

Produktresumé (SPC): Denna text är avsedd för vårdpersonal.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Incruse Ellipta 55 mikrogram inhalationspulver, avdelad dos

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje inhalation ger en dos (den dos som lämnar munstycket) på 55 mikrogram umeklidinium (*Umeclidinium*) (motsvarande 65 mikrogram umeklidiniumbromid (*Umeclidinii bromidum*)). Detta motsvarar en avdelad dos om 62,5 mikrogram umeklidinium (*Umeclidinium*), vilket motsvarar 74,2 mikrogram umeklidiniumbromid (*Umeclidinii bromidum*).

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje avgiven dos innehåller cirka 12,5 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, avdelad dos (inhalationspulver)

Vitt pulver i en grå inhalator (Ellipta) med ljusgrönt skyddslock över munstycket och en dosräknare.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Incruse Ellipta är indicerat som bronkdilaterande underhållsbehandling för att lindra symtom hos vuxna patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är en inhalation en gång dagligen.

Det ska administreras varje dag, vid samma tidpunkt, för att upprätthålla bronkdilatation. Maximal dos är inhalation av en dos en gång dagligen. Om en dos missas ska nästa dos inhaleras vid den vanliga tiden nästa dag.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter i åldern 65 år eller äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion.

Umeklidinium har inte studerats hos patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning och ska användas med försiktighet (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av umeklidinium för en pediatrisk population (under 18 år) för indikationen KOL.

Administreringssätt

Endast för inhalation.

Följande anvisning för inhalatorn med 30 doser (30 dagars förbrukning) gäller även för inhalatorn med 7 doser (7 dagars förbrukning).

Inhalatorn är förpackad i ett tråg som innehåller en påse torkmedel för att minska fuktigheten. Påsen med torkmedlet ska kastas och får inte öppnas, förtäras eller inhaleras.

Patienten ska informeras om att inte öppna folietråget förrän patienten är redo att inhalera en dos.

Om skyddslocket på inhalatorn öppnas och stängs utan att läkemedlet inhaleras har dosen gått förlorad. Dosen finns skyddad, kvar inuti inhalatorn men det går inte längre att inhalera den.

Det är inte möjligt att av misstag ta för mycket läkemedel eller ta dubbel dos i en och samma inhalation.

Användarinstruktioner

a) Förbereda en dos

Öppna skyddslocket när det är dags att inhalera en dos. Skaka inte inhalatorn.

Skjut skyddslocket nedåt tills ett "klick" hörs. Nu är läkemedlet klart att inhaleras.

För att bekräfta räknar dosräknaren ner 1 dos. Om dosräknaren inte räknar ner när du hör "klickljudet" kommer inhalatorn inte att avge någon dos. Ta med inhalatorn till apoteket för råd.

b) Hur läkemedlet ska inhaleras

Håll inhalatorn bort från munnen och andas ut så mycket som känns bekvämt. Andas inte ut i inhalatorn.

Munstycket sätts mellan läpparna och läpparna formas sedan runt det. Tapp inte till luftventilerna med fingrarna under användningen.

- Inhalera med ett långt, jämnt och djupt andetag. Håll andan så länge som möjligt (minst 3-4 sekunder).
- Ta bort inhalatorn från munnen.
- Andas ut långsamt och försiktigt.

Det är möjligt att läkemedlet varken smakar eller känns, även om inhalatorn används på rätt sätt.

Munstycket kan rengöras med en torr pappershandduk/servett, innan locket stängs.

c) Stäng inhalatorn

Skjut skyddslocket uppåt så långt det går för att skydda munstycket.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Astma

Umeklidinium ska inte användas till patienter med astma eftersom det inte har studerats hos denna patientgrupp.

Paradoxal bronkospasm

Administrering av umeklidinium kan framkalla paradoxal bronkospasm som kan vara livshotande. Om paradoxal bronkospasm uppträder ska behandlingen avbrytas omedelbart och alternativ behandling sättas in vid behov.

Försämrad sjukdom

Umeklidinium är avsett som underhållsbehandling av KOL. Det ska inte användas för lindring av akuta symtom, dvs. inte som symptomatisk behandling vid akuta episoder av bronkospasm. Akuta symtom ska behandlas med en kortverkande inhalerad bronkdilaterare. Ökad användning av kortverkande bronkdilaterare för att lindra symtomen tyder på att sjukdomskontrollen försämrats. Vid försämrad KOL under behandlingen med umeklidinium ska en förnyad bedömning av patienten och KOL-behandlingen göras.

Kardiovaskulära effekter

Kardiovaskulära effekter såsom hjärtarytmier, t.ex. förmaksflimmer och takykardi, kan förekomma efter administrering av muskarinreceptorantagonister, däribland umeklidinium (se avsnitt 4.8). Patienter med kliniskt signifikant okontrollerad kardiovaskulär sjukdom exkluderas från de kliniska studierna. Umeklidinium ska därför användas med försiktighet till patienter med allvarliga kardiovaskulära sjukdomar, i synnerhet hjärtarytmier.

Antimuskarin effekt

På grund av sin antimuskarina effekt ska umeklidinium användas med försiktighet till patienter med urinretention eller trångvinkelglaukom.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner som medieras av umeklidinium i kliniska doser anses osannolika tack vare de låga plasmakoncentrationer som uppnås efter inhalation.

Andra antimuskarina läkemedel

Samtidig administrering av umeklidinium och andra långtidsverkande muskarinantagonister eller läkemedel som innehåller denna aktiva substans har inte studerats och rekommenderas inte eftersom att det kan förstärka kända biverkningar av muskarinantagonister.

Metabola och transportörrelaterade interaktioner

Umeklidinium är ett substrat för cytokrom P450 2D6 (CYP2D6). Farmakokinetiken hos umeklidinium vid steady state undersöktes hos friska frivilliga som saknade CYP2D6 (långsamma metaboliserare). Ingen effekt på AUC eller $C_{\max}$ för umeklidinium observerades vid en dos som var fyra gånger högre än den terapeutiska dosen. Vid en åtta gånger högre dos sågs en ungefär 1,3-faldig ökning av AUC för umeklidinium, men ingen effekt på $C_{\max}$ för umeklidinium. Baserat på storleken av dessa förändringar förväntas inte några kliniskt relevanta interaktioner när umeklidinium ges samtidigt som CYP2D6-hämmare eller när det ges till personer med genetisk brist på CYP2D6 (långsamma metaboliserare).

Umeklidinium är substrat för transportproteinet P-glykoprotein (P-gp). Effekten av den måttliga P-gp-hämmaren verapamil (240 mg en gång dagligen) på farmakokinetiken hos umeklidinium vid steady state har undersökts hos friska frivilliga personer. Ingen effekt av verapamil observerades på $C_{\max}$ för umeklidinium. En ungefär 1,4-faldig ökning av AUC för umeklidinium observerades. Baserat på storleken av dessa förändringar förväntas ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion när umeklidinium ges samtidigt med P-gp-hämmare.

Andra läkemedel mot KOL

Även om inga formella interaktionsstudier har utförts *in vivo* har inhalerat umeklidinium använts samtidigt med andra läkemedel mot KOL, däribland kort- och långverkande sympatomimetiska bronkdilaterare och inhalerade kortikosteroider, utan klinisk evidens på läkemedelsinteraktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av umeklidinium hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Umeklidinium ska användas under graviditet endast om den förväntade nyttan för modern motiverar den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om umeklidinium utsöndras i human bröstmjolk. En risk för nyfödda barn/spädbarn som ammas kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Incruse Ellipta efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data gällande effekterna av umeklidinium på fertiliteten hos människa. Djurstudier tyder inte på några effekter av umeklidinium på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Umeklidinium har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats är nasofaryngit (6 %) och övre luftvägsinfektion (5 %).

Tabell över biverkningar

Säkerhetsprofilen för umeklidinium har utvärderats hos patienter med KOL som fick doser på 55 mikrogram eller högre i upp till ett år. Detta inkluderar patienter som fick den rekommenderade dosen på 55 mikrogram en gång dagligen.

De frekvenstal som anges för biverkningarna i tabellen nedan omfattar total incidens som observerats i effektstudier, i studien av långtidssäkerhet (som omfattade patienter som fick umeklidinium), studier efter försäljningsgodkännandet och spontanrapportering.

Biverkningsfrekvensen anges på följande sätt: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit	Vanliga
	Övre luftvägsinfektion	Vanliga
	Urinvägsinfektion	Vanliga
	Sinuit	Vanliga
	Faryngit	Mindre vanliga
Immunsystemsjukdomar	Överkänslighetsreaktioner inklusive hudutslag och urtikaria och pruritus.	Mindre vanliga

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
	Anafylaxi	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Dysgeusi Yrsel	Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens
Ögon	Ögonsmärta Glaukom Dimsyn Ökat intraokulärt tryck	Sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Hjärtsjukdomar	Takykardi Förmaksflimmer Idioventrikulär rytm Supraventrikulär takykardi Supraventrikulära extraslag	Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Hosta Orofaryngeal smärta Dysfoni	Vanliga Vanliga Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Förstoppning Muntorrhet	Vanliga Mindre vanliga
Njur- och urinvägssjukdomar	Urinretention Dysuri	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Överdoser av umeklidinium leder sannolikt till tecken och symtom som stämmer överens med de kända biverkningarna av inhaleda muskarinantagonister (t.ex. muntorrhet, störd visuell akkommodation och takykardi).

Vid överdosering ska patienten ges understödande behandling med lämplig övervakning efter behov.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, antikolinergika, ATC-kod: R03BB07

Verkningsmekanism

Umeklidinium är en långverkande muskarinreceptorantagonist (också ett så kallat antikolinergikum). Det är ett kinuklidinderivat som är en muskarinreceptorantagonist med verkan på flera olika undertyper av kolinerga muskarinreceptorer. Umeklidinium utövar sin bronkdilaterande verkan genom kompetitiv hämning av acetylkolins bindning till muskarina kolinerga receptorer på luftvägarnas glatta muskulatur. Det uppvisar en långsam reversibilitet vid den humana muskarinreceptorn M3 *in vitro* och lång verkningsstad *in vivo* när det administreras direkt till lungorna i prekliniska modeller.

Farmakodynamisk effekt

I en fas III, 6 månadersstudie (DB2113373) gav umeklidinium kliniskt meningsfulla förbättringar av lungfunktionen som översteg placebo (uppmätt som forcerad expiratorisk volym under 1 sekund [FEV₁]) under 24 timmar efter administrering en gång dagligen, vilket sågs från 30 minuter efter administrering av den första dosen (förbättring i förhållande till placebo med 102 ml, $p < 0,001^*$). Genomsnittlig maximal förbättring av FEV₁ under de första 6 timmarna efter dosering jämfört med placebo var 130 ml ($p < 0,001^*$) vid vecka 24. Man fann inga belägg för takyfylaxi avseende effekten av umeklidinium över tid.

* I denna studie användes en statistisk testmetod med nedtrappning och detta jämförelsevärde var lägre än ett jämförelsevärde som inte uppnådde statistisk signifikans. Statistisk signifikans för denna jämförelse kan därför inte fastställas.

Hjärtats elektrofysiologi

Effekten av umeklidinium 500 mikrogram (avdelad dos) på QT-intervallet undersöktes i en placebo- och moxifloxacin kontrollerad QT-studie med 103 friska frivilliga personer. Efter upprepade doser umeklidinium 500 mikrogram en gång dagligen under 10 dagar sågs ingen kliniskt relevant förlängning av QT-intervallet (korrigerat med Fridericia-metoden) eller några effekter på hjärtfrekvensen.

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska effekten av umeklidinium administrerat en gång dagligen undersöktes hos 904 vuxna patienter med kliniskt diagnosticerad KOL som fick umeklidinium eller placebo, från två pivotala kliniska fas III-studier; en 12-veckorsstudie (AC4115408) och en 24-veckorsstudie (DB2113373).

Pivotala effektstudier:

Effekter på lungfunktionen

Umeklidinium gav statistiskt signifikanta och kliniskt betydelsefulla förbättringar av lungfunktionen i de båda pivotala studierna på 12 respektive 24 veckor (definierat som förändring av dalvärdet för FEV₁ från baslinjen, vid vecka 12 respektive vecka 24, vilket var det primära effektmåttet i båda studierna) jämfört med placebo (se *tabell 1*). Den bronkdilaterande effekten av umeklidinium i jämförelse med placebo var i båda studierna tydlig efter en dags behandling. Effekten kvarstod under den 12 respektive 24 veckor långa behandlingsperioden.

Man såg ingen försvagning av den bronkdilaterande effekten över tid.

Tabell 1: Dalvärde för FEV₁ (ml) vecka 12 och vecka 24 (primärt effektmått)

Behandling med umeklidinium 55 µg	12-veckorsstudie Behandlingsdifferens ¹ 95 % konfidensintervall p-värde	24-veckorsstudie Behandlingsdifferens ¹ 95 % konfidensintervall p-värde
Jämfört med Placebo	127 (52, 202) <0,001	115 (76, 155) <0,001

µg = mikrogram

1. minsta kvadratmedelvärde (95 % konfidensintervall)

Umeklidinium uppvisade statistiskt signifikant större förbättring från baslinjen av viktat genomsnittligt FEV₁ under 0–6 timmar efter dosering vecka 12 jämfört med placebo (166 ml p<0,001) i den pivotala 12-veckorsstudien. Umeklidinium uppvisade större förbättring från baslinjen av viktat genomsnittligt FEV₁ under 0–6 timmar efter dosering vid vecka 24 jämfört med placebo (150 ml, p<0,001[†]) i den pivotala 24-veckorsstudien.

† I denna studie användes en statistisk testmetod med nedtrappning och detta jämförelsevärde var lägre än ett jämförelsevärde som inte uppnådde statistisk signifikans. Statistisk signifikans för denna jämförelse kan därför inte fastställas.

Effekter på symtom

Andfåddhet:

I 12-veckorsstudien påvisades inte någon statistiskt signifikant förbättring av TDI focal score vecka 12 jämfört med placebo för umeklidinium (1,0 enheter, p=0,05). En statistiskt signifikant förbättring av TDI focal score påvisades vid vecka 24 jämfört med placebo för umeklidinium (1,0 enheter, p<0,001) i 24-veckorsstudien.

Andelen patienter som svarade på behandlingen med som lägst minsta kliniskt betydelsefulla differens (MCID) på 1 enhet TDI focal score vecka 12 var större med umeklidinium (38 %) än med placebo (15 %) i 12-veckorsstudien. På motsvarande sätt uppnådde en större andel av patienterna ≥1 enhet TDI focal score med umeklidinium (53 %) jämfört med placebo (41 %) vid vecka 24 i 24-veckorsstudien.

Hälsorelaterad livskvalitet:

Umeklidinium har också uppvisat statistisk signifikant förbättring av hälsorelaterad livskvalitet uppmätt med hjälp av St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), vilket visar sig som en minskning av total SGRQ-poäng vid vecka 12 jämfört med placebo (–7.90 enheter, p<0,001) i 12-veckorsstudien. En större förbättring i jämförelse med placebo från baslinjen i total-SGRQ poäng visades för umeklidinium vid vecka 24 (–4,69 enheter p<0,001^{*}) i 24-veckorsstudien.

Andelen patienter som svarade på behandlingen med som lägst MCID för SGRQ-poäng (definierat som en minskning från baslinjen på 4 enheter) vid vecka 12 var större med umeklidinium 55 mikrogram (44 %) än med placebo (26 %) i 12-veckorsstudien. På motsvarande sätt uppnådde en större andel av patienterna som lägst MCID med umeklidinium vid vecka 24 (44 %) jämfört med placebo (34 %) i 24-veckorsstudien.

KOL-exacerbationer

I en 24-veckors placebokontrollerad studie på patienter med symtomatisk KOL reducerade umeklidinium risken för måttlig/svår KOL-exacerbation med 40 % i jämförelse med placebo (tid till första exacerbation analyserades; riskkvot 0,6; 95 % CI: 0,4, 1,0, $p=0,035^{\dagger}$). Sannolikheten för att en patient som fick umeklidinium skulle få en exacerbation vecka 24 var 8,9 %, medan den var 13,7 % för placebo. Dessa studier var inte specifikt designade för att utvärdera effekten på behandling av KOL-exacerbationer och patienter togs ut ur studien om en exacerbation inträffade.

$\dagger$ I denna studie användes en statistisk testmetod med nedtrappning och detta jämförelsevärde var lägre än ett jämförelsevärde som inte uppnådde statistisk signifikans. Statistisk signifikans för denna jämförelse kan därför inte fastställas.

Användning av vid behovs-medicinering

I 12-veckorsstudien minskade umeklidinium användningen av vid behovs-medicinering med salbutamol i jämförelse med placebo (genomsnittlig minskning med 0,7 puffar per dag under vecka 1-12, $p=0,025$). Andelen dagar utan vid behovs-medicinering var också fler (i genomsnitt 46,3 %) jämfört med placebo (i genomsnitt 35,2 %, ingen formell statistisk analys av detta effektmått utfördes). I 24-veckorsstudien med umeklidinium var genomsnittlig (SD) förändring från baslinjen av antalet puffar med vid behov-salbutamol som vid behovs-behandling -1,4 (0,20) för placebo och -1,7 (0,16) för umeklidinium (differens = -0,3, 95 % CI -0,8, 0,2, $p=0,276$) under den 24 veckor långa behandlingsperioden. Patienterna som fick umeklidinium hade procentuellt fler dagar då ingen vid behovs-behandling krävdes (i genomsnitt 31,1 %) jämfört med placebo (i genomsnitt 21,7 %). Inga formella statistiska tester av detta effektmått utfördes.

Stödjande effektstudier

I en randomiserad, dubbelblind, 52-veckorsstudie (CTT116855, IMPACT) på 10 355 vuxna patienter med symtomatisk KOL och en anamnes med en eller fler måttliga eller svåra exacerbationer inom de föregående 12 månaderna jämfördes behandling med flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI 92/55/22 mikrogram) en gång dagligen med flutikasonfuroat/vilanterol (FF/VI 92/22 mikrogram) en gång dagligen med en enda inhalator. Det primära effektmåttet var den årliga frekvensen av måttlig och svår exacerbationer under behandlingen hos försökspersoner som behandlades med FF/UMC/VI jämfört med FF/VI. Den genomsnittliga årliga frekvensen för exacerbationer var 0,91 och 1,07 respektive för FF/UMEC/VI och FF/VI (frekvenskvot: 0,85; 95% CI: 0,80, 0,90, $p < 0,001$).

Vid vecka 52 observerades en statistiskt signifikant förbättring med den minsta kvadratmetoden (LS) av förändring av dalvärdet från baslinjen av FEV_1 för FF/UMEC/VI jämfört med FF/VI (genomsnittlig förändring: + 94 ml jämfört med -3 ml; behandlingsskillnad: 97 ml; 95 % CI: 85, 109, $p < 0,001$).

I två placebokontrollerade 12-veckorsstudier (200109 och 200110) gav tillägg en gång dagligen med umeklidinium till flutikasonfuroat/vilanterol (FF/VI) (92/22 mikrogram) hos vuxna patienter med klinisk diagnos KOL statistiskt signifikanta och kliniskt meningsfulla förbättringar av det primära effektmåttet, dalvärdet för FEV_1 dag 85, jämfört med placebo plus FF/VI (124 ml 95 % CI: 93, 154; $p < 0,001$ och 122 ml 95% CI: 91, 152; $p < 0,001$).

Förbättringar av lungfunktionen bedömdes utifrån minskad användning av salbutamol under vecka 1-12 (-0,4 puffar per dag (95 % CI: -0,7, -0,2; $p < 0,001$) och -0,3 puffar per dag (95 % CI: -0,5, -0,1; $p = 0,003$) jämfört med placebo plus FF/VI men förbättringar i SGRQ vecka 12 var inte statistiskt signifikanta (200109) eller kliniskt relevanta (200109 och 200110). Dessa studiers korta varaktighet och begränsade antal händelser i form av KOL-exacerbationer medger inte några slutsatser beträffande additiv effekt av umeklidinium på frekvensen av KOL-exacerbationer.

Inga nya biverkningar identifierades vid tillägg av umeklidinium till FF/VI i dessa studier.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Incruse Ellipta för alla grupper av den pediatrika populationen för KOL (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter inhalation av umeklidinium hos friska frivilliga försökspersoner uppnåddes C_{max} vid 5 till 15 minuter. Den absoluta biotillgängligheten för inhalerat umeklidinium var i genomsnitt 13 % av dosen, med försumbart bidrag från oral absorption. Efter upprepad inhalation av umeklidinium uppnåddes steady state inom 7 till 10 dagar, med 1,5 till 1,8 gångers ackumulering.

Distribution

Efter intravenös administrering till friska försökspersoner var genomsnittlig distributionsvolym 86 liter. *In vitro* var proteinbindningsgraden i human plasma i genomsnitt 89 %.

Metabolism

In vitro-studier visade att umeklidinium främst metaboliseras av cytokrom P450 2D6 (CYP2D6) och är ett substrat för transportproteinet P-glykoprotein (P-gp). De främsta metaboliseringsvägarna för umeklidinium är oxidativa (hydroxilerings, O-dealkylering) följt av konjugering (glukuronidering etc.), vilket resulterar i en rad metaboliter med antingen minskad farmakologisk aktivitet eller för vilka den farmakologiska aktiviteten inte har fastställts. Den systemiska exponeringen för metaboliterna är låg.

Eliminering

Plasmaclearance efter intravenös administrering var 151 liter/timme. Efter intravenös administrering hade cirka 58 % av den administrerade radiomärkta dosen (eller 73 % av återvunnen radioaktivitet) utsöndrats i feces 192 timmar efter doseringen. Eliminering via urinen stod för 22 % av den administrerade radiomärkta dosen efter 168 timmar (27 % av återvunnen radioaktivitet). Utsöndring av materialet i feces efter intravenös dosering tyder på att läkemedlet utsöndras via gallan. Efter peroral administrering till friska manliga försökspersoner återfanns radioaktiviteten främst i feces (92 % av den administrerade radiomärkta dosen eller 99 % av återvunnen radioaktivitet) 168 timmar efter doseringen. Mindre än 1 % av den peroralt administrerade dosen (1 % av återvunnen radioaktivitet) utsöndrades via urinen, vilket tyder på försumbart upptag efter peroral administrering. Halveringstiden för umeklidinium i plasma efter inhalation under 10 dagar var i genomsnitt 19 timmar. Vid steady-state utsöndrades 3–4 % av läkemedlet i urinen i oförändrad form.

Särskilda populationer

Äldre

En populationsfarmakokinetisk analys visade att farmakokinetiken hos umeklidinium är jämförbar hos KOL-patienter som är 65 år eller äldre och hos patienter under 65 år.

Nedsatt njurfunktion

Försökspersoner med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) visade inga tecken på ökad systemisk exponering för umeklidinium ($C_{\max}$ och AUC). Inga tecken på förändrad proteinbindning sågs hos personer med allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med hos friska frivilliga.

Nedsatt leverfunktion

Försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) visade inga tecken på ökad systemisk exponering för umeklidinium ($C_{\max}$ och AUC). Inga tecken på förändrad proteinbindning sågs hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med hos friska frivilliga. Umeklidinium har inte undersökts hos personer med allvarlig leverfunktionsnedsättning.

Andra särskilda populationer

En populationsfarmakokinetisk analys visade att ingen justering av dosen av umeklidinium krävs på grund av ålder, etniskt ursprung, kön, användning av inhaleda kortikosteroider eller vikt. En studie av långsamma CYP2D6-metaboliserare visade inga tecken på någon kliniskt signifikant effekt av genetisk polymorfism hos CYP2D6 på den systemiska exponeringen för umeklidinium.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepade doser, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I icke-kliniska studier av umeklidinium sågs typiska fynd associerade med den primära farmakologin hos muskarinreceptorantagonister och/eller lokal irritation.

Reproduktionstoxicitet

Umeklidinium var inte teratogent hos råtta eller kanin. I en pre- och postnatal studie gav subkutan administrering av umeklidinium till råtta lägre viktökning och foderintag hos moderdjuren samt något lägre kroppsvikt hos avkomman före avvänjningen, hos moderdjur som fick 180 mikrogram/kg/dag (cirka 80 gånger den kliniska exponeringen hos människa av umeklidinium 55 mikrogram, baserat på AUC).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 veckor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Vid förvaring i kylskåp ska inhalatorn tillåtas anta rumstemperatur under minst en timme före användningen.

Förvara inhalatorn i den förseglade förpackningen och ta inte upp den förrän omedelbart före den första användningen. Fuktkänsligt.

Skriv det datum som inhalatorn ska kasseras på avsett utrymme på etiketten. Datumet bör skrivas så snart inhalatorn har tagits ut ur folietråget.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ellipta inhalatorn består av en grå huvuddel, ett ljusgrönt lock över munstycket samt en dosräknare, förpackade i folietråg tillsammans med en påse torkmedel innehållandes kiselgel. Tråget är förslutet med ett avrivbart folielock.

Inhalatorn består av flera olika komponenter tillverkade av polypropen, högdensitetspolyeten, polyoximetylen, polybutylentereftalat, akrylonitrilbutadienstyren, polykarbonat och rostfritt stål.

Inhalatorn innehåller ett aluminiumfolieblister med 7 eller 30 doser (7 eller 30 dagars förbrukning).

Förpackningsstorlekar om 1 inhalator med 7 eller 30 doser.
Multipelförpackning innehållande 90 (3 inhalatorer med 30) doser.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 28 april 2014
Förnyat godkännande: 11 januari 2019

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-12-14
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.