

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rolufta Ellipta 55 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna inhalace poskytuje dávku (podaná dávka, která vychází z náustku) umeclidinium 55 mikrogramů (ve formě umeclidinii bromidum 65 mikrogramů). To odpovídá odměřené dávce umeclidinium 62,5 mikrogramů (ve formě umeclidinii bromidum 74,2 mikrogramů).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna podaná dávka obsahuje přibližně 12,5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dávkovaný prášek k inhalaci (prášek k inhalaci)

Bílý prášek v šedém inhalátoru (Ellipta) se světle zeleným krytem náustku a počítadlem dávek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rolufta Ellipta je indikován jako udržovací bronchodilatační léčba ke zmírnění příznaků chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna inhalace umeclidinium-bromidu jednou denně.

K zachování bronchodilatačního účinku je nutné přípravek podávat každý den ve stejnou dobu. Maximální dávka je jedna inhalace umeclidinium-bromidu jednou denně.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně závažnou poruchou funkce jater není úprava dávky nutná. Umeklidinium-bromid nebyl hodnocen u pacientů se závažnou poruchou funkce jater, a je třeba ho u takových pacientů používat s opatrností (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

U pediatrické populace (do 18 let) neexistují žádné relevantní důvody pro použití umeklidinium-bromidu v indikaci CHOPN.

Způsob podání

Pouze k inhalačnímu podání.

Následující návod k použití pro 30dávkový inhalátor (zásoba na 30 dní) lze rovněž použít pro 7dávkový inhalátor (zásoba na 7 dní).

Inhalátor je uložený v ochranné vaničce obsahující sáček s vysoušedlem, které snižuje vlhkost. Po otevření je nutné sáček s vysoušedlem vyhodit; sáček se neotevívá, neinhaluje ani nejlí.

Pacient má být poučen, aby vaničku neotevřel dříve, než bude připraven k inhalaci dávky.

Pokud se kryt inhalátoru otevře a zavře bez toho, že by došlo k inhalaci léku, dojde ke ztrátě dávky. Ztracená dávka zůstane bezpečně uzavřená v inhalátoru, ale nebude již dostupná k inhalaci.

Při jedné inhalaci není možné náhodně použít dávku přípravku navíc, ani dvojnásobnou dávku.

Návod k použití

a) Příprava dávky

Pokud jste připraven(a) k inhalaci dávky, otevřete kryt inhalátoru. Inhalátorem netřeste.

Stahujte kryt dolů, dokud neuslyšíte „cvaknutí“. Přípravek je připraven k inhalaci.

Počítadlo dávek pro potvrzení odečte 1 dávku. Pokud počítadlo neodečte dávku v okamžiku, kdy uslyšíte „cvaknutí“, inhalátor neumožní inhalaci léku. Vezměte jej zpět k lékárníkovi, aby Vám poradil.

b) Jak se léčivý přípravek inhaluje

Držte inhalátor dále od úst a co nejvíce vydechněte, jak je Vám pohodlné. Nevydechujte do inhalátoru.

Vložte náustek mezi rty a pevně jej svými rty stiskněte. Během používání neblokujte prsty vzduchové otvory.

- Jednou se dlouze, rovnoměrně a zhluboka nadechněte. Zadržte dech po co nejdelší dobu (alespoň 3 - 4 sekundy).
- Vyjměte inhalátor z úst.
- Pomalu a lehce vydechněte.

Léčivý přípravek by neměl mít žádnou chuť ani by neměl být cítit, a to ani v případě, že se inhalátor použije správně.

Pokud chcete náustek inhalátoru očistit, otřete jej **před** uzavřením **suchým kapesníkem**.

c) Uzavření inhalátoru

Vysuňte kryt zpět nahoru co nejvíce, až je náustek zakrytý.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Astma

Umeklidinium-bromid se nemá používat u pacientů s astmatem, protože u této populace pacientů nebyl přípravek hodnocen.

Paradoxní bronchospasmus

Stejně jako u jiné inhalační léčby, může i podání umeklidinium-bromidu vést k paradoxnímu bronchospasmu, který může být život ohrožující. Pokud dojde k paradoxnímu bronchospasmu, je nutné léčbu okamžitě přerušit a dle potřeby zahájit alternativní léčbu.

Zhoršení základního onemocnění

Umeklidinium-bromid je určen k udržovací léčbě CHOPN. Nesmí se používat ke zmírnění akutních příznaků, tj. jako záchranná léčba k léčbě akutních záchvatů bronchospasmu. Akutní příznaky je nutné léčit podáním inhalačního bronchodilatancia s krátkodobým účinkem. Častější používání krátkodobě působících bronchodilancií ke zmírnění příznaků ukazuje na zhoršení kontroly onemocnění. V případě zhoršení CHOPN v průběhu léčby umeklidinium-bromidem je třeba přehodnotit zdravotní stav pacienta i režim léčby CHOPN.

Kardiovaskulární účinky

Při podávání antagonistů muskarinových receptorů, včetně umeklidinium-bromidu, se mohou objevit kardiovaskulární účinky jako srdeční arytmie, např. fibrilace síní nebo síňová tachykardie (viz bod 4.8). Pacienti s klinicky významným, léčbou neupraveným, kardiovaskulárním onemocněním byli navíc z klinických studií vyloučeni. Proto je nutné umeklidinium-bromid podávat pacientům se závažným srdečním onemocněním, zejména se srdeční arytmií, s opatrností.

Antimuskarinové účinky

Vzhledem k antimuskarinové aktivitě je třeba umeklidinium-bromid podávat pacientům s retencí moči nebo s glaukomem s úzkým úhlem s opatrností.

Obsah laktózy

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Klinicky významné lékové interakce zprostředkované umeklidinium-bromidem v klinických dávkách jsou považovány za nepravděpodobné z důvodu nízkých plazmatických koncentrací, kterých je dosaženo po inhalačním podání.

Další antagonisté muskarinových receptorů

Společné podávání umeklidinium-bromidu s jinými dlouhodobě účinkujícími antagonisty muskarinových receptorů nebo s léčivými přípravky obsahujícími tuto látku nebylo hodnoceno a nedoporučuje se, protože může zvyrazňovat známé nežádoucí účinky inhalačně podávaných antagonistů muskarinových receptorů.

Interakce na úrovni metabolismu a transportních systémů

Umeklidinium-bromid je substrátem cytochromu P450 2D6 (CYP2D6). Farmakokinetika umeklidinium-bromidu v ustáleném stavu byla hodnocena u zdravých dobrovolníků s nedostatkem CYP2D6 (pomalí metabolizátoři). Při podání 4násobně vyšší dávky, než je dávka terapeutická, nebyly pozorovány žádné účinky na AUC ani C_{\max} umeklidinia. Při podání 8násobně vyšší dávky bylo pozorováno 1,3násobné zvýšení AUC umeklidinium-bromidu bez účinku na C_{\max} umeklidinium-bromidu. Na základě rozsahu těchto změn se při společném podávání umeklidinia s inhibitory CYP2D6 ani při podávání subjektům s genetickým deficitem aktivity CYP2D6 (pomalí metabolizátoři) neočekávají žádné klinicky relevantní interakce.

Umeklidinium-bromid je substrátem transportéru pro glykoprotein P (P-gp). U zdravých dobrovolníků byl hodnocen účinek středně silného inhibitoru P-gp verapamilu (240 mg jednou denně) na farmakokinetiku umeklidinium-bromidu v ustáleném stavu. Nebyly pozorovány žádné účinky verapamilu na C_{\max} umeklidinium-bromidu. Bylo pozorováno přibližně 1,4násobné zvýšení AUC umeklidinium-bromidu. Na základě rozsahu těchto změn se při společném podávání umeklidinium-bromidu s inhibitory P-gp neočekávají žádné klinicky relevantní lékové interakce.

Další léčivé přípravky k léčbě CHOPN

Ačkoli nebyly provedeny formální studie lékových interakcí *in vivo*, byla inhalace umeklidinium-bromidu podávána společně s jinými léčivými přípravky k léčbě CHOPN, včetně krátkodobě i dlouhodobě působících bronchodilatancí se sympatomimetickým účinkem a inhalačních kortikoidů, bez prokázání klinicky významných lékových interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se používání umeklidinium-bromidu u těhotných žen. Studie u zvířat neprokázaly přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Umeklidinium-bromid se má v průběhu těhotenství používat pouze tehdy, pokud očekávaný prospěch pro matku převáží možná rizika pro plod.

Kojení

Není známo, zda se umeklidinium-bromid vylučuje do mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Při rozhodování, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem, je třeba vzít v úvahu prospěch z kojení pro dítě a prospěch z léčby pro ženu.

Fertilita

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se účinků umeklidinium-bromidu na fertilitu u člověka. Studie u zvířat neprokázaly žádné účinky umeklidinium-bromidu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Umeklidinium-bromid nemá žádný nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nazofaryngitida (6 %) a infekce horních cest dýchacích (5 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Bezpečnostní profil umeklidinium-bromidu byl hodnocen u pacientů s CHOPN, kteří dostávali po dobu jednoho roku dávky 55 mikrogramů nebo vyšší. To zahrnovalo i pacienty, kteří dostávali doporučenou dávku 55 mikrogramů jednou denně.

Četnosti přiřazené jednotlivým nežádoucím účinkům uvedeným v tabulce níže zahrnují přibližný výskyt incidence zaznamenaný ve studiích účinnosti, v jedné dlouhodobé studii bezpečnosti (která zahrnovala pacienty léčené umeklidinium-bromidem), v postmarketingových studiích a ve spontánních hlášeních.

Četnosti nežádoucích účinků jsou definovány s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Infekce a infestace	Nazofaryngitida	Časté
	Infekce horních cest dýchacích	Časté
	Infekce močových cest	Časté
	Sinusitida	Časté
	Faryngitida	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Reakce přecitlivělosti zahrnující: Vyrážka, kopřivka a svědění	Méně časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Časté
	Dysgeuzie	Méně časté
	Závrať	Není známo
Poruchy oka	Bolest oka	Vzácné
	Glaukom	Není známo
	Rozostřené vidění	Není známo
	Zvýšení nitroočního tlaku	Není známo
Srdeční poruchy	Tachykardie	Časté
	Fibrilace síní	Méně časté
	Idioventrikulární rytmus	Méně časté
	Supraventrikulární tachykardie	Méně časté
	Supraventrikulární extrasystoly	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Časté
Gastrointestinální poruchy	Zácpa	Časté
	Sucho v ústech	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	Retence moče	Není známo
	Dysurie	Není známo

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Předávkování umeklidinium-bromidem pravděpodobně povede k subjektivním a objektivním příznakům odpovídajícím známým nežádoucím reakcím na inhalační antagonisty muskarinových receptorů (např. sucho v ústech, poruchy akomodace a tachykardie).

Pokud dojde k předávkování, je třeba zavést podpurná opatření s odpovídající monitorací v případě potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, anticholinergika, ATC kód: R03BB07.

Mechanismus účinku

Umeklidinium-bromid je dlouhodobě působící antagonist muskarinových receptorů (rovněž nazývaný anticholinergikum). Je to derivát chinuklidinu, který je antagonistou muskarinových receptorů s aktivitou napříč mnoha podtypy muskarinových cholinergních receptorů. Umeklidinium-bromid vykazuje svoji bronchodilatační aktivitu kompetitivní inhibicí vazby acetylcholinu s muskarinovými cholinergními receptory v hladké svalovině dýchacích cest. Vykazuje pomalou reverzibilitu na M3 podtypu muskarinových receptorů u člověka *in vitro* a dlouhodobý účinek *in vivo*, pokud se v preklinických modelech podával přímo do plic.

Farmakodynamické účinky

V šestiměsíční studii fáze III (DB2113373) vykazoval umeklidinium-bromid klinicky významné zlepšení oproti placebo při hodnocení plicních funkcí (měřeno pomocí usilovně vydechaného objemu za 1 sekundu [FEV₁]) v průběhu 24 hodin při podávání jednou denně, které bylo zřejmé po 30 minutách po podání první dávky (zlepšení ve srovnání s placebem o 102 ml, $p < 0,001^*$). Průměrné maximální zlepšení FEV₁ v průběhu prvních 6 hodin po podání dávky oproti placebo ve 24. týdnu bylo 130 ml ($p < 0,001^*$). V průběhu léčby nebyla v účinku umeklidinium-bromidu zaznamenána tachyfylaxe.

Srdeční elektrofyziologie

Účinky umeklidinia v dávce 500 mikrogramů (nominální dávka) na QT interval byly hodnoceny v placebem a aktivním komparátorem (moxifloxacin) kontrolované klinické studii hodnotící QT interval u 103 zdravých dobrovolníků. Při podávání opakovaných dávek umeklidinia (500 mikrogramů) jednou denně po dobu 10 dnů nebyly pozorovány žádné účinky na prodloužení QT intervalu (korekce s použitím metody dle Fridericia) ani na srdeční frekvenci.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost umeklidinium-bromidu podávaného jednou denně byla hodnocena u 904 dospělých pacientů s klinickou diagnózou CHOPN léčených umeklidinium-bromidem nebo placebem v průběhu dvou pivočních klinických studií fáze III; 12týdenní studii (AC4115408) a 24týdenní studii (DB2113373).

Pivotní studie účinnosti

Účinky na plicní funkce

Umeklidinium-bromid vykazoval ve 12týdenní a 24týdenní pivotní studii statisticky i klinicky významné zlepšení plicních funkcí [definované jako změna výchozích hodnot minimálního FEV₁ (prebronchodilatační hodnoty FEV₁) ve 12. a 24. týdnu, což byl primární cílový parametr účinnosti v obou studiích] oproti placebo (viz *tabulka 1*). Bronchodilatační účinky umeklidinium-bromidu oproti placebo byly zřejmé po prvním dni léčby v obou studiích a zůstávaly zachovány v průběhu 12týdenního i 24týdenních období léčby.

V průběhu léčby nedocházelo k oslabení bronchodilatačního účinku.

*V této studii byla použita step-down statistická procedura a toto srovnání bylo pod srovnáním, které nedosáhlo statistické významnosti. Proto statistický význam tohoto porovnání nelze vyvodit.

Tabulka 1: Trough FEV₁ (ml) ve 12. a 24. týdnu (primární cílový parametr)

Léčba umeklidinium-bromidem 55 mcg	12týdenní studie rozdíl v léčbě¹ 95% intervaly spolehlivosti hodnota - p	24týdenní studie rozdíl v léčbě¹ 95% intervaly spolehlivosti hodnota - p
Versus placebo	127 (52, 202) < 0,001	115 (76, 155) < 0,001

mcg = mikrogramy

¹S použitím metody nejmenších čtverců (95% interval spolehlivosti)

Umeklidinium-bromid vykazoval ve 12týdenní pivotní studii statisticky významně větší zlepšení od výchozích hodnot ve 12. týdnu u vážených průměrů FEV₁ v průběhu 0 – 6 hodin po podání dávky oproti placebo (166 ml, p < 0,001). Umeklidinium-bromid vykazoval ve 24týdenní pivotní studii větší zlepšení od výchozích hodnot ve 24. týdnu u vážených průměrů FEV₁ v průběhu 0 – 6 hodin po podání dávky oproti placebo (150 ml, p < 0,001*).

Symptomatické výsledky

Dušnost

Umeklidinium-bromid nevykazoval ve 12týdenní studii statisticky významné zlepšení v indexu přechodné dušnosti TDI ve 12. týdnu ve srovnání s placebem (1,0 jednotky; p = 0,05). U umeklidinium-bromidu bylo ve 24týdenní studii prokázáno statisticky významné zlepšení indexu TDI ve srovnání s placebem ve 24. týdnu (1,0 jednotky; p < 0,001).

Poměr pacientů, kteří reagovali alespoň minimálním klinicky významným rozdílem (MCID, minimum clinically important difference) 1 jednotky indexu TDI ve 12. týdnu, byl ve 12týdenní studii vyšší u umeklidinium-bromidu (38 %) ve srovnání s placebem (15 %). Podobně vyšší poměr pacientů dosáhl ve 24. týdnu \geq 1 jednotku indexu TDI u umeklidinium-bromidu (53 %) ve srovnání s placebem (41 %) ve 24týdenní studii.

Kvalita života v souvislosti se zdravím

Umeklidinium-bromid rovněž vykázal statisticky významné zlepšení kvality života v souvislosti se zdravím hodnoceným s použitím dotazníku SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), což bylo prokázáno snížením celkového skóre SGRQ ve 12. týdnu ve srovnání s placebem (-7,90 jednotky, p < 0,001) ve 12týdenní studii. Větší zlepšení ve srovnání s placebem ve změně od výchozích hodnot při použití dotazníku SGRQ vykázal umeklidinium-bromid ve 24. týdnu (-4,69 jednotky, p < 0,001*) ve 24týdenní studii.

Poměr pacientů, kteří reagovali alespoň MCID ve skóre SGRQ (definovaném jako snížení o 4 jednotky od výchozích hodnot) ve 12. týdnu, byl vyšší u umeklidinium-bromidu 55 mikrogramů (44 %) ve srovnání s placebem (26 %) ve 12týdenní studii. Podobně větší poměr pacientů dosáhl alespoň MCID u umeklidinium-bromidu (44 %) ve srovnání s placebem (34 %) ve 24. týdnu ve 24týdenní studii.

Exacerbace CHOPN

Umeklidinium-bromid snižoval ve 24týdenní placebem kontrolované studii u pacientů se symptomatickou CHOPN riziko výskytu středně závažných/závažných exacerbací CHOPN o 40 % ve srovnání s placebem (analýza doby do první exacerbace, poměr rizik 0,6; 95% CI: 0,4 ; 1,0; p = 0,035*). Pravděpodobnost výskytu exacerbace u pacientů léčených umeklidinium-bromidem ve 24. týdnu byla 8,9 % ve srovnání

*V této studii byla použita step-down statistická procedura a toto srovnání bylo pod srovnáním, které nedosáhlo statistické významnosti. Proto statistický význam tohoto porovnání nelze vyvodit.

s 13,7 % u placeba. Tyto studie nebyly speciálně navrženy ke zhodnocení účinku léčby na exacerbaci CHOPN, a pokud došlo k exacerbaci, pacienti byli ze studie vyloučeni.

Použití záchranné medikace

Ve 12týdenní studii umeklidinium-bromid statisticky významně snižoval nutnost použití záchranné medikace se salbutamolem ve srovnání s placebem (průměrné snížení o 0,7 vstříků za den v průběhu 12 týdnů, $p = 0,025$) a vykazoval vyšší procento výskytu dnů bez nutnosti použití záchranné medikace (průměrně 46,3 %) ve srovnání s placebem (průměrně 35,2 %, u tohoto cílového parametru nebyla provedena formální statistická analýza). Ve 24týdenní studii léčby umeklidinium-bromidem byla průměrná (SD) změna od výchozích hodnot, pokud jde o počet vstříků záchranné medikace salbutamolem, v průběhu 24 týdnů léčby -1,4 (0,20) u placeba a -1,7 (0,16) u umeklidinium-bromidu (rozdíl = -0,3; 95% CI: -0,8; 0,2; $p = 0,276$). Pacienti léčení umeklidinium-bromidem vykazovali vyšší procento dnů bez nutnosti použití záchranné medikace (v průměru 31,1 %) ve srovnání s placebem (průměrně 21,7 %). U tohoto cílového parametru nebyly provedeny formální statistické analýzy.

Podpůrné studie účinnosti

V randomizované, dvojité zaslepené, 52týdenní studii (CTT116855, IMPACT) u 10 355 dospělých pacientů se symptomatickou CHOPN a anamnézou 1 nebo více středně závažných nebo závažných exacerbací během předchozích 12 měsíců, byla léčba flutikason-furoátem/umeklidiniem/vilanterolem (FF/UMEC/VI 92/55/22 mikrogramů) jednou denně ve formě jednorázové inhalace srovnávána s léčbou flutikason-furoátem/vilanterolem (FF/VI 92/22 mikrogramů) jednou denně ve formě jednorázové inhalace. Primárním cílovým ukazatelem byl roční poměr výskytu středně závažných a závažných exacerbací u jedinců léčených FF/UMEC/VI v porovnání s jedinci léčenými FF/VI. Průměrný roční poměr exacerbací byl 0,91 pro FF/UMEC/VI a 1,07 pro FF/VI (poměr rizik: 0,85; 95% CI: 0,80; 0,90; $p < 0,001$).

V 52. týdnu bylo pozorováno statisticky významné zlepšení s použitím metody nejmenších čtverců (LS) průměrné změny proti výchozí hodnotě trough FEV₁ u FF/UMEC/VI ve srovnání s FF/VI (průměrná změna: +94 ml proti -3 ml; rozdíl léčby: 97 ml; 95% CI: 85; 109, $p < 0,001$).

Ve dvou 12týdenních placebem kontrolovaných studiích (200109 a 200110) vedlo přidání umeklidinium-bromidu k flutikason-furoátu/vilanterolu (FF/VI) (92/22 mikrogramů) jednou denně u dospělých pacientů s klinickou diagnózou CHOPN ke statisticky významnému a klinicky důležitému zlepšení v primárním parametru účinnosti FEV₁ v den 85 ve srovnání s placebem plus FF/VI (124 ml 95% CI: 93, 154; $p < 0,001$ a 122 ml 95% CI: 91, 152; $p < 0,001$).

Zlepšení funkce plic bylo podpořeno snížením použití salbutamolu v týdnech 1-12 (-0,4 vstříků za den (95% CI: -0,7; -0,2; $p < 0,001$) a -0,3 vstříků za den (95% CI: -0,5; -0,1; $p = 0,003$)) ve srovnání s placebem plus FF/VI, ale zlepšení SGRQ ve 12. týdnu nebylo statisticky signifikantní (200109) nebo klinicky významné (200109 a 200110). Krátké trvání těchto dvou studií a omezený počet exacerbáčnických příhod brání jakýmkoliv závěrům ohledně dodatečného účinku umeklidinium-bromidu na míru exacerbací CHOPN.

V těchto studiích nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky související s přidáním umeklidinium-bromidu k FF/VI.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rofluta Ellipta u všech podskupin pediatrické populace s CHOPN (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po inhalačním podání umeklidinium-bromidu zdravým dobrovolníkům bylo C_{max} dosaženo za 5 až 15 minut. Absolutní biologická dostupnost po inhalačním podání umeklidinium-bromidu byla průměrně 13 % dávky,

se zanedbatelným podílem z perorální absorpce. Po opakovaných inhalacích umeklidinium-bromidu bylo ustáleného stavu dosaženo během 7 až 10 dnů, s 1,5 až 1,8násobnou kumulací.

Distribuce

Po intravenózním podání zdravým subjektům byl průměrný distribuční objem 86 litrů. Vazba na plazmatické bílkoviny v lidské plazmě *in vitro* byla průměrně 89 %.

Biotransformace

Studie *in vitro* prokázaly, že umeklidinium-bromid je metabolizován převážně cytochromem P450 2D6 (CYP2D6) a je substrátem transportéru pro glykoprotein P (P-gp). Primární metabolické cesty umeklidinium-bromidu jsou oxidativní (hydroxylace, O-dealkylace), následované konjugací (glukuronidace, atd.) a vedou k množství metabolitů se sníženou farmakologickou aktivitou nebo metabolitů, u kterých nebyla farmakologická aktivita stanovena. Systémová expozice těmto metabolitům je nízká.

Eliminace

Plazmatická clearance po intravenózním podání byla 151 litrů/hodinu. Po intravenózním podání je přibližně 58 % podané radioaktivně značené dávky (nebo 73 % zachycené radioaktivity) vyloučeno stolicí do 192 hodin po podání dávky. Vylučování močí se na vylučování radioaktivně značené dávky do 168 hodin podílí 22 % (27 % zachycené radioaktivity). Vylučování materiálu stolicí po intravenózním podání dávky ukazuje na aktivní vylučování do žluče. Po perorálním podání zdravým mužům byla celková radioaktivita vyloučena primárně stolicí (92 % podané radioaktivně značené dávky nebo 99 % zachycené radioaktivity) do 168 hodin po podání dávky. Méně než 1 % perorálně podané dávky (1 % zachycené radioaktivity) bylo vyloučeno močí, což naznačuje zanedbatelnou absorpci po perorálním podání. Plazmatický eliminační poločas umeklidinium-bromidu v ustáleném stavu po inhalačním podávání po dobu 10 dnů byl průměrně 19 hodin, se 3 % až 4 % léčivé látky vyloučenými v nezměněné formě močí.

Charakteristiky u zvláštních skupin subjektů nebo pacientů

Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza prokázala, že farmakokinetika umeklidinium-bromidu byla mezi pacienty s CHOPN ve věku 65 let a staršími a pacienty s CHOPN mladšími 65 let podobná.

Porucha funkce ledvin

Subjekty se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nevykazovaly žádné známky zvýšení systémové expozice umeklidinium-bromidu (C_{\max} a AUC) a mezi subjekty se závažnou poruchou funkce ledvin a zdravými dobrovolníky nebyla zaznamenána změna vazby na bílkoviny.

Porucha funkce jater

Subjekty se středně závažnou poruchou funkce jater nevykazovaly žádné známky zvýšení systémové expozice umeklidinium-bromidu (C_{\max} a AUC) a mezi subjekty se středně závažnou poruchou funkce jater a zdravými dobrovolníky nebyla zaznamenána změna vazby na bílkoviny. Umeklidinium-bromid nebyl hodnocen u subjektů se závažnou poruchou funkce jater.

Další zvláštní populace

Populační farmakokinetická analýza prokázala, že na základě věku, rasy, pohlaví, používání inhalačních kortikosteroidů ani tělesné hmotnosti není u umeklidinium-bromidu nutná úprava dávkování. Studie u pomalých metabolizátorů CYP2D6 neprokázala klinicky významný vliv genetického polymorfismu CYP2D6 na systémovou expozici umeklidinium-bromidu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko

pro člověka. V neklinických studiích s umeklidinium-bromidem byly nálezy typicky spojené s primárními farmakologickými účinky antagonistů muskarinových receptorů a/nebo lokální dráždivostí.

Reprodukční toxicita

Umeklidinium-bromid nebyl u potkanů ani králíků teratogenní. V pre- a postnatální studii vedlo subkutánní podávání umeklidinium-bromidu potkanům k nižšímu přírůstku tělesné hmotnosti u březích samic, nižšímu příjmu potravy a mírnému snížení předporodní tělesné hmotnosti mláďat při dávkách 180 mikrogramů/kg/den (přibližně 80násobek klinické expozice umeklidiniu při dávce 55 mikrogramů u člověka, na základě AUC).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření vaničky: 6 týdnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Pokud je přípravek uchováván v chladničce, nechte inhalátor alespoň jednu hodinu před použitím ohřát na pokojovou teplotu.

Uchovávejte inhalátor v zatavené ochranné vaničce, aby byl chráněn před vlhkostí, vyjměte ho až těsně před prvním použitím.

Na štítek inhalátoru napište datum, do kdy má být inhalátor spotřebován. Datum má být zapsáno ihned po vyjmutí inhalátoru z vaničky.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Inhalátor Ellipta se skládá z šedého těla, světle zeleného krytu náustku a počítadla dávek a je uložen v ochranné vaničce z laminované fólie, která obsahuje vysoušedlo silikagel v sáčku. Tato vanička je zatavena odlupovacím fóliovým víčkem.

Inhalátor je zařízení složené z několika komponent, které jsou vyrobeny z polypropylenu, polyethylenu s vysokou hustotou, polyoxymethylenu, polybutylen-tereftalátu, akrylonitril-butadien-styrenu, polykarbonátu a nerezové oceli.

Inhalátor obsahuje jeden hliníkový blistr z laminované fólie po 7 nebo 30 dávkách.

Balení obsahující inhalátor se 7 nebo 30 dávkami.

Vícečetné balení obsahující 90 dávek (3 inhalátory po 30 dávkách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1174/001
EU/1/17/1174/002
EU/1/17/1174/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. března 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 7. ledna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.