ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Incruse Ellipta 55 microgrammi polvere per inalazione, pre-dosata

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni singola inalazione fornisce una dose rilasciata (dose che fuoriesce dal boccaglio) di 55 microgrammi di umeclidinio (equivalente a 65 microgrammi di umeclidinio bromuro). Ciò corrisponde a una dose pre-dosata di 62,5 microgrammi di umeclidinio equivalente a 74,2 microgrammi di umeclidinio bromuro.

Eccipiente con effetti noti:
Ogni dose rilasciata contiene circa 12,5 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, pre-dosata (polvere per inalazione).

Polvere bianca in un inalatore grigio (Ellipta) con coperchio del boccaglio verde chiaro ed un contatore di dosi.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Incruse Ellipta è indicato come trattamento broncodilatatore di mantenimento per alleviare i sintomi nei pazienti adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è una inalazione una volta al giorno.

Al fine di mantenere la broncodilatazione deve essere somministrata ogni giorno alla stessa ora.
La dose massima è una inalazione una volta al giorno. Se si salta una dose, la dose successiva deve essere inalata il giorno dopo alla solita ora.

Popolazioni speciali

Anziani
Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Nei pazienti con compromissione renale non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nessun aggiustamento della dose è necessario nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Umeclidinio non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa e deve essere usato con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di umeclidinio nella popolazione pediatrica (sotto i 18 anni di età) per l'indicazione BPCO.

Modo di somministrazione

Solo per uso inalatorio.

Le istruzioni per l'inalatore da 30 dosi (riserva per 30 giorni) descritte di seguito si applicano anche all'inalatore da 7 dosi (riserva per 7 giorni).

L'inalatore è confezionato in un vassoio contenente una bustina di essiccante, per ridurre l'umidità. La bustina di essiccante deve essere gettata via e non deve essere aperta, mangiata o inalata. Il paziente deve essere avvertito di non aprire il vassoio fino a quando non sia pronto per inalare la dose.

Se il coperchio dell'inalatore viene aperto e chiuso senza che venga inalato il medicinale, la dose sarà perduta. La dose mancata sarà mantenuta all'interno dell'inalatore in maniera sicura, ma non sarà più disponibile per essere inalata.

Non è possibile assumere accidentalmente in un'unica inalazione medicinale in più o una doppia dose.

Istruzioni per l'uso

a) Preparare una dose

Aprire il coperchio quando si è pronti ad inalare una dose. Non agitare l'inalatore.

Far scorrere il coperchio verso il basso finché non si sente un 'click'. Il medicinale è ora pronto per essere inalato.

Il contatore delle dosi conta alla rovescia di 1 per conferma.
Se il contatore di dosi non conta alla rovescia quando si sente il 'click', l'inalatore non rilascerà la dose e dovrà essere riportato al farmacista per un consiglio.

b) Come inalare il medicinale

L'inalatore deve essere tenuto lontano dalla bocca espirando fino a che possibile senza espirare nell'inalatore. Il boccaglio deve essere posto tra le labbra e le labbra devono essere chiuse fermamente intorno ad esso. Durante l'uso le prese d'aria non devono essere ostruite con le dita.

- Inalare con una lunga, costante, e profonda inspirazione. Questo respiro deve essere trattenuto il più a lungo possibile (almeno 3-4 secondi).
- Rimuovere l'inalatore dalla bocca.
- Espirare lentamente e delicatamente.

Potrebbe non essere possibile avvertire alcun gusto del medicinale né avvertirne la consistenza, anche quando si utilizza correttamente l'inalatore.

Prima di chiudere il coperchio si può pulire il boccaglio usando un **panno asciutto.**

c) *Chiudere l'inalatore*

Far scorrere il coperchio verso l'alto fino in fondo, per coprire il boccaglio.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Asma
Umeclidinio non deve essere utilizzato in pazienti con asma, poiché non è stato studiato in questa popolazione di pazienti.

Broncospasmo paradosso
La somministrazione di umeclidinio può produrre broncospasmo paradosso, che può essere pericoloso per la vita. Se si verifica broncospasmo paradosso il trattamento deve essere interrotto immediatamente e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa.

Peggioramento della malattia
Umeclidinio è indicato per il trattamento di mantenimento della BPCO. Non deve essere usato per il sollievo dai sintomi acuti, e cioè come terapia di salvataggio per il trattamento di episodi acuti di broncospasmo. I sintomi acuti devono essere trattati con un broncodilatatore a breve durata d'azione per via inalatoria. L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per alleviare i sintomi indica un peggioramento del controllo. Nel caso di un peggioramento della BPCO durante il trattamento con umeclidinio, si deve rivalutare il paziente ed il regime di trattamento della BPCO.

Effetti cardiovascolari
Dopo la somministrazione di antagonisti del recettore muscarinico incluso umeclidinio, possono essere osservati effetti cardiovascolari, quali aritmie cardiache come, ad esempio, fibrillazione atriale e tachicardia (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che avevano una malattia cardiovascolare non controllata in maniera clinicamente significativa sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, umeclidinio deve essere usato con cautela in pazienti con severi disordini cardiovascolari, in particolare con aritmie cardiache.

Attività antimuscarinica

A causa della sua attività antimuscarinica, umeclidinio deve essere usato con cautela nei pazienti con ritenzione urinaria o con glaucoma ad angolo stretto.

Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono usare questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni clinicamente significative mediate da umeclidinio a dosi cliniche sono considerate improbabili a causa delle basse concentrazioni plasmatiche ottenute dopo somministrazione per via inalatoria.

Altri antimuscarinici
La co-somministrazione di umeclidinio con altri antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione o prodotti medicinali contenenti tale sostanza attiva non è stata studiata e non è raccomandata in quanto può potenziare reazioni avverse note dell'antagonista muscarinico per via inalatoria.

Interazioni metaboliche e interazioni trasportatore-mediate

Umeclidinio è un substrato del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). La farmacocinetica allo steady-state di umeclidinio è stata valutata in volontari sani privi di CYP2D6 (metabolizzatori lenti). Nessun effetto sulla AUC o la C_{max} di umeclidinio è stato osservato ad una dose 4 volte più elevata della dose terapeutica. Una AUC di umeclidinio maggiore di circa 1,3 volte è stata osservata ad una dose 8 volte più alta senza alcun effetto sulla $C_{max.}$ di umeclidinio. In base alla grandezza di queste variazioni, nessuna interazione clinicamente rilevante è prevista quando umeclidinio è co-somministrato a inibitori del CYP2D6 o quando somministrato a soggetti geneticamente carenti di attività CYP2D6 (metabolizzatori lenti).

Umeclidinio è un substrato per il trasportatore della –glicoproteina-P (P-gp). L'effetto del verapamil, inibitore moderato della P-gp (240 mg una volta al giorno), sulla farmacocinetica allo steady-state di umeclidinio è stato valutato in volontari sani. Nessun effetto di verapamil è stato osservato sulla C_{max} di umeclidinio. Un incremento di circa 1,4 volte della AUC di umeclidinio è stato osservato. In base alla grandezza di queste variazioni, nessuna interazione clinicamente rilevante è attesa quando umeclidinio viene co-somministrato ad inibitori della P-gp.

Altri medicinali per la BPCO

Sebbene formalmente non siano stati effettuati studi di interazione *in vivo*, umeclidinio per via inalatoria è stato utilizzato senza evidenza clinica di interazioni in concomitanza con altri medicinali per la BPCO, tra cui broncodilatatori simpaticomimetici a breve e a lunga durata d'azione e corticosteroidi per via inalatoria.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati riguardanti l'uso di umeclidinio nelle donne in gravidanza sono assenti o molto limitati. Gli studi su animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Umeclidinio deve essere usato durante la gravidanza solo se il beneficio atteso per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se umeclidinio sia escreto nel latte umano. Un rischio per neonati/lattanti allattati con latte materno non può essere escluso.
Occorre decidere se interrompere l'allattamento o sospendere la terapia con Incruse Ellipta tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento con latte materno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di umeclidinio sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non indicano effetti di umeclidinio sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Umeclidinio non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse riportate più frequentemente sono nasofaringite (6%) e infezioni del tratto respiratorio superiore (5%).

Elenco delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza di umeclidinio è stato valutato in pazienti con BPCO che hanno ricevuto dosi da 55 microgrammi o maggiori fino ad un anno. Questo include i pazienti che hanno ricevuto la dose raccomandata di 55 microgrammi una volta al giorno.

Le frequenze assegnate alle reazioni avverse identificate nella tabella di seguito includono i tassi grezzi di incidenza osservati da studi di efficacia, dallo studio di safety a lungo termine (che ha coinvolto pazienti che hanno ricevuto umeclidinio), studi successivi alla commercializzazione e segnalazioni spontanee.

La frequenza delle reazioni avverse è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10), comune (da ≥ 1/100 a <1/10), non comune (da ≥ 1/1 000 a <1/100), raro (da ≥ 1/10 000 a <1/1 000), molto raro (<1/10 000) e non nota (che non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi ed organi	**Reazione(i) avversa(e)**	**Frequenza**
Infezioni ed infestazioni	Nasofaringite Infezione delle vie aeree superiori Infezione del tratto urinario Sinusite Faringite	Comune Comune Comune Comune Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità che comprendono: Eruzione cutanea, orticaria e prurito Anafilassi	 Non comune Raro
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa Disgeusia Capogiro	Comune Non comune Non nota
Patologie dell'occhio	Dolore agli occhi Glaucoma Visione offuscata Aumento della pressione intraoculare	Raro Non nota Non nota Non nota
Patologie cardiache	Tachicardia Fibrillazione atriale Ritmo idioventricolare Tachicardia sopraventricolare Extrasistole sopraventricolari	Comune Non comune Non comune Non comune Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse Dolore orofaringeo Disfonia	Comune Comune Non comune
Patologie gastrointestinali	Stipsi Secchezza delle fauci	Comune Non comune
Patologie renali e urinarie	Ritenzione urinaria Disuria	Non nota Non nota

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio di umeclidinio produrrà con elevata probabilità segni e sintomi coerenti con le reazioni avverse note degli antagonisti muscarinici per via inalatoria (ad es. secchezza delle fauci, disturbi dell'accomodazione visiva e tachicardia).

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere supportato con un monitoraggio adeguato, se necessario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, anticolinergici, codice ATC: R03BB07

Meccanismo di azione
Umeclidinio è un antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d'azione (noto anche come anticolinergico). È un derivato della chinuclidina che è un antagonista del recettore muscarinico con attività che si esplica attraverso più sottotipi di recettori colinergici muscarinici. Umeclidinio esercita la sua attività broncodilatatoria mediante inibizione competitiva del legame dell'acetilcolina con i recettori muscarinici colinergici sulla muscolatura liscia delle vie aeree. In modelli pre-clinici esso dimostra una lenta reversibilità al sottotipo recettoriale muscarinico umano M3 *in vitro* e una lunga durata d'azione *in vivo*, quando somministrato direttamente nei polmoni.

Effetti farmacodinamici
In uno studio di Fase III, a 6 mesi (DB2113373) umeclidinio ha prodotto un miglioramento clinicamente significativo rispetto al placebo della funzione polmonare (misurata come volume espiratorio forzato in 1 secondo [FEV_1]) nelle 24 ore dopo monosomministrazione giornaliera, che era evidente 30 minuti dopo la somministrazione della prima dose (miglioramento rispetto a placebo di 102 ml $p<0.001^*$). Il miglioramento nel picco medio del FEV_1 entro le prime 6 ore dopo la somministrazione rispetto al placebo è stato pari a 130 mL ($p <0,001^*$) alla settimana 24. Nel tempo non c'è stata evidenza di tachifilassi come effetto del trattamento con umeclidinio.

Elettrofisiologia cardiaca
L'effetto di umeclidinio 500 microgrammi (pre-dosato) sull'intervallo QT è stato valutato in uno studio controllato con placebo e moxifloxacina in 103 volontari sani. A seguito di dosi ripetute di umeclidinio 500 microgrammi una volta al giorno per 10 giorni non è stato osservato alcun effetto clinicamente rilevante sull'allungamento dell'intervallo QT (corretto con il metodo Fridericia) o effetti sulla frequenza cardiaca.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia clinica di umeclidinio somministrato una volta al giorno è stata valutata in 904 pazienti adulti con diagnosi clinica di BPCO che hanno ricevuto umeclidinio o placebo in due studi clinici di efficacia di Fase III; uno studio a 12 settimane (AC4115408) ed uno studio a 24 settimane (DB2113373).

---

[*] In questo studio è stato adottato un approccio statistico "step-down" e tale confronto è dipendente da un precedente confronto che non ha ottenuto significatività statistica. Pertanto, la significatività statistica su questo confronto non è conclusiva.

Principali Studi di Efficacia:
Effetti sulla funzione polmonare
Sia nello studio di efficacia a 12 che in quello di efficacia a 24 settimane, umeclidinio ha dimostrato miglioramenti statisticamente e clinicamente rilevanti della funzionalità polmonare (come definiti dal cambiamento rispetto al basale del FEV_1 pre-broncodilatatore e pre-dose alla settimana 12 e alla settimana 24 rispettivamente, endpoint primario di efficacia in ciascuno studio) rispetto al placebo (vedere *Tabella 1*). L'effetto broncodilatatorio con umeclidinio confrontato con placebo era evidente dopo il primo giorno di trattamento in entrambi gli studi e si manteneva oltre i periodi di trattamento di 12 e 24 settimane. Non c'è stata attenuazione dell'effetto broncodilatatore nel tempo.

Tabella 1. FEV_1 (pre-broncodilatatore e pre-dose) (mL) alla Settimana 12 ed alla Settimana 24 (endpoint primario)

Trattamento con umeclidinio 55mcg	**Studio a 12 settimane Differenza del trattamento[1] 95% Intervallo di confidenza Valore di p**	**Studio a 24 settimane Differenza del trattamento[1] 95% Intervallo di confidenza Valore di p**
Versus Placebo	127 (52,202) <0,001	115 (76,155) <0,001

mcg = microgrammi
1. media dei minimi quadrati (95% intervallo di confidenza)

Umeclidinio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo maggiore rispetto al basale del FEV_1 medio ponderato nell'arco delle 0-6 ore dopo la somministrazione alla settimana 12 rispetto al placebo (166 ml, p <0,001) nello studio di efficacia a 12 settimane. Umeclidinio ha dimostrato un miglioramento maggiore rispetto al basale del FEV_1 medio ponderato nell'arco delle 0-6 ore dopo la somministrazione alla settimana 24 rispetto al placebo (150 mL, p <0,001[*]) nello studio di efficacia a 24 Settimane.

Outcome sulla sintomatologia
Dispnea:
Nello studio a 12 settimane, non è stato dimostrato per umeclidinio un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio TDI focale alla settimana 12 (1,0 unità, p=0,05). Per umeclidinio è stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo nel punteggio TDI focale nello studio a 24 settimane (1,0 unità, p<0,001).

La proporzione di pazienti che ha risposto con almeno una differenza minima clinicamente importante (MCID) di 1 unità del punteggio TDI focale alla settimana 12 è stata maggiore per umeclidinio (38%) rispetto al placebo (15%) nello studio a 12 settimane. In modo simile, una maggior proporzione di pazienti ha raggiunto $\geqslant$1 unità nel punteggio TDI focale per umeclidinio (53%) rispetto a placebo (41%) alla settimana 24 dello studio a 24 settimane.

Qualità della vita correlata alla salute:
Umeclidinio ha mostrato anche un miglioramento statisticamente significativo nella qualità della vita correlata alla salute, misurata con il St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ), come indicato dalla riduzione del punteggio totale del SGRQ alla settimana 12 rispetto al placebo (-7,90 unità, p<0,001) nello studio a 12 settimane.
Un miglioramento significativo rispetto al placebo nella variazione dal basale nel punteggio totale SGRQ alla settimana 24 è stato dimostrato per umeclidinio (-4,69 unità, p <0,001[*]) nello studio a 24 settimane.

[*] In questo studio è stato adottato un approccio statistico "step-down" e tale confronto è dipendente da un precedente confronto che non ha ottenuto significatività statistica. Pertanto, la significatività statistica su questo confronto non è conclusiva.

La proporzione di pazienti che ha risposto con almeno la MCID nel punteggio SGRQ (definita come una diminuzione di 4 unità rispetto al basale) alla settimana 12 è stata maggiore per umeclidinio 55 microgrammi (44%) rispetto al placebo (26%) nello studio a 12 settimane. Allo stesso modo, una maggiore proporzione di pazienti ha raggiunto almeno la MCID per umeclidinio alla settimana 24 (44%) rispetto al placebo (34%) nello studio a 24 settimane.

Riacutizzazioni della BPCO
Nello studio a 24 settimane, controllato con placebo in pazienti con BPCO sintomatica, umeclidinio ha diminuito il rischio di riacutizzazione di grado moderato/grave della BPCO del 40% rispetto al placebo (analisi del tempo alla prima riacutizzazione; Hazard Ratio 0,6; 95% IC: 0,4, 1,0, p =0,035[*]). La probabilità di avere una riacutizzazione nei pazienti trattati con umeclidinio alla settimana 24 è stata del 8,9% rispetto al 13,7% per il placebo. Questi studi non sono stati specificamente disegnati per valutare l'effetto dei trattamenti sulle riacutizzazioni di BPCO ed i pazienti venivano ritirati dallo studio in caso di aggravamento.

L'uso di medicinali di salvataggio
Nello studio a 12 settimane, umeclidinio ha ridotto in modo statisticamente significativo verso il placebo l'uso di terapia rescue con salbutamolo (in media una riduzione di 0,7 puff al giorno nelle settimane 1-12, p = 0,025) e ha dimostrato una più alta percentuale di giorni in cui non era necessaria alcuna terapia rescue (in media 46,3%) rispetto al placebo (in media il 35,2%; nessuna analisi statistica formale è stata eseguita su questo endpoint). Nello studio di trattamento a 24 settimane con umeclidinio, la variazione media (DS) rispetto al basale del numero di puff di salbutamolo durante il periodo di trattamento di 24 settimane è stata – 1,4 (0,20) per il placebo e – 1,7 (0,16) per umeclidinio (differenza = -0,3, 95% IC: -0,8, 0,2, p = 0,276). I pazienti trattati con umeclidinio avevano una più alta percentuale di giorni in cui nessuna terapia rescue era necessaria (in media 31,1%) rispetto al placebo (in media 21,7%). Nessun test statistico formale è stato eseguito su questo endpoint.

Studi di efficacia di supporto
In uno studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di 52 settimane (CTT116855, IMPACT) su 10.355 pazienti adulti con BPCO sintomatica ed una storia di 1 o più riacutizzazioni moderate o gravi nei 12 mesi precedenti, il trattamento con fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo (FF/UMEC/VI 92/55/22 microgrammi) con un inalatore unico, una volta al giorno, è stato confrontato con fluticasone furoato/vilanterolo (FF/VI 92/22 microgrammi) una volta al giorno in un singolo inalatore. L'endpoint primario era il tasso annuale di riacutizzazioni moderate e gravi durante il trattamento nei soggetti trattati con FF/UMEC/VI rispetto a FF/VI. Il tasso medio annuo di riacutizzazioni è stato pari a 0,91 e 1,07 per FF/UMEC/VI e FF/VI, rispettivamente (Tasso: 0,85; 95% IC: 0,80, 0,90; p<0,001).

Alla settimana 52, è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo della variazione media dei minimi quadrati (*least-squares*, LS) rispetto al basale nel FEV_1 pre-broncodilatatore e pre-dose per FF/UMEC/VI rispetto a FF/VI (variazione media: +94 mL vs. -3 mL; differenza di trattamento: 97 mL; 95% IC: 85, 109; p<0,001).

Nei due studi a 12 settimane controllati con placebo (200109 e 200110), l'aggiunta di umeclidinio a fluticasone furoato/vilanterolo (FF/VI) (92/22 microgrammi) una volta al giorno in pazienti adulti con diagnosi clinica di BPCO, ha indotto miglioramenti statisticamente significativi e clinicamente rilevanti nell'endpoint primario di FEV_1 pre-broncodilatatore e pre-dose al Giorno 85 rispetto a placebo più FF/VI (124 mL 95% IC: 93, 154; p< 0,001 e 122 mL 95% IC: 91, 152; p< 0,001).

Oltre al miglioramento della funzione polmonare, umeclidinio ha ridotto il ricorso all'utilizzo di salbutamolo nelle settimane 1-12 (-0,4 puff al giorno (95% IC-0,7, -0,2, p < 0,001) e -0,3 puff al giorno (95% CI -0,5, -0,1, p=0,003) rispetto al placebo più FF/VI. Il miglioramento del SGRQ alla settimana 12 non è risultato statisticamente significativo (200109) o clinicamente rilevante (200109 e 200110). La breve durata di questi

[*] In questo studio è stato adottato un approccio statistico "step-down" e tale confronto è dipendente da un precedente confronto che non ha ottenuto significatività statistica. Pertanto, la significatività statistica su questo confronto non è conclusiva.

due studi e il numero limitato di eventi di riacutizzazione al momento non consentono di valutare l'effetto di umeclidinio in termini di riduzione del tasso annuo di riacutizzazione.
In questi studi, l'aggiunta di umeclidinio a FF/VI non ha determinato nuove reazioni avverse correlate all'uso del medicinale.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Incruse Ellipta in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La C_{max} si raggiunge tra i 5 e i 15 minuti dopo somministrazione per via inalatoria di umeclidinio in volontari sani.
La biodisponibilità assoluta di umeclidinio inalato era in media del 13% della dose, con un trascurabile apporto dall'assorbimento orale. A seguito di una dose ripetuta di umeclidinio per via inalatoria, lo steady state è stato raggiunto entro 7-10 giorni con un accumulo da 1,5 a 1,8 volte.

Distribuzione

Dopo somministrazione per via endovenosa a soggetti sani, il volume medio di distribuzione è di 86 litri. Il legame con le proteine plasmatiche nel plasma umano *in vitro* è stato, in media, dell'89%.

Biotrasformazione

Studi *in vitro* hanno dimostrato che umeclidinio viene metabolizzato principalmente dal citocromo P450 2D6 (CYP2D6) ed è un substrato del trasportatore della glicoproteina-P (P-gp). Le vie metaboliche principali per umeclidinio sono l'ossidazione (idrossilazione, O - dealchilazione) seguita da coniugazione (glucuronidazione, ecc), che producono una serie di metaboliti o con ridotta attività farmacologica o per i quali non è stata stabilita l'attività farmacologica. L'esposizione sistemica ai metaboliti è bassa.

Eliminazione

La clearance plasmatica dopo somministrazione endovenosa è stata pari a 151 litri/ora. Dopo somministrazione endovenosa, circa il 58% della dose marcata somministrata (o il 73% della radioattività riscontrata) era escreta nelle feci 192 ore dopo la somministrazione. L'eliminazione urinaria rappresenta il 22% della dose radiomarcata somministrata da 168 ore (27% della radioattività rilevata). L'escrezione del materiale con le feci dopo somministrazione endovenosa è indice della secrezione biliare. Dopo somministrazione per os a soggetti sani di sesso maschile, la radioattività totale è stata escreta soprattutto nelle feci (92% della dose radiomarcata somministrata o 99% della radioattività riscontrata) entro 168 ore post - dose. Meno dell'1% della dose somministrata per via orale (1% della radioattività rilevata) è stata escreta nelle urine, suggerendo un assorbimento trascurabile dopo somministrazione orale. L'emivita di eliminazione plasmatica di umeclidinio per via inalatoria per 10 giorni è in media di 19 ore, con il 3% - 4% di principio attivo escreto immodificato nelle urine allo steady - state.

Popolazioni speciali

Anziani
Un'analisi farmacocinetica della popolazione ha evidenziato che la farmacocinetica di umeclidinio è risultata simile tra i pazienti con BPCO di ≥65 anni di età o più e quelli di età inferiore ai 65 anni.

Compromissione renale
Soggetti con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 mL/min), non hanno mostrato alcuna evidenza di un aumento dell'esposizione sistemica a umeclidinio (C_{max} e AUC), e non si è osservata

alcuna alterazione del legame con le proteine in soggetti con compromissione renale severa rispetto ai volontari sani.

Compromissione epatica
Soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B) non hanno mostrato alcuna evidenza di un aumento dell'esposizione sistemica a umeclidinio (C_{max} e AUC), e nessuna evidenza di alterazione del legame alle proteine tra soggetti con compromissione epatica moderata e volontari sani. Umeclidinio non è stato valutato in soggetti con compromissione epatica severa.

Altre popolazioni speciali
Un'analisi farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che non sono necessari aggiustamenti della dose per umeclidinio sulla base degli effetti di età, razza, sesso, uso di corticosteroidi per via inalatoria, o peso. Uno studio in metabolizzatori lenti del CYP2D6 non ha mostrato alcuna evidenza di un effetto clinicamente significativo del polimorfismo genetico del CYP2D6 sull'esposizione sistemica a umeclidinio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici rivelano che non ci sono rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.
Negli studi preclinici con umeclidinio, i risultati sono stati quelli tipicamente associati con la farmacologia primaria degli antagonisti dei recettori muscarinici e/o con l'irritazione locale.

Tossicità riproduttiva

Umeclidinio non ha mostrato effetti teratogeni nei ratti o nei conigli. In uno studio pre - e post-natale, la somministrazione sottocutanea di umeclidinio in ratti ha provocato un minore aumento del peso corporeo materno e minor consumo di cibo e una leggera diminuzione del peso corporeo pre - svezzamento dei cuccioli femmina dato alla dose di 180 microgrammi/kg al giorno (circa 80 volte l'esposizione umana clinica di umeclidinio 55 microgrammi, in base alla AUC).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato,
Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Validità durante l'utilizzo dopo apertura del vassoio: 6 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori a 30°C. Se conservato in frigorifero si deve tenere l'inalatore a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso.

Tenere l'inalatore all'interno del vassoio sigillato al fine di proteggere il medicinale dall'umidità e rimuovere solo immediatamente prima del primo utilizzo.

Scrivere la data in cui l'inalatore deve essere eliminato sull'etichetta nell'apposito spazio. La data deve essere apposta non appena l'inalatore è stato estratto dal vassoio.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore Ellipta è costituito da un corpo grigio, un coperchio del boccaglio di colore verde chiaro ed un contatore di dosi, imballato in un vassoio di alluminio laminato contenente un sacchetto di essiccante a base di gel di silice. Il contenitore è sigillato con un coperchio rimovibile.

L'inalatore è un dispositivo multi-componente composto di polipropilene, polietilene ad alta densità, poliossimetilene, polibutilene tereftalato, acrilonitrile butadiene stirene, policarbonato e acciaio inossidabile.

L'inalatore contiene un blister laminato in foglio di alluminio da 7 o 30 dosi (fornitura per 7 o 30 giorni).

Confezioni da 1 inalatore con 7 o 30 dosi.
Confezione multipla che contiene 90 (3 inalatori x 30) dosi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 Aprile 2014
Data dell'ultimo rinnovo: 11 Gennaio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Glaxo Wellcome Production
Zone Industrielle No.2
23 Rue Lavoisier
27000 Evreux
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSURs per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO (CONFEZIONI SINGOLE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Incruse Ellipta 55 microgrammi polvere per inalazione, pre-dosata
umeclidinio

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna dose rilasciata contiene 55 microgrammi di umeclidinio (equivalenti a 65 microgrammi di umeclidinio bromuro).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: lattosio monoidrato e magnesio stearato.
Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, pre-dosata.

7 dosi

30 dosi

1 inalatore da 7 dosi

1 inalatore da 30 dosi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Una volta al giorno
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso inalatorio.
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I) SE NECESSARIO

Non ingerire l'essiccante.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.
Validità durante l'uso: 6 settimane.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

Logo GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

incruse ellipta

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Incruse Ellipta 55 microgrammi polvere per inalazione, pre-dosata
umeclidinio

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna dose rilasciata contiene 55 microgrammi di umeclidinio (equivalenti a 65 microgrammi di umeclidinio bromuro).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: lattosio monoidrato e magnesio stearato.
Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, pre-dosata.

Confezione multipla: 90 (3 inalatori da 30) dosi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Una volta al giorno
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso inalatorio.
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I) SE NECESSARIO

Non ingerire l'essiccante.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.
Validità durante l'uso: 6 settimane.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

Logo GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/922/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

incruse ellipta

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO INTERMEDIO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Incruse Ellipta 55 microgrammi polvere per inalazione, pre-dosata
umeclidinio

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna dose rilasciata contiene 55 microgrammi di umeclidinio (equivalenti a 65 microgrammi di umeclidinio bromuro).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: lattosio monoidrato e magnesio stearato.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, pre-dosata.

1 inalatore da 30 dosi.
Appartiene ad una confezione multipla, da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Una volta al giorno.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso inalatorio.
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I) SE NECESSARIO

Non ingerire l'essiccante.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

Validità durante l'uso: 6 settimane.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

Logo GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/922/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

incruse ellipta

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

ETICHETTA DEL VASSOIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Incruse Ellipta 55 mcg polvere per inalazione
umeclidinio

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Logo GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Logo GSK

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Non aprire fino a quando non si è pronti per inalare.

Validità durante l'uso: 6 settimane.

7 dosi

30 dosi

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL DISPOSITIVO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Incruse Ellipta 55 mcg polvere per inalazione
umeclidinio
Uso inalatorio

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.
Validità durante l'uso: 6 settimane.
Eliminare entro:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

7 dosi

30 dosi

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Incruse Ellipta 55 microgrammi polvere per inalazione, pre-dosata

umeclidinio

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Incruse Ellipta e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Incruse Ellipta
3. Come usare Incruse Ellipta
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Incruse Ellipta
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
Istruzioni per l'uso passo-passo

1. Cos'è Incruse Ellipta e a cosa serve

Cosa è Incruse Ellipta

Incruse Ellipta contiene il principio attivo umeclidinio (come bromuro), che appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati *broncodilatatori*.

Per cosa viene usato Incruse Ellipta

Viene utilizzato per il trattamento della *broncopneumopatia cronica ostruttiva* (**BPCO**) negli adulti. La BPCO è una condizione cronica nella quale le vie respiratorie e le sacche d'aria nei polmoni gradualmente vengono bloccate o danneggiate, portando a difficoltà respiratorie che lentamente peggiorano.
Alle difficoltà respiratorie si aggiunge il restringimento dei muscoli nei polmoni, che restringe le vie respiratorie e così facendo riduce il flusso di aria.
Questo medicinale bloccando il restringimento di questi muscoli, rende più facile l'entrata e l'uscita dell'aria dai polmoni.
Quando utilizzato regolarmente, esso aiuta il controllo delle difficoltà respiratorie e riduce gli effetti della BPCO nella vita di tutti i giorni.

Incruse Ellipta non deve essere utilizzato per alleviare un attacco improvviso di mancanza di respiro o sibili.
Se si verifica questo tipo di attacco si deve utilizzare un inalatore ad azione rapida (come il salbutamolo).
Contatti il medico se non possiede un inalatore ad azione rapida.

2. Cosa deve sapere prima di usare Incruse Ellipta

Non usare Incruse Ellipta:
- Se è **allergico** a umeclidinio o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (*elencati nel paragrafo 6*).

Se pensa che questo si applichi anche a lei, **non utilizzi** questo medicinale prima di aver consultato il medico.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima di utilizzare Incruse Ellipta:
- se ha l'**asma** (Non usi Incruse Ellipta per trattare l'asma)
- se ha **problemi di cuore**
- se ha un problema agli occhi chiamato **glaucoma ad angolo stretto**
- se ha un **ingrossamento della prostata**, **difficoltà ad urinare** o un **blocco renale**.
- se ha **problemi epatici gravi**

Si rivolga al medico se pensa che uno di questi casi la riguardi.

Difficoltà respiratorie immediate
Se immediatamente dopo aver utilizzato il suo inalatore Incruse Ellipta lei ha senso di costrizione toracica, tosse, sibili o mancanza di respiro:

smetta di usare questo medicinale e cerchi assistenza medica immediata, poiché potrebbe avere una condizione grave denominata *broncospasmo paradosso*.

Problemi agli occhi durante il trattamento con Incruse Ellipta
Se durante il trattamento con Incruse Ellipta ha dolore agli occhi o disagio, temporaneo offuscamento della vista, aloni visivi o immagini colorate in associazione ad occhi rossi:

smetta di usare questo medicinale e cerchi assistenza medica immediata, questi possono essere sintomi di un attacco acuto di glaucoma ad angolo stretto.

Bambini e adolescenti
Non somministrare questo medicinale a **bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni**.

Altri medicinali e Incruse Ellipta
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Se non è sicuro di cosa contiene il medicinale si rivolga al medico o al farmacista.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo altri medicinali a lunga durata d'azione simili a questo per problemi respiratori, come ad es. tiotropio. Non usi Incruse Ellipta insieme a questi medicinali.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, **chieda consiglio al medico** prima di prendere questo medicinale.
Non utilizzi questo medicinale se è in gravidanza a meno che il medico non le dica di farlo.

Non è noto se i componenti di Incruse Ellipta possano passare nel latte materno. **Se sta allattando con latte materno**, **consulti il medico** prima di usare Incruse Ellipta. Non usi questo medicinale se sta allattando, a meno che il medico non le dica che lo può fare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È improbabile che questo medicinale influenzi la capacità di guidare o di usare macchinari.

Incruse Ellipta contiene lattosio
Se le è stata diagnosticata un'intolleranza ad alcuni zuccheri, si rivolga al medico prima di usare questo medicinale.

3. Come usare Incruse Ellipta

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è una inalazione al giorno ogni giorno alla stessa ora. Lei ha bisogno di inalarlo una sola volta al giorno perché l'effetto di questo medicinale dura 24 ore.

Non ne utilizzi più di quanto il medico le abbia detto.

Usi Incruse Ellipta regolarmente
È molto importante che lei usi Incruse Ellipta ogni giorno, secondo la prescrizione del medico. Questo aiuterà a mantenerla libero da sintomi durante tutto il giorno e tutta la notte.

Non usi questo medicinale per alleviare un **improvviso attacco di mancanza di respiro o sibili**. Se si verifica questo tipo di attacco si deve utilizzare un inalatore ad azione rapida (come il salbutamolo).

Come usare l'inalatore
Per le informazioni complete vedere le "Istruzioni per l'uso passo-passo" alla fine di questo foglio.

Incruse Ellipta è per uso inalatorio. Per usare Incruse Ellipta, respiri attraverso la bocca utilizzando l'inalatore Ellipta fino a riempire i polmoni.

Se i suoi sintomi non migliorano
Se i suoi sintomi di BPCO non migliorano (mancanza di respiro, sibili, tosse) o peggiorano, o se sta utilizzando troppo spesso l'inalatore ad azione rapida:

contatti il medico al più presto.

Se usa più Incruse Ellipta di quanto deve
Se accidentalmente usa questo medicinale in eccesso, **si rivolga immediatamente al medico o al farmacista** perché potrebbe essere necessaria assistenza medica. Se possibile mostri loro l'inalatore, la confezione o questo foglio illustrativo. Può notare che il cuore batte più velocemente del solito, può avere disturbi visivi o bocca secca.

Se dimentica di usare Incruse Ellipta
Non inali una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. È sufficiente inalare la dose successiva alla solita ora.
Se diventa ansimante o senza fiato, utilizzi l'inalatore ad azione rapida (come il salbutamolo), e chieda consiglio al medico.

Se smette di usare Incruse Ellipta
Usi questo medicinale per il periodo raccomandato dal medico. Esso sarà efficace fintantoché lo si utilizza. Non smetta di usarlo a meno che il medico non lo consigli, anche se si sente meglio, perché i sintomi possono peggiorare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche

Smetta di usare questo medicinale e informi immediatamente il medico se dopo aver assunto Incruse Ellipta ha uno dei seguenti sintomi:

Non comuni (possono interessare fino ad **1 persona su 100**):
- prurito
- eruzione cutanea (*orticaria*) o rossore

Rari (possono interessare fino ad **1 persona su 1 000**):
- respiro sibilante, tosse o difficoltà respiratorie
- sensazione improvvisa di debolezza o stordimento (che può portare al collasso o alla perdita di coscenza).

Altri effetti indesiderati

Comuni (possono interessare fino ad **1 persona su 10)**:
- battito cardiaco accelerato
- minzione dolorosa e frequente (potrebbero essere sintomi di una infezione del tratto urinario)
- raffreddore comune
- infezione al naso e alla gola
- tosse
- sensazione di pressione o dolore a guance e fronte (possono essere segni di infiammazione dei seni nasali denominata sinusite)
- mal di testa
- stipsi
- dolore alla bocca e alla gola.

Non comuni
(possono interessare fino ad **1 persona su 100)**:

- battito cardiaco irregolare
- mal di gola
- bocca secca
- alterazioni del gusto
- raucedine.

Rari
(possono interessare fino ad **1 persona su 1 000)**:
- dolore agli occhi

Non nota (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili):
- diminuzione della visione o dolore agli occhi causati da pressione oculare elevata (possibili segni di glaucoma)
- visione offuscata
- aumento della pressione dell'occhio
- difficoltà e dolore al passaggio dell'urina – questi possono essere segni di ostruzione vescicale o ritenzione urinaria
- capogiri.

Segnalazione di effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema

nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V*. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Incruse Ellipta

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata su confezione, vassoio e inalatore dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Tenere l'inalatore nel vassoio sigillato per proteggerlo dall'umidità ed estrarlo solo immediatamente prima del primo utilizzo.
Una volta aperto il vassoio, l'inalatore può essere usato per 6 settimane, a partire dalla data di apertura del vassoio. Scrivere la data in cui l'inalatore deve essere gettato via sull'etichetta nello spazio apposito. La data deve essere apposta non appena l'inalatore sia stato estratto dal vassoio.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Se conservato in frigorifero, lasciare l'inalatore a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come gettare via i medicinali che non utilizza più. Queste misure aiuteranno a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Incruse Ellipta
Il principio attivo è umeclidinio (come bromuro).

Ogni singola inalazione fornisce una dose inalata (rilasciata dal boccaglio) di 55 microgrammi di umeclidinio (equivalenti a 65 microgrammi di umeclidinio bromuro).

Gli altri componenti sono lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 sotto "Incruse Ellipta contiene lattosio") e magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di Incruse Ellipta e contenuto della confezione
Incruse Ellipta è una polvere inalatoria, pre-dosata.
L'inalatore Ellipta è costituito da un corpo di colore grigio chiaro, un coperchio del boccaglio verde chiaro e un contatore di dosi. È confezionato in un vassoio laminato di alluminio con un coperchio rimovibile. Il vassoio contiene una bustina di essiccante, per ridurre l'umidità nella confezione.

Il principio attivo è presente sotto-forma di polvere bianca in un blister all'interno dell'inalatore. Incruse Ellipta è disponibile in confezioni da 1 inalatore che contiene 7 o 30 dosi e in confezioni multiple che contengono 90 (3 inalatori da 30) dosi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

Produttore:
Glaxo Wellcome Production
Zone Industrielle No.2
23 Rue Lavoisier
27000 Evreux
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

България
"Берлин-Хеми/А. Менарини България" ЕООД
Тел.: +359 2 454 0950
bcsofia@berlin-chemie.com

Česká republika
GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti
OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001
ee@berlin-chemie.com

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España
GlaxoSmithKline, S.A.

Lietuva
UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC"
Tel: +370 52 691 947
lt@berlin-chemie.com

Luxembourg/Luxemburg
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Magyarország
Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301
bc-hu@berlin-chemie.com

Malta
GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska
GSK Services Sp. z o.o.

Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France
Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska
Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 4821 361
office-croatia@berlin-chemie.com

Ireland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 5357000

Italia
GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: +357 80070017

Latvija
SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210
lv@berlin-chemie.com

Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal
GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +40 800672524

Slovenija
Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 (0)1 300 2160
slovenia@berlin-chemie.com

Slovenská republika
Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730
slovakia@berlin-chemie.com

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

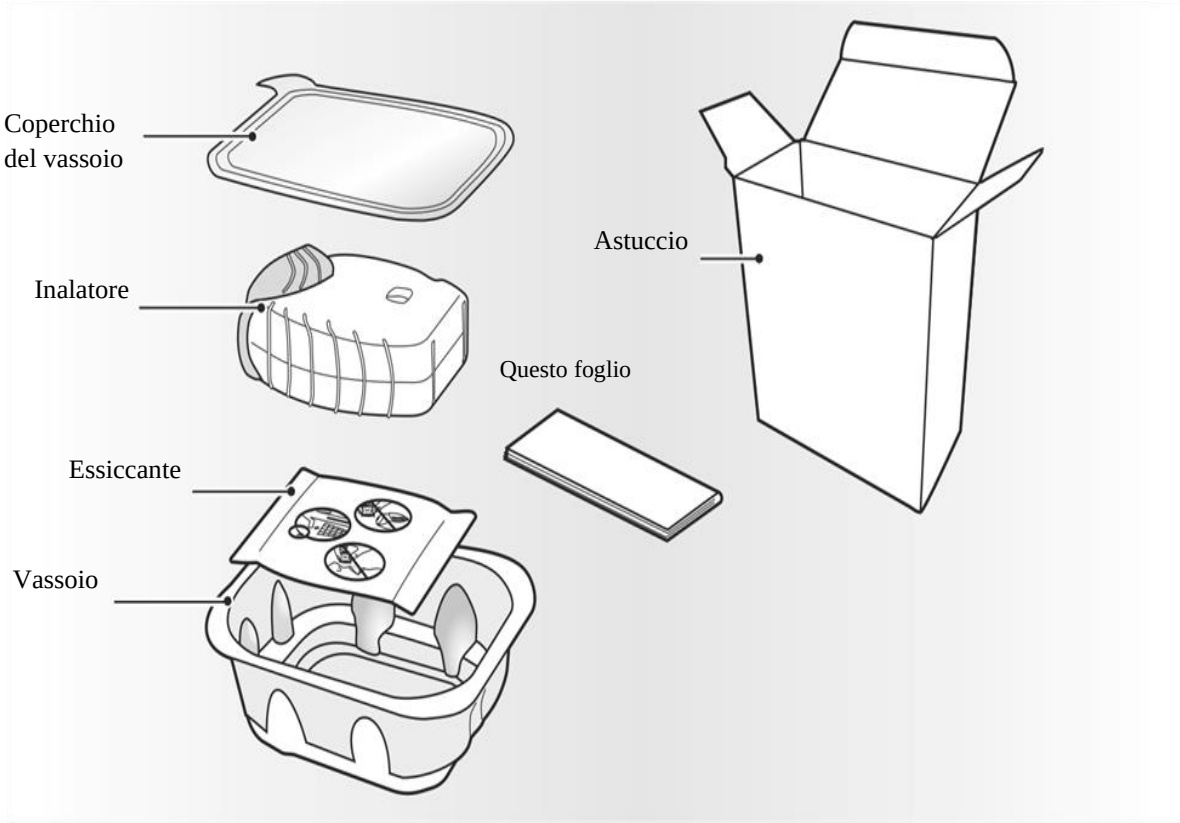
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Istruzioni per l'uso passo-passo

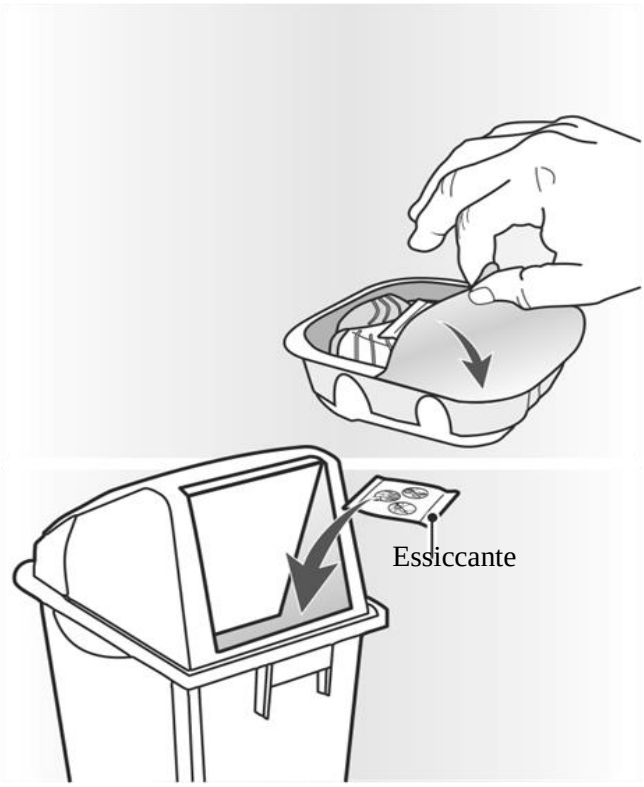
Che cosa è l'inalatore Ellipta?

Quando usa Incruse Ellipta per la prima volta, non vi è alcuna necessità di controllare che l'inalatore funzioni correttamente; esso contiene dosi già misurate in precedenza ed è pronto per essere usato immediatamente.

La sua confezione di Incruse Ellipta contiene:



L'inalatore è confezionato in un vassoio. **Non apra il vassoio fino a quando non è pronto per iniziare ad usare il nuovo inalatore.** Quando è pronto per utilizzare l'inalatore, apra il coperchio tirando la linguetta. Il vassoio contiene una bustina di **essiccante**, per ridurre l'umidità. Getti via questa bustina – senza aprirla, mangiarla o inalarla.



Quando lo estrae dalla sua scatola (vassoio sigillato), l'inalatore sarà nella posizione 'chiusa'. **Non aprire l'inalatore finché non si è pronti a inalare una dose di medicinale**. Dopo aver aperto il vassoio, scrivere la data di "Eliminare entro" sull'etichetta dell'inalatore nello spazio apposito. La data di "Eliminare entro" è 6 settimane dalla data di apertura del vassoio. Dopo questa data l'inalatore non deve più essere usato. Il vassoio può essere gettato dopo la prima apertura.
Se conservato in frigorifero, lasciare che l'inalatore ritorni a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso.

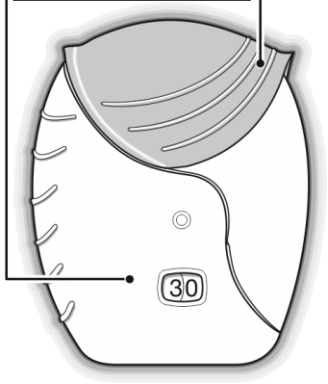
Le istruzioni passo-passo per l'uso dell'inalatore Ellipta da 30 dosi (riserva per 30 giorni) descritte di seguito si applicano anche all'inalatore da 7 dosi (riserva per 7 giorni).

1) Leggere prima di iniziare

Se apre e chiude il coperchio dell'inalatore senza inalare il medicinale, perderà la dose.
La dose mancata sarà tenuta saldamente dentro l'inalatore in modo sicuro, ma non sarà più disponibile.
Non è possibile assumere accidentalmente in un'unica inalazione medicinale in più o una doppia dose.

<u>Coperchio</u>
Ogni volta che viene aperto si prepara una dose di medicinale

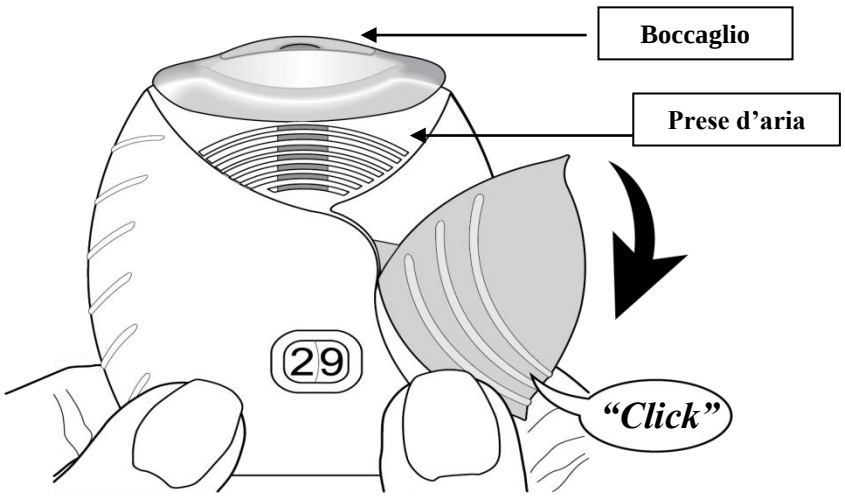
<u>Contadosi</u>
Mostra quante dosi di medicinale sono rimaste nell'inalatore.
Prima che l'inalatore venga usato esso mostra esattamente 30 dosi.
Ogni volta che il coperchio viene aperto, il contadosi opera il conto alla rovescia per 1.
Quando rimangono meno di 10 dosi la metà del contatore diventa rossa. Dopo l'uso dell'ultima dose la metà del contadosi rimane rossa e viene mostrato il numero 0. Ora l'inalatore è vuoto.
Se viene aperto il coperchio il contatore diventa da mezzo rosso a tutto rosso.



2) Preparare una dose

Aspettare per aprire il coperchio fino a quando si è pronti ad inalare la dose.
Non agitare l'inalatore.

- **Far scorrere il coperchio verso il basso finché non si sente un 'click'.**



Il medicinale è ora pronto per essere inalato.
Il contadosi effettua il conto alla rovescia di **1** per conferma.

- **Se il contadosi non conta alla rovescia quando si sente il 'click', l'inalatore non rilascerà il medicinale**.
  Riportarlo al farmacista per un consiglio.

3) Inalare il medicinale

- **Con l'inalatore lontano dalla bocca espirare fino a quando possibile**.
  Non espirare nell'inalatore.

- **Mettere il boccaglio tra le labbra e chiudere le labbra fermamente intorno ad esso**.
  Non ostruire le prese d'aria con le dita.

Le labbra si adattano alla forma sagomata del boccaglio per l’inalazione.

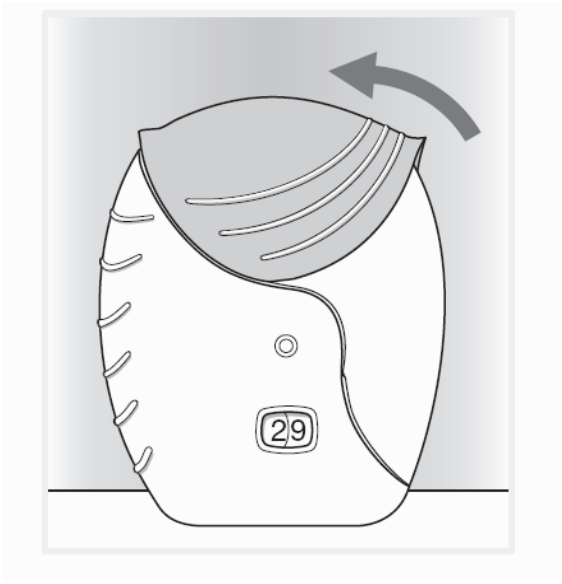
Non ostruire le prese d'aria con le dita.

- Inspirare a lungo, in modo costante, e profondamente. Trattenere questo respiro il più a lungo possibile (almeno 3-4 secondi).
- Rimuovere l'inalatore dalla bocca.
- Espirare lentamente e delicatamente.

Potrebbe non essere possibile avvertire alcun gusto del medicinale né avvertirne la consistenza, anche quando si utilizza correttamente l'inalatore.

Se desidera pulire il boccaglio, usi un **panno asciutto, prima** di chiudere il coperchio.

4) Chiudere l’inalatore



Far scorrere il coperchio verso l'alto fino in fondo per coprire il boccaglio.

Allegato IV

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della relazione di valutazione del PRAC per la relazione finale sullo studio PASS non interventistico imposto per i medicinali sopra menzionati, le conclusioni scientifiche del CHMP sono le seguenti:

Rolufta Ellipta, Incruse Ellipta, Anoro Ellipta e Laventair Ellipta (umeclidinio bromuro, umeclidinio bromuro/vilanterolo) sono rimossi dall'elenco di monitoraggio addizionale in quanto è stata soddisfatta la condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio. Ciò si riferisce alla conduzione di uno studio di coorte osservazionale sulla sicurezza post-autorizzazione per quantificare l'incidenza e la sicurezza comparativa di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari selezionati (infarto del miocardio, ictus, insufficienza cardiaca o morte cardiaca improvvisa) nei pazienti con BPCO che utilizzano la combinazione UMEC/VI per via inalatoria o UMEC per via inalatoria rispetto al tiotropio (Studio 201038) che è stato imposto come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio (PASS di categoria 1), a causa delle preoccupazioni sulla sicurezza cardiovascolare e cerebrovascolare. Secondo il protocollo, l'HR (IC 95%) è stato calcolato per ogni confronto di trattamento; il criterio di non inferiorità era il limite superiore dell'intervallo di confidenza (CI) al 95% intorno all'hazard ratio non superiore a 2,0 e il limite inferiore dell'IC al 95% non superiore a 1,0. Sono stati studiati altri endpoint secondari di sicurezza. Sono stati valutati anche i risultati di efficacia, come la persistenza con il farmaco in studio, la frequenza delle riacutizzazioni.

L'HR aggiustato (IC 95%) per l'esito composito è stato di 1,254 (0,830, 1,896) per le coorti UMEC vs. TIO e 1,352 (0,952, 1,922) per UMEC/VI vs. TIO. L'HR aggiustato di UMEC/VI vs TIO non è statisticamente significativo, ma vicino ai limiti stabiliti. Un aumento del rischio di infarto miocardico è stato osservato nella coorte UMEC/VI rispetto al tiotropio: HR aggiustato di 2,195 (1,053, 4,575). Il rischio di infarto miocardico era inferiore tra l'UMEC e il TIO (HR aggiustato (IC 95%) di 1,754 (0,748, 4,115)). È riconosciuto che lo studio è stato potenziato per testare le differenze tra le coorti solo per l'endpoint composito primario e non per testare la non inferiorità negli endpoint secondari; tuttavia, tale differenza nel rischio di infarto del miocardio deve essere notata.

BPCO, polmonite e infezione del tratto respiratorio inferiore sono stati gli eventi più frequentemente riportati nei pazienti che avevano ricevuto UMEC/VI per più di un anno. La maggior parte degli eventi gravi è stata attribuita a esacerbazione che complica la BPCO in stadio avanzato nella maggior parte dei casi; escludendo un potenziale rapporto con il trattamento UMEC/VI.

In conclusione, il PRAC ha ritenuto che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali in questione rimanesse invariato.

Questo studio PASS era una condizione per le autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali contenenti la sostanza attiva umeclidinio bromuro, umeclidinio bromuro/vilanterolo. Questa condizione è ora considerata soddisfatta e di conseguenza si raccomanda un aggiornamento delle condizioni o delle restrizioni dell'allegato II per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale per eliminare questa condizione, nonché la cancellazione di ulteriori dichiarazioni di monitoraggio negli allegati I e IIIB.

Dopo aver esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le conclusioni generali del PRAC e i motivi della raccomandazione.

Motivi della variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche relative a umeclidinio bromuro, umeclidinio bromuro/vilanterolo, il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i umeclidinio bromuro,

umeclidinio bromuro/vilanterolo rimanga invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

Il CHMP raccomanda di modificare i termini della/e autorizzazione/e all'immissione in commercio.