

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Incruse® 55 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede einzelne Inhalation enthält eine abgegebene Dosis (die aus dem Mundstück des Inhalators abgegebene Dosis) von 55 Mikrogramm Umeclidinium (entsprechend 65 Mikrogramm Umeclidiniumbromid). Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 62,5 Mikrogramm Umeclidinium, entsprechend 74,2 Mikrogramm Umeclidiniumbromid.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede abgegebene Dosis enthält etwa 12,5 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation (Pulver zur Inhalation).

Weißes Pulver in einem grauen Inhalator (Ellipta®) mit einer hellgrünen Schutzkappe über dem Mundstück und einem Zählwerk.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Incruse ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### Erwachsene

Die empfohlene Dosis ist eine Inhalation mit Umeclidiniumbromid einmal täglich.

Incruse soll einmal täglich jeden Tag zur gleichen Tageszeit angewendet werden, um die Bronchodilatation aufrechtzuerhalten. Die Höchstdosis beträgt eine Inhalation mit Umeclidiniumbromid einmal täglich.

##### Besondere Patientengruppen

###### Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

###### Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

###### Einschränkung der Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Incruse

wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht und ist hier daher mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 5.2).

### Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von Incruse bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von unter 18 Jahren).

#### Art der Anwendung

Incruse ist ausschließlich zur Inhalation bestimmt.

#### Hinweise für die Anwendung:

Die folgende Anleitung für den Inhalator mit 30 Dosen gilt auch für den Inhalator mit 7 Dosen.

Der Ellipta-Inhalator enthält Einzeldosen und ist einsatzbereit.

Der Inhalator ist in einer Schale verpackt, die zur Verringerung der Feuchtigkeit einen Beutel mit Trockenmittel enthält. Der Beutel mit dem Trockenmittel ist wegzuerwerfen. Er darf nicht gegessen oder inhaliert werden.

Der Patient soll angewiesen werden, die Schale erst zu öffnen, wenn er bereit ist, eine Dosis zu inhalieren. Wenn der Inhalator erstmals aus seiner versiegelten Schale genommen wird, befindet er sich in geschlossenem Zustand. Das Datum, ab dem das Arzneimittel zu verwerfen ist, ist auf das Etikett des Inhalators auf den dafür vorgesehenen Platz zu schreiben. Das Datum, ab dem das Arzneimittel zu verwerfen ist, ist 6 Wochen nach dem Datum des Öffnens der Schale. Nach diesem Datum soll der Inhalator nicht mehr verwendet werden. Die Schale kann nach dem ersten Öffnen weggeworfen werden.

Wenn die Schutzkappe des Inhalators geöffnet und geschlossen wird, ohne dass das Arzneimittel inhaliert wird, geht diese Dosis verloren. Die verlorene Dosis verbleibt sicher im Inhalator, steht aber nicht mehr zur Inhalation zur Verfügung.

Es ist somit nicht möglich, bei einer Inhalation versehentlich zu viel Arzneimittel oder die doppelte Dosis zu inhalieren.

#### a) Vorbereitung einer Dosis

Die Schutzkappe ist erst zu öffnen, wenn der Patient für die Anwendung einer Dosis bereit ist. Der Inhalator darf jetzt nicht geschüttelt werden.

Die Schutzkappe ist herunter zu schieben, bis ein „Klicken“ zu hören ist. Das Arzneimittel ist jetzt zum Inhalieren bereit.

Zur Bestätigung zählt das Zählwerk um 1 herunter. Wenn das Zählwerk nicht herunter zählt, das „Klicken“ aber zu hören ist, gibt der Inhalator keine Dosis ab. In diesem Fall ist der Inhalator in die Apotheke zurückzubringen und es ist dort um Rat zu fragen.

#### b) Wie das Arzneimittel zu inhalieren ist

Der Inhalator ist zuerst vom Mund entfernt zu halten und es ist so weit wie möglich auszuatmen. Dabei darf aber nicht in den Inhalator hinein geatmet werden.

Das Mundstück ist zwischen die Lippen zu setzen und die Lippen sollen es dann fest

umschließen. Während der Anwendung dürfen die Lüftungsschlitze nicht mit den Fingern blockiert werden.

- Es ist in einem langen, gleichmäßigen und tiefen Atemzug einzuatmen. Der Atem ist so lange wie möglich anzuhalten (mindestens 3 - 4 Sekunden).
- Der Inhalator ist vom Mund zu nehmen.
- Langsam und ruhig ausatmen.

Möglicherweise kann das Arzneimittel weder geschmeckt noch gefühlt werden, auch wenn der Inhalator richtig angewendet wurde.

### c) Schließen des Inhalators

Das Mundstück des Inhalators kann unter Verwendung eines trockenen Tuchs vor dem Schließen der Schutzkappe gereinigt werden.

Die Schutzkappe vollständig nach oben schieben, um das Mundstück abzudecken.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Asthma

Umeclidiniumbromid sollte bei Patienten mit Asthma nicht angewendet werden, da es bei dieser Patientenpopulation nicht untersucht wurde.

#### Paradoxe Bronchospasmus

Die Anwendung von Umeclidiniumbromid kann einen unter Umständen lebensbedrohlichen paradoxen Bronchospasmus hervorrufen. Wenn ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, soll die Behandlung sofort abgesetzt werden und, falls erforderlich, eine alternative Therapie eingeleitet werden.

#### Verschlechterung der Erkrankung

Umeclidiniumbromid ist zur Erhaltungstherapie bei COPD bestimmt. Es soll nicht zur Linderung akuter Symptome angewendet werden, d.h. als Notfallmedikation zur Behandlung von akuten Episoden eines Bronchospasmus. Akute Symptome sollten mit einem kurzwirksamen inhalativen Bronchodilatator behandelt werden. Ein erhöhter Gebrauch von kurzwirksamen Bronchodilatoren zur Symptomlinderung ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Krankheitskontrolle. Bei einer Verschlechterung der COPD während der Behandlung mit Umeclidiniumbromid sollte der Patient erneut untersucht und die COPD-Behandlung überdacht werden.

#### Kardiovaskuläre Wirkungen

Kardiovaskuläre Wirkungen wie Herzrhythmusstörungen (z.B. Vorhofflimmern und Tachykardie) können bei Anwendung von Muscarinrezeptor-Antagonisten, einschließlich Umeclidiniumbromid, auftreten. Außerdem wurden Patienten mit klinisch bedeutsamer unkontrollierter kardiovaskulärer Erkrankung von den klinischen Studien ausgeschlossen. Deshalb sollte Umeclidiniumbromid bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere Herzrhythmusstörungen, mit Vorsicht angewendet werden.

Antimuscarinerge Aktivität

Aufgrund seiner antimuscarinergen Aktivität sollte Umeclidiniumbromid bei Patienten mit Harnverhalt oder Engwinkelglaukom mit Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wegen der niedrigen Plasmakonzentrationen nach inhalativer Anwendung werden durch Umeclidiniumbromid in klinischen Dosierungen hervorgerufene klinisch bedeutsame Wechselwirkungen als unwahrscheinlich angesehen.

Andere Antimuscarinergika

Die gleichzeitige Anwendung von Umeclidiniumbromid mit anderen langwirksamen muscarinergen Antagonisten oder Arzneimitteln, die diesen Wirkstoff enthalten, ist nicht untersucht worden und wird nicht empfohlen, da dies die bekannten Nebenwirkungen inhalativer muscarinergischer Antagonisten verstärken könnte.

Metabolische und Transporter-vermittelte Wechselwirkungen

Umeclidiniumbromid ist ein Substrat des Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6 (CYP2D6). Die Steady-State-Pharmakokinetik von Umeclidiniumbromid wurde bei gesunden Probanden untersucht, denen CYP2D6 fehlt (schlechte Metabolisierer). Bei einer im Vergleich zur therapeutischen Dosis um das 4-fache höheren Dosis wurde keine Auswirkung auf die AUC oder  $C_{max}$  von Umeclidinium beobachtet. Bei einer um das 8-fache höheren Dosis wurde eine Zunahme der AUC von Umeclidiniumbromid auf das ca. 1,3-fache festgestellt, während keine Auswirkung auf die  $C_{max}$  von Umeclidiniumbromid erkennbar war. Aufgrund der Größenordnung dieser Veränderungen ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten, wenn Umeclidinium gleichzeitig mit CYP2D6-Inhibitoren oder bei Patienten mit genetischem Defekt der CYP2D6-Aktivität (schlechte Metabolisierer) angewendet wird.

Umeclidiniumbromid ist ein Substrat des P-Glycoprotein-Transporters (P-gp). Der Effekt des moderaten P-gp-Inhibitors Verapamil (240 mg einmal täglich) auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Umeclidiniumbromid wurde bei gesunden Probanden untersucht. Es wurde keine Auswirkung von Verapamil auf die  $C_{max}$  von Umeclidiniumbromid festgestellt. Es wurde ein Anstieg der AUC von Umeclidiniumbromid auf das ca. 1,4-fache beobachtet. Aufgrund der Größenordnung dieser Veränderungen ist keine klinisch relevante Wechselwirkung zu erwarten, wenn Umeclidiniumbromid gleichzeitig mit P-gp-Inhibitoren angewendet wird.

Andere Arzneimittel zur Behandlung von COPD

Auch wenn keine formalen Studien zu Wechselwirkungen *in vivo* durchgeführt

wurden, wurde inhalatives Umeclidiniumbromid gleichzeitig mit anderen COPD-Arzneimitteln angewendet, darunter kurz- und langwirksame sympathomimetische Bronchodilatoren und inhalative Kortikosteroide, ohne dass klinisch relevante Wechselwirkungen erkennbar waren.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Umeclidiniumbromid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Umeclidiniumbromid darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Umeclidiniumbromid in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Incruse zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Umeclidiniumbromid auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keine Auswirkungen von Umeclidiniumbromid auf die Fertilität.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Umeclidiniumbromid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Incruse waren Nasopharyngitis und Infektion der oberen Atemwege.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von Umeclidiniumbromid wurde anhand von 1.663 COPD-Patienten bestimmt, die bis zu einem Jahr mit Dosen von 55 Mikrogramm oder höher behandelt wurden. Dies schließt 576 Patienten ein, die die empfohlene Dosis von einmal täglich 55 Mikrogramm erhielten.

Die Häufigkeitsangaben, die den in der Tabelle unten aufgeführten Nebenwirkungen zugeordnet wurden, ergeben sich aus den Rohinzidenzraten, die in vier Wirksamkeitsstudien und der Langzeitsicherheitsstudie beobachtet wurden (dies bezieht 1.412 Patienten ein, die Umeclidiniumbromid erhielten).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle unten

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis Infektion der oberen Atemwege Infektion der Harnwege Sinusitis Pharyngitis	Häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Geschmacksstörung	Häufig Gelegentlich
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern Idioventrikulärer Rhythmus Supraventrikuläre Tachykardie Supraventrikuläre Extrasystolen Tachykardie	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation Trockener Mund	Gelegentlich Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Gelegentlich

#### 4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Umeclidiniumbromid wird voraussichtlich Anzeichen und Symptome hervorrufen, die den bekannten Nebenwirkungen inhalativer muscarinerg Antagonisten entsprechen (z.B. trockener Mund, visuelle Akkommodationsstörungen und Tachykardie).

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient supportiv behandelt und geeignet überwacht werden.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Anticholinergika, ATC-Code: R03BB07

##### Wirkmechanismus

Umeclidiniumbromid ist ein langwirksamer Muscarinrezeptor-Antagonist (auch als ein Anticholinergikum bezeichnet). Es ist ein Chinolidin-Derivat, das ein Muscarinrezeptor-Antagonist mit Aktivität an vielen Subtypen muscarinerg cholinerg Rezeptoren ist. Umeclidiniumbromid übt seine bronchodilatatorische Aktivität durch kompetitive Hemmung der Bindung von Acetylcholin an die muscarinergen Acetylcholinrezeptoren auf der glatten Bronchialmuskulatur aus. Es weist am Subtyp M3 des humanen Muscarinrezeptors *in vitro* eine langsame Reversibilität und *in vivo* eine lange Wirkdauer auf, wenn es in präklinischen Modellen direkt in die Lunge verabreicht wird.

##### Pharmakodynamische Wirkungen

In einer 6-monatigen Phase-III-Studie (DB2113373) führte Incruse nach einmal täglicher Anwendung im Vergleich zu Placebo zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen als expiratorische Einsekundenkapazität [FEV<sub>1</sub>]) über 24 Stunden. Dies zeigte sich 30 Minuten nach erstmaliger Anwendung (Verbesserung gegenüber Placebo um 102 ml,  $p < 0,001^*$ ). Die mittleren maximalen Verbesserungen des FEV<sub>1</sub> innerhalb der ersten 6 Stunden nach Anwendung betrugen in Woche 24 im Vergleich zu Placebo 130 ml ( $p < 0,001^*$ ). Es fand sich kein Hinweis auf eine Tachyphylaxie der Wirkung von Incruse im Laufe der Zeit.

##### Kardiale Elektrophysiologie

Die Wirkung von 500 Mikrogramm Umeclidinium (einzeldosiert) auf das QT-Intervall wurde in einer Placebo- und Moxifloxacin-kontrollierten QT-Studie an 103 gesunden Probanden untersucht. Nach wiederholter Gabe von Dosen von einmal täglich 500 Mikrogramm Umeclidinium über 10 Tage wurde keine klinisch relevante Wirkung hinsichtlich einer Verlängerung des QT-Intervalls (mit der Fridericia-Formel korrigiert) oder Wirkungen auf die Herzfrequenz beobachtet.

##### Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von einmal täglich angewendetem Incruse wurde in zwei pivotalen klinischen Phase-III-Studien an 904 erwachsenen Patienten mit der klinischen Diagnose COPD, die Umeclidiniumbromid oder Placebo erhielten, untersucht; einer

**Tabelle 1: FEV<sub>1</sub>-Talwert (ml) in Woche 12 und Woche 24 (primärer Endpunkt)**

Behandlung mit Incruse 55 µg	12-wöchige Studie Behandlungsunterschied <sup>1</sup> 95 %-Konfidenzintervall p-Wert	24-wöchige Studie Behandlungsunterschied <sup>1</sup> 95 %-Konfidenzintervall p-Wert
Versus Placebo	127 (52; 202) < 0,001	115 (76; 155) < 0,001

µg = Mikrogramm

<sup>1</sup> Mittelwert der kleinsten Quadrate (95 %-Konfidenzintervall)

12-wöchigen Studie (AC4115408) und einer 24-wöchigen Studie (DB2113373).

Pivotal Studien zur Wirksamkeit:

##### Wirkungen auf die Lungenfunktion

Incruse zeigte sowohl in der 12-wöchigen als auch in der 24-wöchigen pivotalen Studie im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen der Lungenfunktion (definiert als Änderung des FEV<sub>1</sub>-Talwerts gegenüber dem Ausgangswert in Woche 12 bzw. Woche 24, welches jeweils der primäre Endpunkt der Studie war) (siehe Tabelle 1). Die bronchodilatatorische Wirkung von Incruse im Vergleich zu Placebo trat in beiden Studien nach dem ersten Tag der Behandlung auf und blieb über den 12-wöchigen und 24-wöchigen Behandlungszeitraum bestehen.

Im Lauf der Zeit trat keine Abschwächung der bronchodilatatorischen Wirkung ein.

siehe Tabelle 1

Incruse zeigte eine statistisch signifikante größere Verbesserung des gewichteten mittleren FEV<sub>1</sub> von 0-6 Stunden nach Medikation gegenüber dem Ausgangswert in Woche 12 im Vergleich zu Placebo (166 ml,  $p < 0,001$ ) in der 12-wöchigen pivotalen Studie. Incruse zeigte eine größere Verbesserung des gewichteten mittleren FEV<sub>1</sub> von 0-6 Stunden nach Medikation gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24 im Vergleich zu Placebo (150 ml,  $p < 0,001^*$ ) in der 24-wöchigen pivotalen Studie.

##### Symptombezogene Ergebnisse

Kurzatmigkeit:

Eine statistisch signifikante Verbesserung des TDI-Gesamtscores in Woche 12 im Vergleich zu Placebo konnte in der 12-wöchigen Studie nicht für Incruse gezeigt werden (1,0 Einheiten,  $p = 0,05$ ). Eine statistisch signifikante Verbesserung des TDI-Gesamtscores in Woche 24 im Vergleich zu Placebo konnte in der 24-wöchigen Studie für Incruse gezeigt werden (1,0 Einheiten,  $p < 0,001$ ).

Der Anteil der Patienten, die zumindest mit dem minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied („minimum clinically important difference“, MCID) von 1 Einheit im TDI-Gesamtscore in Woche 12 ansprachen, war in der 12-wöchigen Studie mit Incruse größer (38 %) als mit Placebo (15 %). Auch in der 24-wöchigen Studie erreichte ein größerer Anteil der Patienten mit Incruse (53 %) im TDI-Gesamtscore  $\geq 1$  Einheit in Woche 24 als mit Placebo (41 %).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Mit Incruse zeigte sich auch eine statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mittels des

„St. George's Respiratory Questionnaire“ (SGRQ) gemessen wurde. Hier ergab sich eine Reduktion des SGRQ-Gesamtscores in Woche 12 im Vergleich zu Placebo (-7,90 Einheiten,  $p < 0,001$ ) in der 12-wöchigen Studie. Eine größere Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich bei Incruse in Woche 24 im Vergleich zu Placebo (-4,69 Einheiten,  $p < 0,001^*$ ) in der 24-wöchigen Studie.

Der Anteil der Patienten, die zumindest den MCID für den SGRQ-Score (definiert als Abnahme um 4 Einheiten gegenüber dem Ausgangswert) in Woche 12 erreichten, war in der 12-wöchigen Studie mit Incruse 55 Mikrogramm größer (44 %) als mit Placebo (26 %). Auch in der 24-wöchigen Studie erreichte ein größerer Anteil der Patienten mit Incruse (44 %) zumindest den MCID in Woche 24 als mit Placebo (34 %).

##### COPD-Exazerbationen

In der 24-wöchigen Studie senkte Incruse im Vergleich zu Placebo das Risiko für eine COPD-Exazerbation (Analyse der Zeit bis zur ersten Exazerbation; Hazard Ratio 0,6;  $p = 0,035^*$ ). Die Wahrscheinlichkeit eine Exazerbation zu haben war in Woche 24 bei Patienten, die Incruse erhielten, 8,9 % im Vergleich zu 13,7 % mit Placebo. Das Design dieser Studien war nicht spezifisch darauf ausgelegt, die Wirkung der Behandlungen auf COPD-Exazerbationen zu untersuchen und Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn eine Exazerbation auftrat.

##### Gebrauch von Notfallmedikation

In der 12-wöchigen Studie reduzierte Incruse statistisch signifikant den Gebrauch von Notfallmedikation mit Salbutamol im Vergleich zu Placebo (im Durchschnitt eine Reduktion um 0,7 Sprühstöße pro Tag über die Wochen 1 bis 12;  $p = 0,025$ ), und zeigte einen höheren Prozentsatz der Tage ohne Gebrauch von Notfallmedikation (im Durchschnitt 46,3 %) als mit Placebo (im Durchschnitt 35,2 %; für diesen Endpunkt wurde keine formale statistische Analyse durchgeführt). Im Rahmen der 24-wöchigen Studienbehandlung mit Incruse war die mittlere Änderung (Standardabweichung) der Anzahl der Sprühstöße der Notfallmedikation mit Salbutamol im Vergleich zum Ausgangswert über die Behandlungsphase von 24 Wochen -1,4 (0,20) für Placebo und -1,7 (0,16)

\* Das Testverfahren der statistischen Hierarchisierung wurde in der Studie angewendet. Dieser Vergleich lag unter einem Vergleich, der keine statistische Signifikanz erreichte. Deshalb kann nicht von einer statistischen Signifikanz dieses Vergleichs ausgegangen werden.



für Incruse (Differenz = -0,3; 95 %-KI: -0,8; 0,2;  $p = 0,276$ ). Für Patienten, die Incruse erhielten, ergab sich ein höherer Prozentsatz an Tagen ohne Gebrauch von Notfallmedikation (im Durchschnitt 31,1%) als mit Placebo (im Durchschnitt 21,7%). Für diesen Endpunkt wurde keine formale statistische Analyse durchgeführt.

#### **Ergänzende Studien zur Wirksamkeit:**

In zwei 12-wöchigen Placebo-kontrollierten Studien (200109 und 200110) führte die zusätzliche Gabe von Incruse zu Fluticason-uroat/Vilanterol (FF/VI) (92/22 Mikrogramm) einmal täglich bei erwachsenen Patienten mit der klinischen Diagnose COPD zu statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserungen des FEV<sub>1</sub>-Talwertes am Tag 85 (primärer Endpunkt) im Vergleich zur Gabe von Placebo zu FF/VI (124 ml (95 %-KI: 93; 154,  $p < 0,001$ ) und 122 ml (95 %-KI: 91; 152,  $p < 0,001$ )).

Die Verbesserungen der Lungenfunktion wurden bestätigt durch einen reduzierten Gebrauch von Salbutamol über die Wochen 1 bis 12 (-0,4 Sprühstöße pro Tag (95 %-KI: -0,7; -0,2,  $p < 0,001$ ) und -0,3 Sprühstöße pro Tag (95 %-KI: -0,5; -0,1,  $p = 0,003$ )) im Vergleich zur Gabe von Placebo zu FF/VI. Jedoch waren Verbesserungen im SGRQ in Woche 12 nicht statistisch signifikant (200109) oder klinisch relevant (200109 und 200110). Die kurze Dauer der Studien und die begrenzte Anzahl an Exazerbations-Ereignissen lassen keine Schlussfolgerung hinsichtlich einer zusätzlichen Wirkung von Incruse auf COPD-Exazerbationen zu.

Es wurden in diesen Studien keine neuen Nebenwirkungen bei der zusätzlichen Gabe von Incruse zu FF/VI identifiziert.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Incruse eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei COPD gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Resorption

Nach inhalativer Verabreichung von Umeclidiniumbromid an gesunde Probanden wurde die  $C_{max}$  nach 5 bis 15 Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von inhalativem Umeclidiniumbromid betrug im Durchschnitt 13 % der Dosis, wobei der Beitrag der oralen Resorption vernachlässigbar war. Nach wiederholter Gabe von inhalativem Umeclidiniumbromid wurde der Steady State innerhalb von 7 bis 10 Tagen bei 1,5- bis 1,8-facher Akkumulation erreicht.

#### Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung an gesunde Probanden betrug das mittlere Verteilungsvolumen 86 Liter. *In vitro* betrug die Plasmaproteinbindung in Humanplasma im Durchschnitt 89 %.

#### Biotransformation

*In-vitro*-Studien zeigten, dass Umeclidiniumbromid hauptsächlich über Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) metabolisiert wird und

ein Substrat des P-Glycoprotein-(P-gp)-Transporters ist. Die primären Stoffwechselwege für Umeclidiniumbromid sind oxidativ (Hydroxylierung, O-Dealkylierung), gefolgt von Konjugation (Glucuronidierung usw.). Dabei entsteht eine Reihe von Metaboliten mit entweder reduzierter pharmakologischer Aktivität oder mit soweit unbekannter pharmakologischer Aktivität. Die systemische Exposition gegenüber den Metaboliten ist gering.

#### Elimination

Die Plasmaclearance nach intravenöser Verabreichung betrug 151 Liter/Stunde. Nach intravenöser Gabe wurden etwa 58 % der verabreichten radioaktiv markierten Dosis (bzw. 73 % der wiedergefundenen Radioaktivität) innerhalb von 192 Stunden nach Verabreichung mit den Fäzes ausgeschieden. Die Ausscheidung im Urin betrug 22 % der verabreichten radioaktiv markierten Dosis (bzw. 27 % der wiedergefundenen Radioaktivität). Die Ausscheidung des abgebauten Arzneimittels mit den Fäzes nach intravenöser Verabreichung ist ein Hinweis auf eine Sekretion in die Galle. Nach oraler Gabe an gesunde männliche Probanden wurde die Gesamtradioaktivität (92 % der verabreichten radioaktiv markierten Dosis bzw. 99 % der wiedergefundenen Radioaktivität) 168 Stunden nach Verabreichung hauptsächlich mit den Fäzes ausgeschieden. Weniger als 1 % der oral verabreichten Dosis (1 % der wiedergefundenen Radioaktivität) wurde im Urin ausgeschieden, was auf eine vernachlässigbare Resorption nach oraler Verabreichung schließen lässt. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Umeclidiniumbromid nach inhalativer Verabreichung über 10 Tage betrug im Durchschnitt 19 Stunden, wobei im Steady State 3 % bis 4 % des Wirkstoffs unverändert im Urin ausgeschieden wurden.

#### Merkmale bei spezifischen Probanden- oder Patientengruppen

##### **Ältere Patienten**

Eine populationsbezogene pharmakokinetische Analyse zeigte, dass die Pharmakokinetik von Umeclidiniumbromid bei COPD-Patienten ab 65 Jahren und älter mit der bei Patienten unter 65 Jahren vergleichbar ist.

##### **Einschränkung der Nierenfunktion**

Bei Probanden mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min) fand sich kein Hinweis auf eine höhere systemische Exposition gegenüber Umeclidiniumbromid ( $C_{max}$  und AUC) und kein Hinweis auf eine unterschiedliche Proteinbindung zwischen Probanden mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und gesunden Probanden.

##### **Einschränkung der Leberfunktion**

Bei Probanden mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) fand sich kein Hinweis auf eine höhere systemische Exposition gegenüber Umeclidiniumbromid ( $C_{max}$  und AUC) und kein Hinweis auf eine unterschiedliche Proteinbindung zwischen Probanden mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion und gesunden Probanden. Umeclidiniumbromid wurde bei Patienten mit schwe-

rer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht.

#### **Andere besondere Patientengruppen**

Eine populationsbezogene pharmakokinetische Analyse zeigte, dass für Umeclidiniumbromid keine Dosisanpassung auf der Grundlage von Alter, ethnischer Herkunft, Geschlecht, Gebrauch inhalativer Kortikosteroide oder Körpergewicht erforderlich ist. Eine Studie bei Probanden, bei denen die Metabolisierung über das CYP2D6-Isoenzym beeinträchtigt war, ergab keinen Hinweis auf einen klinisch signifikanten Effekt des genetischen Polymorphismus von CYP2D6 auf die systemische Exposition gegenüber Umeclidiniumbromid.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In präklinischen Studien mit Umeclidiniumbromid zeigten sich Wirkungen, wie sie typischerweise mit der primären Pharmakologie von Muscarinrezeptor-Antagonisten und/oder einer lokalen Reizung verbunden sind.

#### Reproduktionstoxizität

Umeclidiniumbromid war bei Ratten oder Kaninchen nicht teratogen. In einer Prä- und Postnatalstudie führte die subkutane Verabreichung von Umeclidiniumbromid an Ratten zu einer geringeren Gewichtszunahme und Futteraufnahme der Muttertiere, die eine Dosis von 180 Mikrogramm/kg/Tag (etwa das 80-fache der klinischen Exposition gegenüber 55 Mikrogramm Umeclidinium beim Menschen, gemessen an der AUC) erhalten hatten, und zu einem etwas niedrigeren Gewicht der Jungtiere vor der Entwöhnung.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat,  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Haltbarkeit nach Öffnen der Schale:  
6 Wochen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank soll der Inhalator vor der Anwendung über mindestens eine Stunde wieder auf Raumtemperatur gebracht werden.

Den Inhalator in der versiegelten Schale aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Er ist erst unmittelbar vor der ersten Anwendung zu entnehmen.

Innerhalb von 6 Wochen nach dem ersten Öffnen der Schale verwenden.



Das Datum, ab dem der Inhalator zu verwerfen ist, auf das Etikett auf den dafür vorgesehenen Platz schreiben. Dieses Datum sollte ergänzt werden, sobald der Inhalator aus der Schale genommen wird.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Ellipta-Inhalator besteht aus einem grauen Gehäuse, einer hellgrünen Schutzkappe über dem Mundstück und einem Zählwerk und ist in einer Schale aus Folienlaminat verpackt, die einen Beutel mit Trockenmittel enthält. Die Schale ist mit einer abziehbaren Deckfolie verschlossen.

Der Inhalator enthält einen Blisterstreifen aus Aluminiumfolienlaminat mit 7 oder 30 Dosen.

Der Inhalator ist ein aus mehreren Komponenten zusammengesetztes Gerät und besteht aus Polypropylen, Polyethylen hoher Dichte, Polyoxymethylen, Polybutylenterephthalat, Acrylnitril-Butadien-Styrol, Polycarbonat und Edelstahl.

Packungen mit 1 Inhalator mit 7 und 30 Dosen.

Mehrfachpackung mit 3 Inhalatoren mit je 30 Dosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Hinweise für die Anwendung, siehe Abschnitt 4.2.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Glaxo Group Limited  
980 Great West Road,  
Brentford,  
Middlesex,  
TW8 9GS  
Vereinigtes Königreich

### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
28. April 2014

### 10. STAND DER INFORMATION

November 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

### 11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

### 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
80700 München  
Service Tel.: 0800 1 22 33 55  
Service Fax: 0800 1 22 33 66  
E-Mail: [produkt.info@gsk.com](mailto:produkt.info@gsk.com)  
<http://www.glaxosmithkline.de>

PAE 20041

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt