

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Incruse® Ellipta®, 55 mikrograma/doza, prašak za inhalaciju, podeljen

INN: umeklidinijum-bromid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna oslobođena doza (doza koja izlazi iz nastavka za usta na inhalatoru) sadrži:
55 mikrograma umeklidinijuma (što odgovara 65 mikrograma umeklidinijum-bromida).

To odgovara odmerenoj dozi od 62,5 mikrograma umeklidinijuma (što odgovara 74,2 mikrograma umeklidinijum-bromida).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna oslobođena doza leka Incruse Ellipta sadrži približno 12,5 mg laktoze (u obliku laktoze, monohidrat).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za inhalaciju, podeljen.

Prašak bele boje u inhalatoru svetlosive boje (Ellipta) sa poklopcem nastavka za usta svetlozelene boje i brojačem doza.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Incruse Ellipta je indikovano kao bronhodilatator u terapiji održavanja kod odraslih pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP) u cilju ublažavanja simptoma.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza je jedna inhalacija umeklidinijum-bromida, jednom dnevno.

Lek Incruse Ellipta treba upotrebljavati, svakog dana u isto vreme, kako bi se održala bronhodilatacija. Maksimalna doza je jedna inhalacija umeklidinijum-bromida, jednom dnevno.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata starijih od 65 godina (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Lek Incruse Ellipta nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre i zato ga kod takvih pacijenata treba koristiti uz oprez (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primene leka Incruse Ellipta u pedijatrijskoj populaciji (uzrasta mlađeg od 18 godina) u terapiji HOBP.

Način primene:

Lek Incruse Ellipta je namenjen isključivo za inhalacionu upotrebu.

Inhalator Ellipta sadrži odmerene doze leka i spreman je za upotrebu.

Inhalator se nalazi u intermedijernom pakovanju od višeslojne folije koje sadrži kesicu sa sredstvom za sušenje u cilju smanjenja vlage. Kesicu sa sredstvom za sušenje treba baciti i ne sme se otvarati, jesti ili inhalirati.

Pacijente treba savetovati da ne otvaraju intermedijerno pakovanje od višeslojne folije sve dok ne budu spremni za inhaliranje doze.

Inhalator se nalazi u „zatvorenom“ položaju kada se prvi put izvadi iz intermedijernog pakovanja od višeslojne folije. U predviđenom prostoru na nalepnici inhalatora treba upisati datum „Upotrebiti do:“. Datum „Upotrebiti do:“ predstavlja 6 nedelja od dana otvaranja intermedijernog pakovanja od višeslojne folije. Nakon ovog datuma inhalator se ne sme više koristiti. Nakon prvog otvaranja, intermedijerno pakovanje od višeslojne folije se može baciti.

Ukoliko se poklopac inhalatora otvori i zatvori bez inhalacije leka, doza leka će se izgubiti. Izgubljena doza će ostati čvrsto zatvorena unutar inhalatora, međutim neće više biti dostupna za inhalaciju.

Ne postoji mogućnost slučajnog uzimanja veće količine ili dvostruke doze leka prilikom jedne inhalacije leka.

Uputstvo za upotrebu:

a) Priprema doze

Otvorite poklopac inhalatora kada ste spremni da uzmete dozu leka. Nemojte tresti inhalator.

Povlačite poklopac prema dole sve dok ne čujete „klik“. Lek je sada spreman za inhaliranje.

Broj na brojaču doza će se smanjiti za 1 u znak potvrde. Ukoliko se broj na brojaču doza ne smanji za 1 kada čujete „klik“, inhalator neće osloboditi dozu leka, te je potrebno poneti ga farmaceutu i posevetovati se s njim.

b) Kako inhalirati lek

Držite inhalator dalje od usta i izdahnite vazduh koliko god možete, do granice neprijatnosti. Nemojte izdisati u inhalator.

Postavite nastavak za usta između usana i čvrsto ga pritisnite usnama. Nemojte prstima blokirati otvore za vazduh u toku primene leka.

- Udahnite jednom, dugo, ravnomerno i duboko. Zadržite taj dah koliko god dugo možete (najmanje 3-4 sekunde).
- Izvadite inhalator iz usta.
- Polako i lagano izdahnite vazduh.

Možda nećete osetiti ukus leka ili osetiti lek, čak i ukoliko koristite inhalator na pravilan način.

Nastavak za usta na inhalatoru možete očistiti **suvom maramicom pre** zatvaranja poklopca.

c) **Zatvorite inhalator**

Povucite poklopac prema gore, koliko je moguće, kako biste prekrili nastavak za usta.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Astma

Umeklidinijum-bromid ne treba primenjivati kod pacijenata sa astmom, s obzirom na to da primena leka nije ispitivana u navedenoj populaciji pacijenata.

Paradokсни bronhospazam

Primena umeklidinijum-bromida može dovesti do pojave paradoksnog bronhospazma, koji može biti opasan po život. Ukoliko dođe do pojave paradoksnog bronhospazma, primenu umeklidinijum-bromida treba prekinuti odmah, i ukoliko je potrebno, primeniti drugu terapiju.

Pogoršanje bolesti

Umeklidinijum-bromid je namenjen u terapiji održavanja kod pacijenata sa HOBP. Ne sme se primenjivati za ublažavanje akutnih simptoma bolesti, tj. kao terapija za brzo ublažavanje simptoma (engl. *rescue therapy*) u lečenju akutnih epizoda bronhospazma. U terapiji akutnih simptoma bolesti treba primeniti kratkododelujuće inhalatorne bronhodilatatore. Učestalija primena kratkododelujućih bronhodilatatora za ublažavanje simptoma ukazuje na pogoršanje bolesti. U slučaju pogoršanja HOBP u toku terapije lekom Incruse Ellipta, potrebno je ponovo proceniti stanje pacijenta i terapiju HOBP-a.

Dejstva na kardiovaskularni sistem

Nakon primene lekova iz grupe antagonista muskarinskih receptora, uključujući i primenu umeklidinijum-bromida, može doći do pojave dejstava na kardiovaskularni sistem, kao što su srčane aritmije, npr. atrijalna fibrilacija i tahikardija. Pacijenti sa klinički značajnim, nekontrolisanim srčanim oboljenjem su bili izostavljeni iz kliničkih ispitivanja. Prema tome, umeklidinijum-bromid bi trebalo sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa teškim kardiovaskularnim poremećajima, posebno kod pacijenata sa srčanim aritmijama.

Antimuskarinska aktivnost

Usled antimuskarskog dejstva, umeklidinijum-bromid treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa urinarnom retencijom ili glaukomom uskog ugla.

Pomoćne supstance

Lek Incruse Ellipta sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Klinički značajne interakcije posredovane umeklidinijum-bromidom u kliničkim dozama, smatra se da su malo verovatne zbog malih koncentracija leka u plazmi, koje se postižu nakon inhalacione upotrebe.

Drugi lekovi iz grupe antagonista muskarinskih receptora

Istovremena primena umeklidinijum-bromida sa drugim lekovima iz grupe dugodelujućih muskarinskih antagonista ili lekovima koji sadrže navedenu aktivnu supstancu nije ispitivana i ne preporučuje se, s obzirom na to da navedena primena može potencirati pojavu poznatih neželjenih reakcija udruženih sa primenom muskarinskih antagonista.

Interakcije zasnovane na metabolizmu i transporterima

Umeklidinijum-bromid je supstrat citohroma P450 2D6 (CYP2D6). Farmakokinetika umeklidinijum-bromida u stanju ravnoteže procenjavana je kod zdravih dobrovoljaca kojima nedostaje CYP2D6 (slabi metabolizer). Nije zabeležen uticaj na vrednost PIK ili C_{max} umeklidinijuma pri primeni četvostruko većih terapijskih doza. Prilikom primene osmostruko većih doza zabeležena je približno 1,3 puta veća vrednost PIK umeklidinijum-bromida, bez uticaja na vrednost C_{max} umeklidinijum-bromida. S obzirom na raspon navedenih promena, ne očekuju se klinički značajne interakcije ukoliko se umeklidinijum istovremeno primenjuje sa CYP2D6 inhibitorima ili ukoliko se umeklidinijum primenjuje pacijentima sa genetskim nedostatkom aktivnosti CYP2D6 (slabi metabolizeri).

Umeklidinijum-bromid je supstrat za P-glikoprotein transporter (P-gp). Uticaj umerenog inhibitora P-glikoproteina, verapamila (240 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku umeklidinijum-bromida u stanju ravnoteže, procenjivan je kod zdravih dobrovoljaca. Nije zabeležen uticaj verapamila na vrednost C_{max} umeklidinijum-bromida. Zabeleženo je približno 1,4 puta povećanje vrednosti PIK-a umeklidinijum-bromida. S obzirom na raspon navedenih promena, ne očekuju se klinički značajne interakcije ukoliko se umeklidinijum-bromid istovremeno primenjuje sa inhibitorima P-glikoproteina.

Primena drugih lekova za HOBP

Iako nisu sprovedena formalna *in vivo* ispitivanja interakcije lekova, pri istovremenoj inhalacionoj primeni umeklidinijum-bromida i drugih lekova za terapiju HOBP, uključujući kratkododelujuće i dugodelujuće bronhodilatatore iz grupe simpatomimetika i inhalacione kortikosteroide nije bilo kliničkih dokaza interakcije između navedenih lekova.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni umeklidinijum-bromida kod trudnica. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

Lek Incruse Eliipta se u toku trudnoće može primenjivati samo ukoliko je očekivana korist za majku veća od potencijalnog rizika za fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se umeklidinijum-bromid izlučuje u majčino mleko. Nije moguće isključiti rizik za dojenju novorođenčad/odojčad.

Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija lekom Incruse Eliipta mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom Incruse Eliipta za ženu.

Plodnost

Nema podataka o uticaju primene umeklidinijum-bromida na plodnost kod ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu dokazala uticaj umeklidinijum-bromida na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Incruse Eliipta nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljena neželjena dejstva udružena sa primenom leka Incruse Eliipta bila su nazofaringitis i infekcije gornjeg dela respiratornog trakta.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Bezbednosni profil umeklidinijum-bromida je procenjen na osnovu podataka dobijenih nakon primene doze od 55 mikrograma ili nakon primene veće doze kod 1663 pacijenta sa HOBP u periodu do godinu dana. Navedeno uključuje 576 pacijenata kojima je primenjena preporučena doza od 55 mikrograma jednom dnevno.

Učestalost pojave neželjenih reakcija navedenih u tabeli u nastavku tekstu uključuje okvirnu incidencu pojave neželjenih dejstava dobijenu iz četiri ispitivanja efikasnosti i dugotrajnog ispitivanja bezbednosti (koje je uključivalo 1412 pacijenata kojima je primenjen umeklidinijum-bromid).

Učestalosti pojave neželjenih dejstava su definisane kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Neželjeno dejstvo	Učestalost
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis	Često
	Infekcija gornjeg dela respiratornog trakta	Često
	Infekcija urinarnog trakta	Često
	Sinuzitis	Često
	Faringitis	Povremeno
Poremećaji imunskog sistema	Reakcije preosetljivosti koje uključuju: osip, urtikariju i pruritus	Povremeno
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Često
	Disgezija	Povremeno
	Vrtoglavica	Nepoznato
Poremećaji oka	Glaukom	Nepoznato
	Zamućen vid	Nepoznato
	Bol u oku	Retko
	Povišen intraokularni pritisak	Nepoznato
Kardiološki poremećaji	Atrijalna fibrilacija	Povremeno
	Idioventrikularni ritam	Povremeno
	Supraventrikularna tahikardija	Povremeno
	Supraventrikularne ekstrasistole	Povremeno
	Tahikardija	Često
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj	Često
Gastrointestinalni poremećaji	Konstipacija	Često

	Suva usta	Povremeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Povremeno
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Retencija urina	Nepoznato
	Dizurija	Nepoznato

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje umeklidinijum-bromidom verovatno će dovesti do pojave znakova i simptoma koji odgovaraju poznatim neželjenim dejstvima koja se javljaju nakon primene inhalacionih muskarinskih antagonista (npr. suva usta, poremećaji akomodacije oka i tahikardija).

Ukoliko dođe do predoziranja potrebno je primeniti suportivnu terapiju uz odgovarajuće praćenje stanja pacijenta ukoliko je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi koji se primenjuju u opstruktivnim bolestima disajnih puteva; antiholinergici

ATC kod: R03BB07

Mehanizam dejstva:

Umeklidinijum-bromid je dugodelujući antagonist muskarinskih receptora (takođe se naziva i antiholinergik). Derivat je hinuklidina i antagonist muskarinskih receptora sa aktivnošću na mnogim podtipovima muskarinskih holinergičkih receptora. Umeklidinijum-bromid ostvaruje svoje bronhodilatatorno dejstvo kompetitivnom inhibicijom vezivanja acetilholina za muskarinske holinergičke receptore na glatkoj muskulaturi disajnih puteva. Pokazuje sporu reverzibilnost za M3 podtip muskarinskih receptora kod ljudi *in vitro* i u pretkliničkim modelima dugotrajnu aktivnost *in vivo* ukoliko se primenjuje direktno u pluća.

Farmakodinamska dejstva

U ispitivanju faze III u trajanju od 6 meseci (DB2113373), lek Incruse Ellipta je, u odnosu na placebo, doveo do klinički značajnog poboljšanja plućne funkcije (mereno na osnovu forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi [FEV₁]) u toku perioda od 24 časa nakon primene jednom dnevno, što je bilo uočljivo nakon

30 minuta od primene prve doze (poboljšanje za 102 mL u odnosu na placebo, $p < 0,001^*$). Srednja vrednost najvećih poboljšanja FEV₁ unutar prvih 6 sati nakon primene leka u odnosu na primenu placeba iznosila je 130 mL ($p < 0,001^*$) u 24. nedelji. Nije bilo znakova tahifilakse u dejstvu leka Incruse Ellipta tokom vremena.

Elektrofiziologija srca

Dejstvo umeklidinijuma u dozi od 500 mikrograma (prašak za inhalaciju, podeljen) na QT interval je procenjivan u placebo i moksifloksacinom kontrolisanom QT ispitivanju kod 103 zdrava dobrovoljca. Nakon primene ponovljenih doza od 500 mikrograma umeklidinijuma jednom dnevno tokom 10 dana, nije primećen klinički značajan uticaj na produženje QT intervala (korekcija metodom prema Fridericiji) niti uticaji na frekvencu srca.

Klinička efikasnost i bezbednost

Klinička efikasnost leka Incruse Ellipta, primenjenog jednom dnevno, procenjivana je kod 904 odrasla pacijenta sa kliničkom dijagnozom HOBP, koji su primali umeklidinijum-bromid ili placebo u okviru dva pivotalna klinička ispitivanja faze III; ispitivanje u trajanju od 12 nedelja (AC4115408) i ispitivanje u trajanju od 24 nedelje (DB2113373).

Pivotalna ispitivanja efikasnosti

Dejstva na plućnu funkciju

U oba pivotalna ispitivanja u trajanju od 12 i 24 nedelja, lek Incruse Ellipta pokazao je statistički značajno i klinički važno poboljšanje funkcije pluća (definisano promenom najniže vrednosti FEV₁ u 12. nedelji, odnosno 24. nedelji u odnosu na početne vrednosti, što je bio primarni parametar praćenja efikasnosti svakog od ispitivanja) u poređenju sa placebo (videti Tabelu 1). Bronhodilatatorna dejstva leka Incruse Ellipta u poređenju sa placebo bila su uočljiva nakon prvog dana terapije u okviru oba ispitivanja i održana su tokom perioda primene terapije u trajanju od 12 i 24 nedelje.

Nije bilo slabljenja bronhodilatatornog dejstva tokom vremena.

Tabela 1: Najniža vrednost FEV₁ (mL) u 12. i 24. nedelji (primarni parametar praćenja)

Terapija lekom Incruse Ellipta 55 mikrograma	Ispitivanje u trajanju od 12 nedelja Terapijska razlika¹ 95% interval pouzdanosti p-vrednost	Ispitivanje u trajanju od 24 nedelje Terapijska razlika¹ 95% interval pouzdanosti p-vrednost
U odnosu na placebo	127 (52,202) <0,001	115 (76,155) <0,001

¹srednja vrednost po metodi najmanjih kvadrata (95% interval pouzdanosti)

U pivotalnom ispitivanju u trajanju od 12 nedelja, lek Incruse Ellipta je u 12. nedelji pokazao statistički značajno veće poboljšanje ponderisane srednje vrednosti FEV₁ u periodu od 0 do 6 časova nakon primene doze u odnosu na početne vrednosti, u poređenju sa placebo (166 mL, $p < 0,001$).

U pivotalnom ispitivanju u trajanju od 24 nedelje, lek Incruse Ellipta je u 24. nedelji pokazao veće poboljšanje ponderisane srednje vrednosti FEV₁ u periodu od 0 do 6 časova nakon primene doze u odnosu na početne vrednosti, u poređenju sa placebo (150 mL, $p < 0,001^*$).

*U okviru navedenog ispitivanja korišćen je postupak statističkog ispitivanja koji je zasnovan na postepenom smanjivanju doze (tzv. *step-down*); navedeno poređenje je bilo ispod poređenja kojim nije postignuta statistička značajnost. Zato, ne može se doneti zaključak o statističkom značaju navedenog poređenja.

Ishodi u pogledu simptoma bolesti

Nedostatak vazduha:

U ispitivanju u trajanju od 12 nedelja, za lek Incruse Ellipta u 12. nedelji nije pokazano statistički značajno poboljšanje ukupnog rezultata. Promene indeksa dispneje (engl. *Transitional Dyspnoea Index*, TDI) u poređenju sa placebo (1,0 jedinica; $p=0,05$). U ispitivanju u trajanju od 24 nedelje, za lek Incruse Ellipta u 24. nedelji je pokazano statistički značajno poboljšanje ukupnog TDI rezultata u poređenju sa placebo (1,0 jedinica; $p<0,001$).

U ispitivanju u trajanju od 12 nedelja, udeo pacijenata koji su u 12. nedelji odgovorili najmanje sa minimalnom klinički značajnom razlikom (engl. *Minimum clinically important difference*, MCID) od 1 jedinice u ukupnom TDI rezultatu bio je veći prilikom primene leka Incruse Ellipta (38%) u poređenju sa primenom placeba (15%). Slično tome, u ispitivanju u trajanju od 24 nedelje, u 24. nedelji veći udeo pacijenata je postigao ≥ 1 jedinica u ukupnom TDI rezultatu prilikom primene leka Incruse Ellipta (53%) u poređenju sa primenom placeba (41%).

Kvalitet života povezan sa zdravljem:

U ispitivanju u trajanju od 12 nedelja, lek Incruse Ellipta je takođe pokazao statistički značajno poboljšanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem, mereno korišćenjem upitnika SGRQ (engl. *St. George's Respiratory Questionnaire*), na šta ukazuje smanjenje ukupnog skora SGRQ u 12. nedelji u poređenju sa placebo (-7,90 jedinica, $p<0,001$). U ispitivanju u trajanju od 24 nedelje, lek Incruse Ellipta je u 24. nedelji pokazao veće poboljšanje promene ukupnog skora SGRQ u odnosu na početne vrednosti u poređenju sa placebo (-4,69 jedinica, $p<0,001^*$).

U ispitivanju u trajanju od 12 nedelja, udeo pacijenata koji su u 12. nedelji odgovorili najmanje sa MCID skora SGRQ (definisano kao smanjenje za 4 jedinice u odnosu na početnu vrednost) bio je veći nakon primene leka Incruse Ellipta u dozi od 55 mikrograma (44%) u poređenju sa primenom placeba (26%).

Slično tome, u ispitivanju u trajanju od 24 nedelje, u 24. nedelji veći udeo pacijenata je postigao najmanje MCID prilikom primene leka Incruse Ellipta (44%) u poređenju sa primenom placeba (34%).

HOBP egzacerbacije

U placebo kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 24 nedelje kod pacijenata sa simptomatskom HOBP, primena leka Incruse Ellipta umanjila je rizik od pojave umerenih/teških HOBP egzacerbacija za 40% u poređenju sa primenom placeba (na osnovu analize vremena do pojave prve egzacerbacije; odnos rizika 0,6; 95% CI: 0,4; 1,0; $p=0,035^*$). Verovatnoća od pojave egzacerbacija kod pacijenata koji primenjuje lek Incruse Ellipta u 24. nedelji terapije iznosila je 8,9% u odnosu na 13,7% za placebo. Navedena ispitivanja nisu bila posebno dizajnirana za procenu efekta terapije na HOBP egzacerbacije, pa su u slučaju pojave egzacerbacija pacijenti bili isključeni iz ispitivanja.

Primena leka za brzo uklanjanje simptoma

U ispitivanju u trajanju od 12 nedelja, primena leka Incruse Ellipta je statistički značajno smanjila upotrebu salbutamola kao leka za brzo ublažavanje simptoma u poređenju sa primenom placeba (prosečno smanjenje od 0,7 udisaja na dan unutar perioda od 1-12 nedelja; $p=0,025$) i dovela do većeg procenta dana kada nije bilo potrebe za primenom leka za brzo ublažavanje simptoma (u proseku 46,3%) u poređenju sa primenom placeba (u proseku 35,2%; nije sprovedena formalna statistička analiza za navedeni parametar praćenja). U ispitivanju primene leka Incruse Ellipta u trajanju od 24 nedelje, srednja vrednost (SD) promene u odnosu na početnu vrednost u broju udisaja salbutamola kao leka za brzo ublažavanje simptoma unutar perioda primene terapije od 24 nedelje iznosila je -1,4 (0,20) za placebo i -1,7 (0,16) za lek Incruse Ellipta (razlika = -0,3; 95% CI: -0,8; 0,2; $p=0,276$). Pacijenti koji su primenjivali lek Incruse Ellipta imali su veći procenat dana kada nije bilo potrebe za primenom leka za brzo ublažavanje simptoma (u proseku 31,1%) u poređenju sa placebo (u proseku 21,7%). Nije sprovedena formalna statistička analiza za navedeni parametar praćenja.

*U okviru navedenog ispitivanja korišćen je postupak statističkog ispitivanja koji je zasnovan na postepenom smanjivanju doze (engl. *step-down*); navedeno poređenje je bilo ispod poređenja kojim nije postignuta statistička značajnost. Zato, ne može se doneti zaključak o statističkom značaju navedenog poređenja.

Dodatna ispitivanja efikasnosti

U randomizovanom, dvostruko slepom ispitivanju u trajanju od 52 nedelje (CTT116855, IMPACT), sprovedenom kod 10355 odraslih pacijenata sa simptomskom HOBP i jednom ili više umerenih ili teških egzacerbacija u anamnezi u prethodnih 12 meseci, upoređivana je terapija vilanterolom/umeklidinijumom/flutikazonfuroatom (VI/UMEC/FF 22/55/92 mikrograma) jednom dnevno primenjena u jednom inhalatoru sa terapijom vilanterolom/flutikazonfuroatom (VI/FF 22/92 mikrograma) jednom dnevno primenjenom u jednom inhalatoru. Primarni parametar praćenja bila je godišnja stopa umerenih i teških egzacerbacija tokom terapije kod ispitanika lečenih VI/UMEC/FF u poređenju sa VI/FF. Srednja vrednost godišnje stope egzacerbacija bila je 0,91 za VI/UMEC/FF i 1,07 za VI/FF (odnos stopa: 0,85; 95% CI: 0,80; 0,90; $p < 0,001$).

U 52. nedelji, statistički značajno poboljšanje srednje vrednosti promene najniže vrednosti FEV₁ u odnosu na početne vrednosti, dobijene metodom najmanjih kvadrata, uočeno je za VI/UMEC/FF u poređenju sa VI/FF (srednja vrednost promene: +94 mL u odnosu na -3 mL; terapijska razlika: 97 mL; 95% CI: 85, 109; $p < 0,001$).

U dva placebo kontrolisana ispitivanja u trajanju od 12 nedelja (200109 i 200110), dodavanje leka Incruse Ellipta vilanterolu/flutikazonfuroau (VI/FF) (22/92 mikrograma) jednom dnevno kod odraslih pacijenata sa kliničkom dijagnozom HOBP dovela je do statistički značajnog i klinički važnog poboljšanja primarnog parametra praćenja najniže vrednosti FEV₁ 85.dana u poređenju sa primenom placeba uz VI/FF (124 mL 95% CI: 93, 154; $p < 0,001$ i 122 mL 95% CI: 91, 152, $p < 0,001$).

Poboljšanja funkcije pluća bila su podržana smanjenjem upotrebe salbutamola unutar perioda od 1-12 nedelja (-0,4 udisaja na dan (95% CI: -0,7; -0,2; $p < 0,001$) i -0,3 udisaja na dan (95% CI: -0,5; -0,1; $p = 0,003$)) u poređenju sa primenom placeba uz VI/FF, dok poboljšanja vrednosti skora SGRQ u 12.nedelji nisu bila statistički značajna (200109) ili klinički važna (200109 i 200110). Donošenje bilo kakvog zaključka o dodatnom dejstvu leka Incruse Ellipta na stopu HOBP egzacerbacija onemogućeno je usled kratkog trajanja ova dva ispitivanja i ograničenog broja događaja egzacerbacije.

U navedenim ispitivanjima, prilikom dodavanja leka Incruse Ellipta uz VI/FF nisu identifikovane nove neželjene reakcije.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Incruse Ellipta u svim podgrupama pedijatrijske populacije za HOBP (videte odeljak 4.2. za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon inhalacione primene umeklidinijum-bromida kod zdravih dobrovoljaca, vrednost C_{max} se postiže nakon 5 do 15 minuta. Apsolutna bioraspoloživost umeklidinijum-bromida primenjenog inhalacionim putem bila je u proseku 13% doze, pri čemu je udeo oralne resorpcije bio zanemarljiv. Nakon inhalacione primene ponovljenih doza umeklidinijum-bromida, stanje ravnoteže je postignuto unutar perioda od 7 do 10 dana sa 1,5 do 1,8-strukom kumulacijom.

Distribucija

Nakon intravenske primene kod zdravih dobrovoljaca, srednja vrednost volumena distribucije iznosila je 86 litara. *In vitro* vezivanje za proteine humane plazme bilo je u proseku 89%.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja su pokazala je da se umeklidinijum-bromid prvenstveno metaboliše posredstvom citohroma P450 2D6 (CYP2D6), i da je supstrat P-glikoprotein (P-gp) transportera. Primarni metabolički putevi umeklidinijum-bromida su oksidativni (hidroksilacija, O-dealkilacija) praćeni konjugacijom

(glukuronidacija, itd.), čime se stvara niz metabolita ili sa smanjenom farmakološkom aktivnošću ili za koje farmakološka aktivnost još nije ustanovljena. Sistemska izloženost metabolitima je niska.

Eliminacija

Klirens plazme nakon intravenske primene iznosio je 151 L/sat. Nakon intravenske primene, približno 58% primenjene doze obeležene radioizotopima (ili 73% pronađene radioaktivnosti) izlučilo se fecesom za 192 sata nakon primene doze. Urinom se eliminisalo 22% primenjene doze obeležene radioizotopima za 168 sati (27% pronađene radioaktivnosti). Izlučivanje supstanci koje potiču iz leka fecesom nakon intravenske primene, ukazuju na izlučivanje u žuč. Nakon oralne primene kod zdravih ispitanika muškog pola, ukupna radioaktivnost se izlučila primarno fecesom (92% doze obeležene radioizotopima ili 99% pronađene radioaktivnosti) za 168 sati nakon primene doze. Manje od 1% oralno primenjene doze (1% pronađene radioaktivnosti) izlučilo se urinom, ukazujući na zanemarljivu resorpciju nakon oralne primene. Poluvreme eliminacije umeklidinijum-bromida u plazmi nakon inhalacione primene tokom 10 dana je u proseku iznosilo 19 sati, pri čemu se, u stanju ravnoteže, 3-4% aktivne supstance izlučilo urinom u nepromenjenom obliku.

Karakteristike u posebnim grupama ispitanika ili pacijenata

Stariji pacijenti

Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da je farmakokinetika umeklidinijum-bromida slična kod pacijenata sa HOBP životne dobi 65 godina i starijih i kod onih mlađih od 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) nije zabeleženo povećanje u sistemske izloženosti umeklidinijum-bromidu (vrednost C_{max} i PIK). Nije zabeležena promena vezivanja za proteine kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce.

Oštećenje funkcije jetre

Kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh*, B nivo oštećenja) nije zabeleženo povećanje u sistemske izloženosti umeklidinijum-bromidu (vrednost C_{max} i PIK). Nije zabeležena promena vezivanja za proteine kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na zdrave dobrovoljce. Primena umeklidinijum-bromida nije procenjivana kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Ostale posebne populacije

Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da nije potrebno prilagođavanje doze umeklidinijum-bromida u odnosu na životnu dob, rasu, pol, primenu inhalacionih kortikosteroida ili telesnu masu. Ispitivanje sa slabim metabolizerima CYP2D6 nije pokazalo klinički značajno dejstvo CYP2D6 genetskog polimorfizma na sistemske izloženosti umeklidinijum-bromidu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. U pretkliničkim ispitivanjima sa umeklidinijum-bromidom, rezultati su bili jednaki onima koji su tipično udruženi sa primarnom farmakologijom antagonista muskarinskih receptora i/ili lokalnom iritacijom.

Reproduktivna toksičnost

Umeklidinijum-bromid nije bio teratogen kod pacova ili kunića. U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju, supkutana primena umeklidinijum-bromida kod pacova dovela je do smanjenja porasta telesne mase majke i smanjenog unosa hrane i do blagog smanjenja telesne mase mladunčadi pre prestanka sisanja kod ženki kojima je primenjivana doza od 180 mikrograma/kg/dan (izloženost približno 80 puta veća od kliničke izloženosti kod ljudi nakon primene umeklidinijuma u dozi od 55 mikrograma, utvrđeno na osnovu vrednosti PIK).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat;

Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja intermedijernog pakovanja: 6 nedelja. Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Ako se inhalator čuva u frižideru, treba pričekati najmanje jedan sat pre primene da se ugrije na sobnoj temperaturi.

Inhalator čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage i neposredno pre prve primene leka, ukloniti višeslojnu foliju sa intermedijernog pakovanja.

Upotrebiti unutar perioda od 6 nedelja nakon prvog otvaranja intermedijernog pakovanja.

Na nalepnici koja se nalazi na inhalatoru u predviđenom prostoru „Upotrebiti do:” upisati datum do kada lek treba upotrebiti nakon prvog otvaranja intermedijernog pakovanja.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je inhalator Ellipta (svetlosive boje sa poklopcem nastavka za usta svetlozelene boje i brojačem doza) u kome se nalazi prašak bele boje upakovan u višeslojnu aluminijumsku foliju (blister traka) sa 30 doza leka.

Inhalator se nalazi u intermedijernom pakovanju (kontejner od višeslojne folije) koji sadrži kesicu sa sredstvom za sušenje sa ciljem smanjenja vlage unutar pakovanja.

Intermedijerno pakovanje je zatvoreno folijom koja se može odlepiti.

Inhalator je uređaj sastavljen iz više delova izrađenih od polipropilena, polietilena visoke gustine, polioksimetilena, polibutilentereftalata, akrilonitril butadien stirena, polikarbonata i nerđajućeg čelika.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan inhalator (Ellipta) (ukupno 30 doza) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorušćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO GLAXOSMITHKLINE EXPORT LIMITED, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD),
Omladinskih brigada 88, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04952-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 02.06.2015.

Datum obnove dozvole: 31.07.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2020.