι πλέον διαθέσιμη για εισπνοή.

Δεν είναι δυνατή η τυχαία λήψη επιπλέον ποσότητας φαρμάκου ή διπλής δόσης με μία εισπνοή.

#### **Οδηγίες χρήσης:**

##### **α) Προετοιμάστε μια δόση**

Ανοίξτε το κάλυμμα όταν είστε έτοιμοι να πάρετε τη δόση. Η συσκευή εισπνοών δεν πρέπει να ανακινείται.

Σύρετε το κάλυμμα προς τα κάτω μέχρι να ακουστεί ένα «κλικ». Το φάρμακο είναι πλέον έτοιμο για εισπνοή.

Ο δοσομετρητής μετρά αντίστροφα προς τα κάτω κατά 1 για επιβεβαίωση. Αν ο δοσομετρητής δεν μετρήσει αντίστροφα καθώς ακούγεται το «κλικ», το φάρμακο δεν θα χορηγηθεί από τη συσκευή εισπνοών και πρέπει να επιστραφεί σε ένα φαρμακοποιό για να σας συμβουλέψει.

##### **β) Πώς να εισπνεύσετε το φάρμακο**

Η συσκευή εισπνοών πρέπει να κρατείται μακριά από το στόμα καθώς εκπνέετε στο βαθμό που αισθάνεστε άνετα. Αλλά μην εκπνέετε μέσα στη συσκευή.

Το επιστόμιο πρέπει να τοποθετηθεί ανάμεσα στα χείλη και τα χείλη πρέπει να κλείσουν σφιχτά γύρω από αυτό. Οι αεραγωγοί δεν πρέπει να φράζονται με τα δάχτυλα κατά τη διάρκεια της χρήσης.

- Πάρτε μια μακρά, σταθερή, βαθιά εισπνοή. Αυτή η αναπνοή πρέπει να κρατηθεί όσο το δυνατόν περισσότερο (τουλάχιστον 3-4 δευτερόλεπτα).
- Απομακρύνετε τη συσκευή εισπνοών από το στόμα.
- Εκπνεύστε αργά και απαλά.

Είναι πιθανό να μην μπορέσετε να γευτείτε ή να αισθανθείτε το φάρμακο, ακόμη και όταν χρησιμοποιείτε σωστά τη συσκευή εισπνοών.

Το επιστόμιο της συσκευής εισπνοών μπορεί να καθαριστεί χρησιμοποιώντας ένα στεγνό χαρτομάντιλο πριν το κλείσιμο του καλύμματος.

#### γ) **Κλείστε τη συσκευή εισπνοών**

Σύρετε το κάλυμμα προς τα επάνω όσο περισσότερο γίνεται για να καλύψετε το επιστόμιο.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Άσθμα

Το βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με άσθμα καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

#### Παράδοξος βρογχόσπασμος

Η χορήγηση του βρωμιούχου ουμεκλιδινίου μπορεί να οδηγήσει σε παράδοξο βρογχόσπασμο που ενδέχεται να είναι απειλητικός για τη ζωή. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί άμεσα εάν παρουσιαστεί παράδοξος βρογχόσπασμος και αν κριθεί απαραίτητο, θα πρέπει να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία.

#### Επιδείνωση νόσου

Το βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο προορίζεται για θεραπεία συντήρησης της ΧΑΠ. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την ανακούφιση από οξεία συμπτώματα, δηλαδή, ως θεραπεία ανακούφισης για την αντιμετώπιση οξέων επεισοδίων βρογχόσπασμου. Τα οξεία συμπτώματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό βραχείας δράσης. Η αύξηση της χρήσης βρογχοδιασταλτικών βραχείας δράσης για την ανακούφιση από τα συμπτώματα υποδηλώνει επιδείνωση του ελέγχου. Σε περίπτωση επιδείνωσης της ΧΑΠ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί εκ νέου αξιολόγηση του ασθενούς και του θεραπευτικού σχήματος για τη ΧΑΠ.

#### Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό

Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, όπως καρδιακές αρρυθμίες, π.χ., κολλική μαρμαρυγή και ταχυκαρδία, μπορεί να παρατηρηθούν μετά τη χορήγηση ανταγωνιστών των μουσκαρινικών υποδοχέων, συμπεριλαμβανομένου του βρωμιούχου ουμεκλιδινίου. Επιπλέον, οι ασθενείς με κλινικά σημαντική μη ελεγχόμενη καρδιαγγειακή νόσο αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, το βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρές καρδιαγγειακές διαταραχές, ιδιαίτερα καρδιακή αρρυθμία.

#### Αντιμουσκαρινική δράση

Ως συνέπεια της αντιμουσκαρινικής του δράσης, το βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κατακράτηση ούρων ή με γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

#### Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή κακής απορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να χρησιμοποιήσουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο σε κλινικές δόσεις θεωρούνται απίθανες λόγω των χαμηλών συγκεντρώσεων στο πλάσμα που επιτυγχάνονται μετά από εισπνεόμενες δόσεις.

### Άλλα αντιμουςκαρινικά

Η συγχορήγηση του βρωμιούχου ουμεκλιδινίου με άλλους μακράς δράσης μουςκαρινικούς ανταγωνιστές ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν την εν λόγω δραστική ουσία δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται διότι μπορεί να ενισχύσει γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των εισπνεόμενων μουςκαρινικών ανταγωνιστών.

### Αλληλεπιδράσεις που βασίζονται στο μεταβολισμό και σε μεταφορείς

Το βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο αποτελεί υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 2D6 (CYP2D6). Η φαρμακοκινητική του βρωμιούχου ουμεκλιδινίου σε σταθερή κατάσταση αξιολογήθηκε σε υγιείς εθελοντές με έλλειψη CYP2D6 (ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό). Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην AUC ή τη  $C_{max}$  του umeclicidinium σε δόση 4 φορές υψηλότερη από τη θεραπευτική. Αύξηση περίπου κατά 1,3 φορές της AUC του βρωμιούχου ουμεκλιδινίου παρατηρήθηκε σε δόση υψηλότερη κατά 8 φορές χωρίς καμία επίδραση στη  $C_{max}$  του βρωμιούχου ουμεκλιδινίου. Με βάση το εύρος αυτών των μεταβολών, δεν αναμένεται καμία κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση όταν το ουμεκλιδίνιο συγχορηγείται με αναστολείς του CYP2D6 ή όταν χορηγείται σε άτομα με γενετική ανεπάρκεια όσον αφορά τη δράση του CYP2D6 (άτομα με πτωχό μεταβολισμό).

Το βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο είναι υπόστρωμα του μεταφορέα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Αξιολογήθηκε η επίδραση του μέτριου αναστολέα της Ρ-gp, βεραπαμίλη (240 mg άπαξ ημερησίως) στη φαρμακοκινητική του βρωμιούχου ουμεκλιδινίου σε σταθερή κατάσταση, σε υγιείς εθελοντές. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της βεραπαμίλης στη  $C_{max}$  του βρωμιούχου ουμεκλιδινίου. Παρατηρήθηκε αύξηση της AUC του βρωμιούχου ουμεκλιδινίου κατά 1,4 φορές περίπου. Με βάση το εύρος αυτών των μεταβολών, δεν αναμένεται καμία σχετιζόμενη κλινικά αλληλεπίδραση κατά τη συγχορήγηση του βρωμιούχου ουμεκλιδινίου με αναστολείς της Ρ-gp.

### Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ

Παρόλο που δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες *in vivo* μελέτες αλληλεπίδρασης, το εισπνεόμενο βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο έχει χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ συμπεριλαμβανομένων βραχείας και μακράς δράσης συμπαθομιμητικών βρογχοδιασταλτικών και εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών χωρίς κλινική ένδειξη αλληλεπιδράσεων.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του βρωμιούχου ουμεκλιδινίου στις έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιδράσεις ως προς την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με Incruse Ellipta λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

### Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του βρωμιούχου ουμεκλιδινίου στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν επίδραση του βρωμιούχου ουμεκλιδινίου στη γονιμότητα.

#### 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με το Incruse Ellipta ήταν ρινοφαρυγγίτιδα και η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού.

##### Περίληπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Το προφίλ ασφάλειας του βρωμιούχου ουμεκλιδινίου αξιολογήθηκε από 1.663 ασθενείς με ΧΑΠ οι οποίοι έλαβαν δόσεις 55 μικρογραμμαρίων ή μεγαλύτερες για μέχρι ένα έτος. Αυτό περιλαμβάνει 576 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τη συνιστώμενη δόση των 55 μικρογραμμαρίων άπαξ ημερησίως.

Οι συχνότητες που παρουσιάζονται για τις ανεπιθύμητες ενέργειες στον πίνακα που παρατίθεται παρακάτω περιλαμβάνουν μη επεξεργασμένα ποσοστά επίπτωσης που παρατηρήθηκαν σε τέσσερις μελέτες αποτελεσματικότητας και την μακροχρόνια μελέτη ασφαλείας (η οποία περιελάμβανε 1.412 ασθενείς που έλαβαν βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο).

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται με τη χρήση της εξής σύμβασης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού Ουρολοιμώξη Παραρρινοκολπίτιδα Φαρυγγίτιδα	Συχνή Συχνή Συχνή Συχνή Όχι συχνή
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που συμπεριλαμβάνουν: Εξάνθημα, κνίδωση και κνησμό	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Δυσγευσία Ζάλη	Συχνή Όχι συχνή Μη γνωστή
Οφθαλμικές διαταραχές	Γλαύκωμα Όραση θαμπή Πόνος του οφθαλμού Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση	Μη γνωστή Μη γνωστή Σπάνια Μη γνωστή
Καρδιακές διαταραχές.	Κολπική μαρμαρυγή Ιδιοκοιλιακός ρυθμός Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία Υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές Ταχυκαρδία	Όχι συχνή Όχι συχνή Όχι συχνή Όχι συχνή Συχνή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βήχας	Συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσκοιλιότητα Ξηροστομία	Όχι συχνή Όχι συχνή
Διαταραχές του δέρματος και	Εξάνθημα	Όχι συχνή

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
του υποδόριου ιστού		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Κατακράτηση ούρων Δυσουρία	Μη γνωστή Μη γνωστή

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562, Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> (για την Ελλάδα), των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs) (για την Κύπρο).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η υπερδοσολογία με το βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο μπορεί να προκαλέσει σημεία και συμπτώματα, σύμφωνα με τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των εισπνεόμενων μουσκαρινικών ανταγωνιστών (π.χ., ξηροστομία, διαταραχές της οπτικής προσαρμογής και ταχυκαρδία).

Αν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με την κατάλληλη παρακολούθηση κατά περίπτωση.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για αποφρακτικές παθήσεις των αεραγωγών, αντιχολινεργικά, Κωδικός ATC: R03BB07

#### Μηχανισμός δράσης

Το βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο είναι ένας μακράς δράσης ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων (αναφέρεται επίσης ως αντιχολινεργικό). Είναι ένα παράγωγο της κινουκλιδίνης που είναι ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων με δράση σε πολλούς υπότυπους μουσκαρινικών χολινεργικών υποδοχέων. Το βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο ασκεί τη βρογχοδιασταλτική του δράση μέσω της ανταγωνιστικής αναστολής της δέσμευσης της ακετυλοχολίνης με τους μουσκαρινικούς χολινεργικούς υποδοχείς στο λείο μυ των αεραγωγών. Καταδεικνύει βραδεία αναστρεψιμότητα στον υπότυπο του ανθρώπινου μουσκαρινικού υποδοχέα M3 *in vitro* και μία μακράς διάρκειας δράση *in vivo* όταν χορηγείται απευθείας στους πνεύμονες σε προκλινικά μοντέλα.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μία μελέτη Φάσης III, διάρκειας 6 μηνών (DB2113373) το Incruse Ellipta σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο παρείχε κλινικά σημαντική βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας (όπως μετρήθηκε με τον μέγιστο εκπνεόμενο όγκο σε 1 δευτερόλεπτο [FEV<sub>1</sub>]) σε διάστημα 24 ωρών μετά από άπαξ ημερησίως χορήγηση, η οποία ήταν εμφανής στα 30 λεπτά μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης (βελτίωση έναντι του εικονικού φαρμάκου κατά 102 mL, p<0,001\*). Οι μέσες μέγιστες βελτιώσεις του FEV<sub>1</sub> εντός των πρώτων 6 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν 130 ml (p<0,001\*) την Εβδομάδα 24. Δεν υπήρξαν ενδείξεις ταχυφυλαξίας στην επίδραση του Incruse Ellipta με την πάροδο του χρόνου.

\* Σε αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε διαδικασία στατιστικού ελέγχου βαθμιαίας μείωσης και αυτή η σύγκριση βρισκόταν χαμηλότερα από μία σύγκριση που δεν πέτυχε στατιστική σημαντικότητα. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα για στατιστική σημαντικότητα για την εν λόγω σύγκριση.

## Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση των 500 μικρογραμμαρίων ουμεκλιδινίου (προκαθορισμένη δόση) στο διάστημα QT αξιολογήθηκε σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και μοξιφλοξασίνη μελέτη του QT στην οποία συμμετείχαν 103 υγιείς εθελοντές. Έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις ουμεκλιδινίου 500 μικρογραμμαρίων άπαξ ημερησίως για 10 ημέρες, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στην παράταση του διαστήματος QT (διορθωμένο με τη χρήση της μεθόδου Fridericia) ούτε παρατηρήθηκαν επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό.

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η κλινική αποτελεσματικότητα του Incruse Ellipta χορηγούμενου άπαξ ημερησίως αξιολογήθηκε σε 904 ενήλικες ασθενείς που έλαβαν βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο ή εικονικό φάρμακο από δύο κεντρικές Φάσης III κλινικές μελέτες με κλινική διάγνωση ΧΑΠ: μία μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων (AC4115408) και μία μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων (DB2113373).

### Κεντρικές Μελέτες αποτελεσματικότητας:

#### Επιδράσεις στην πνευμονική λειτουργία

Και στις δύο κεντρικές μελέτες διάρκειας 12 και 24 εβδομάδων, το Incruse Ellipta κατέδειξε στατιστικά και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις της πνευμονικής λειτουργίας (όπως ορίζεται από τη μεταβολή του κατώτατου FEV<sub>1</sub> από την τιμή αναφοράς την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 24 αντίστοιχα, που ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας σε κάθε μελέτη) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλέπε Πίνακα 1). Οι βρογχοδιασταλτικές δράσεις του Incruse Ellipta σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν εμφανείς και στις δύο μελέτες μετά την πρώτη ημέρα θεραπείας και διατηρήθηκαν κατά τις περιόδους θεραπείας διάρκειας 12 και 24 εβδομάδων.

Δεν παρατηρήθηκε εξασθένηση της βρογχοδιασταλτικής δράσης με την πάροδο του χρόνου.

### Πίνακας 1: Κατώτατος FEV<sub>1</sub> (ml) την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 24 (κύριο καταληκτικό σημείο)

Θεραπεία με Incruse Ellipta 55 mcg	Μελέτη 12 Εβδομάδων Διαφορά της θεραπείας <sup>1</sup> 95% Διάστημα εμπιστοσύνης Τιμή-p	Μελέτη 24 Εβδομάδων Διαφορά της θεραπείας <sup>1</sup> 95% Διάστημα εμπιστοσύνης Τιμή-p
Εναντι Εικονικού φαρμάκου	127 (52, 202) <0,001	115 (76, 155) <0,001

mcg = μικρογραμμάρια

<sup>1</sup> μέσοι όροι ελάχιστων τετραγώνων (95% διάστημα εμπιστοσύνης)

Στη κεντρική μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων το Incruse Ellipta κατέδειξε στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη βελτίωση από την τιμή αναφοράς του σταθμισμένου μέσου FEV<sub>1</sub> μέσα σε 0-6 ώρες μετά τη δόση την Εβδομάδα 12 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (166 ml, p<0,001). Στη κεντρική μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων το Incruse Ellipta κατέδειξε στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη βελτίωση από την τιμή αναφοράς του σταθμισμένου μέσου FEV<sub>1</sub> μέσα σε 0-6 ώρες μετά τη δόση την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (150 ml, p<0,001\*).

### Συμπτωματικές εκβάσεις

#### Αναπνευστική δυσχέρεια

Στη μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων δεν καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της εστιακής βαθμολογίας TDI για το Incruse Ellipta (1,0 μονάδες, p=0,05) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 12. Στη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της εστιακής βαθμολογίας TDI για το Incruse Ellipta (1,0 μονάδες, p=0,001) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24.



Στη μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν με τουλάχιστον την ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά (MCID) της 1 μονάδας στην εστιακή βαθμολογία TDI την Εβδομάδα 12 ήταν μεγαλύτερο για το Incuse Ellipta (38%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (15%). Ομοίως, στη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών πέτυχαν εστιακή βαθμολογία TDI  $\geq 1$  μονάδας για το Incuse Ellipta (53%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (41%) την Εβδομάδα 24.

*Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής:*

Στη μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων το Incuse Ellipta επίσης κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής όπως αξιολογήθηκε με τη χρήση του Ερωτηματολογίου St. George για το Αναπνευστικό (SGRQ) στην οποία υποδεικνύεται από τη μείωση της συνολικής βαθμολογίας SGRQ την Εβδομάδα 12 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-7,90 μονάδες,  $p < 0,001$ ). Στη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων καταδείχθηκε μεγαλύτερη βελτίωση από την τιμή αναφοράς της συνολικής βαθμολογίας SGRQ για το Incuse Ellipta (-4,69 μονάδες,  $p = 0,001^*$ ) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24.

Στη μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν με τουλάχιστον την MCID της βαθμολογίας SGRQ (ορίζεται ως μείωση 4 μονάδων από την τιμή αναφοράς) την Εβδομάδα 12 ήταν μεγαλύτερο για το Incuse Ellipta 55 μικρογραμμάριων (44%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (26%). Ομοίως, στη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών πέτυχαν τουλάχιστον την MCID για το Incuse Ellipta την Εβδομάδα 24 (44%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (34%).

#### *Παροξύνσεις της ΧΑΠ*

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων σε ασθενείς με συμπτωματική ΧΑΠ, το Incuse Ellipta μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης μέτριων σοβαρών παροξύνσεων της ΧΑΠ κατά 40% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (ανάλυση του χρόνου έως την πρώτη παρόξυνση, Αναλογία Κινδύνου 0,6, 95% CI: 0,4, 1,0,  $p = 0,035^*$ ). Η πιθανότητα να παρουσιάσουν παρόξυνση οι ασθενείς που λάμβαναν Incuse Ellipta την εβδομάδα 24 ήταν 8,9% σε σύγκριση με 13,7% για το εικονικό φάρμακο. Αυτές οι μελέτες δεν σχεδιάστηκαν ειδικά για να αξιολογήσουν την επίδραση των θεραπειών στις παροξύνσεις της ΧΑΠ και οι ασθενείς αποσύρθηκαν από τη μελέτη εάν εμφανιζόταν παροξύνσεις.

#### *Χρήση ανακουφιστικής αγωγής*

Στη μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, το Incuse Ellipta επέφερε στατιστικά σημαντική μείωση της χρήσης ανακουφιστικής αγωγής με σαλβουταμόλη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (κατά μέσο όρο μείωση κατά 0,7 εισπνοές ανά ημέρα στο διάστημα των Εβδομάδων 1-12,  $p = 0,025$ ) και επέδειξε μεγαλύτερο ποσοστό ημερών κατά τις οποίες δεν ήταν απαραίτητη η χρήση ανακουφιστικής αγωγής (κατά μέσο όρο 46,3%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (κατά μέσο όρο 35,2%, δεν πραγματοποιήθηκε επίσημη στατιστική ανάλυση για αυτό το καταληκτικό σημείο). Στη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων με το Incuse Ellipta, η μέση (SD) μεταβολή από την έναρξη της μελέτης του αριθμού εισπνοών σαλβουταμόλης ως ανακουφιστική αγωγή κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας των 24 εβδομάδων ήταν -1,4 (0,20) για το εικονικό φάρμακο και -1,7 (0,16) για το Incuse Ellipta (Διαφορά = -0,3; 95% CI: -0,8, 0,2,  $p = 0,276$ ). Οι ασθενείς που έλαβαν Incuse Ellipta είχαν μεγαλύτερο ποσοστό ημερών κατά τις οποίες δεν χρειάστηκε ανακουφιστική αγωγή (κατά μέσο όρο 31,1%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (κατά μέσο όρο 21,7%). Για αυτό το καταληκτικό σημείο δεν πραγματοποιήθηκε επίσημη στατιστική ανάλυση.

#### *Υποστηρικτικές μελέτες αποτελεσματικότητας*

Σε μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη 52 εβδομάδων (CTT116855, IMPACT) 10.355 ενήλικων ασθενών με συμπτωματική ΧΑΠ και ιστορικό 1 ή περισσότερων μέτριων ή σοβαρών παροξύνσεων κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 12 μηνών, η θεραπεία με φουροϊκή φλουτικαζόνη/ουμεκλιδίνιο/βιλατερόλη (FF/UMEC/VI 99/55/22 μικρογραμμάρια) άπαξ ημερησίως σε μία μόνο εισπνευστική συσκευή συγκρίθηκε με φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλατερόλη (FF/VI 99/22 μικρογραμμάρια) άπαξ ημερησίως σε μία μόνο εισπνευστική συσκευή. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο ετήσιος ρυθμός των μέτριων και σοβαρών παροξύνσεων κατά τη θεραπεία, σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με FF/UMC/VI σε σύγκριση με FF/VI. Ο

\* Σε αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε διαδικασία ιεραρχικού στατιστικού ελέγχου και αυτή η σύγκριση βρισκόταν χαμηλότερα από μία σύγκριση που δεν πέτυχε στατιστική σημαντικότητα. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα για στατιστική σημαντικότητα για την εν λόγω σύγκριση.

μέσος ετήσιος ρυθμός παροξύνσεων ήταν 0,91 και 1,07 για FF/UMEC/VI και FF/VI αντιστοίχως (Δείκτης Αναλογίας: 0,85, 95% CI: 0,80, 0,90,  $p < 0,001$ ).

Την Εβδομάδα 52, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη μέση μεταβολή των ελαχίστων τετραγώνων (LS) από την αρχική τιμή στον κατώτατο FEV<sub>1</sub> για την ομάδα FF/UMEC/VI σε σύγκριση με την ομάδα FF/VI (μέση μεταβολή: +94 mL έναντι -3 mL, διαφορά μεταξύ των θεραπειών: 97 mL, 95% CI: 85, 109,  $p < 0,001$ ).

Σε δύο μελέτες 12-εβδομάδων, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (200109 και 200110), η προσθήκη του Incruse Ellipta σε φουροϊκή φλουτικαζόνη/βιλαντερόλη (FF/VI) (92/22 μικρογραμμάρια) άπαξ ημερησίως σε ενήλικες ασθενείς με κλινική διάγνωση της ΧΑΠ, οδήγησε σε στατιστικά και κλινικά σημαντική βελτίωση στο κύριο καταληκτικό σημείο του κατώτατου FEV<sub>1</sub> την ημέρα 85 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με FF/VI (124 mL 95% CI: 93, 154,  $p < 0,001$  και 122 mL 95% CI: 91, 152,  $p < 0,001$ ).

Οι βελτιώσεις στη λειτουργία των πνευμόνων υποστηρίχθηκαν από τη μείωση στη χρήση της σαλβουταμόλης κατά τη διάρκεια των Εβδομάδων 1-12 (-0.4 ψεκασμοί ανά ημέρα (95% CI: -0.7, -0.2,  $p < 0,001$ ) και -0.3 ψεκασμοί ανά ημέρα (95% CI: -0.5, -0.1,  $p = 0,003$ )) σε σύγκριση με το συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και FF/VI, αλλά η βελτίωση στο SGRQ κατά την εβδομάδα 12 δεν ήταν στατιστικά σημαντική (200109) ή κλινικά σημαντική (200109 και 200110). Η μικρή διάρκεια των δύο αυτών μελετών και ο περιορισμένος αριθμός περιστατικών παρόξυνσης, αποκλείει κάθε συμπέρασμα σχετικά με την πρόσθετη επίδραση του Incruse Ellipta στον ρυθμό παροξύνσεων της ΧΑΠ.

Δεν αναγνωρίστηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου με την προσθήκη του Incruse Ellipta σε FF/VI σε αυτές τις μελέτες.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Incruse Ellipta σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με ΧΑΠ (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Μετά από εισπνεόμενη χορήγηση του βρωμιούχου ουμεκλιδινίου σε υγιείς εθελοντές, η C<sub>max</sub> επιτεύχθηκε στα 5 έως 15 λεπτά. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του εισπνεόμενου βρωμιούχου ουμεκλιδινίου ήταν κατά μέσο όρο 13% της δόσης, με αμελητέα συνεισφορά της από του στόματος απορρόφησης. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση εισπνεόμενου βρωμιούχου ουμεκλιδινίου, σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε μέσα σε 7 έως 10 ημέρες με 1,5 έως 1,8 φορές μεγαλύτερη συσσώρευση.

#### Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα, ο μέσος όγκος κατανομής ήταν 86 λίτρα. Η *in vitro* σύνδεση με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν κατά μέσο όρο 89%.

#### Βιομετασχηματισμός

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα P450 2D6 (CYP2D6) και αποτελεί υπόστρωμα του διαβιβαστή της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Οι κύριες μεταβολικές οδοί για το βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο είναι ο οξειδωτικός μεταβολισμός (υδροξυλίωση, Ο-απαλκυλίωση) ακολουθούμενος από σύζευξη (γλυκουρονιδίωση, κλπ), που καταλήγουν σε μία σειρά μεταβολιτών με είτε μειωμένη φαρμακολογική δραστηριότητα ή με φαρμακολογική δραστηριότητα που δεν έχει τεκμηριωθεί. Η συστηματική έκθεση στους μεταβολίτες είναι χαμηλή.

#### Αποβολή

Η κάθαρση στο πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν 151 λίτρα/ώρα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, περίπου το 58% της χορηγούμενης ραδιοσημασμένης δόσης (ή το 73% της ραδιενέργειας που ανακτήθηκε) απεκκρίθηκε στα κόπρανα 192 ώρες μετά τη δόση. Η αποβολή μέσω των ούρων αντιστοιχούσε

στο 22% της χορηγούμενης ραδιοσημασμένης στις 168 ώρες (27% της ραδιενέργειας που ανακτήθηκε). Η απέκκριση στα κόπρανα του υλικού που σχετίζεται με το φάρμακο μετά από ενδοφλέβια χορήγηση κατέδειξε απέκκριση στη χολή. Μετά την από του στόματος χορήγηση σε υγιείς άνδρες, η συνολική ραδιενέργεια απεκκρίθηκε κυρίως στα κόπρανα (το 92% της χορηγούμενης ραδιοσημασμένης δόσης ή το 99% της ραδιενέργειας που ανακτήθηκε) μέσα σε 168 ώρες μετά τη δόση. Λιγότερο από 1% της από του στόματος χορηγούμενης δόσης (1% της ραδιενέργειας που ανακτήθηκε) απεκκρίθηκε στα ούρα, υποδηλώνοντας αμελητέα απορρόφηση μετά από χορήγηση από το στόμα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του βρωμιούχου ουμεκλιδινίου στο πλάσμα μετά από εισπνεόμενη χορήγηση για 10 ημέρες ήταν κατά μέσο όρο 19 ώρες, με το 3% έως 4% της δραστικής ουσίας να απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

#### Χαρακτηριστικά σε ειδικές ομάδες ατόμων ή ασθενών

##### *Ηλικιωμένοι*

Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση έδειξε ότι η φαρμακοκινητική του βρωμιούχου ουμεκλιδινίου ήταν παρόμοια μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ ηλικίας 65 ετών και άνω και ασθενών κάτω των 65 ετών.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30mL/min) δεν καταδείχθηκε αύξηση της συστηματικής έκθεσης στο βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο ( $C_{max}$  και AUC) και δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη σύνδεση με πρωτεΐνες ανάμεσα στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και τους υγιείς εθελοντές.

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Class B) δεν καταδείχθηκε αύξηση της συστηματικής έκθεσης στο βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο ( $C_{max}$  και AUC) και δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη σύνδεση με πρωτεΐνες ανάμεσα στους ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και τους υγιείς εθελοντές. Το βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο δεν έχει αξιολογηθεί σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

##### *Λοιποί ειδικοί πληθυσμοί*

Μία πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση έδειξε ότι δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για το βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο βάσει της ηλικίας, της φυλής, του φύλου, της χρήσης εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς ή του σωματικού βάρους. Μία μελέτη σε ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό στο CYP2D6 δεν έδειξε κλινικά σημαντική επίδραση του γενετικού πολυμορφισμού του CYP2D6 στη συστηματική έκθεση στο βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Σε μη κλινικές μελέτες με το βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο, τα ευρήματα ήταν εκείνα που συνήθως σχετίζονται με την κύρια φαρμακολογία των ανταγωνιστών των μουςκαρινικών υποδοχέων και/ή την τοπική ευερεθιστότητα.

#### Τοξικότητα επί της αναπαραγωγής

Το βρωμιούχο ουμεκλιδίνιο δεν είχε τερατογόνο δράση σε αρουραίους ή κουνέλια. Σε μία προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη, η υποδόρια χορήγηση του βρωμιούχου ουμεκλιδινίου σε αρουραίους οδήγησε σε μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους της μητέρας και της κατανάλωσης τροφής και σε ελαφρά μείωση του σωματικού βάρους των νεογνών κατά την περίοδο πριν τον απογαλακτισμό από μητέρες στις οποίες χορηγήθηκε δόση 180 μικρογραμμαρίων/kg/ημέρα (περίπου 80 φορές την κλινική έκθεση στο ουμεκλιδίνιο 55 μικρογραμμαρίων στον άνθρωπο, με βάση την AUC).

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μονοϋδρική λακτόζη,  
Μαγνήσιο στεατικό.

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

Διάρκεια ζωής κατά τη χρήση μετά το άνοιγμα του δίσκου: 6 εβδομάδες

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Αν φυλάσσεται στο ψυγείο, αφήστε τη συσκευή εισπνοών τουλάχιστον μία ώρα ώστε να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση.

Φυλάσσετε τη συσκευή εισπνοών μέσα στο σφραγισμένο δίσκο για να προστατεύεται από την υγρασία και αφαιρέστε μόνο αμέσως πριν από την πρώτη χρήση.

Γράψτε την ημερομηνία που πρέπει να απορριφθεί η συσκευή εισπνοών, στο χώρο που παρέχεται στην ετικέτα. Η ημερομηνία πρέπει να προστεθεί μόλις η συσκευή εισπνοών αφαιρεθεί από το δίσκο.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Η συσκευή εισπνοών Ellipta αποτελείται από ένα σώμα χρώματος γκρι, ένα κάλυμμα επιστομίου χρώματος ανοικτού πράσινου και ένα δοσομετρητή, συσκευασμένα σε δίσκο από φύλλο αλουμινίου που περιέχει ένα φακελίσκο με αφυγραντικό silica gel. Ο δίσκος είναι σφραγισμένος με αφαιρούμενο κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου.

Η συσκευή εισπνοών Ellipta είναι μία συσκευή που αποτελείται από πολλά εξαρτήματα και είναι κατασκευασμένη από πολυπροπυλένιο, πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας, πολυοξυμεθυλένιο, τερεφθαλικό πολυβουτυλένιο, ακρυλονιτρικό βουταδιενικό στυρένιο, πολυανθρακικό και ανοξείδωτο χάλυβα.

Η συσκευή εισπνοών περιέχει μία κυψέλη από φύλλο αλουμινίου των 7 ή των 30 δόσεων.

Συσκευές εισπνοών των 7 και 30 δόσεων  
Πολυσυσκευασία των 3 συσκευών εισπνοών x 30 δόσεις.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Ιρλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/922/001

EU/1/14/922/002

EU/1/14/922/003

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Απριλίου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Ιανουάριος 2019

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

19 Σεπτεμβρίου 2019

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.