

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Rolufta Ellipta 55 mikrograma prašak inhalata, dozirani

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna pojedinačna inhalacija osigurava primijenjenu dozu (doza koja izlazi iz nastavka za usta) od 55 mikrograma umeklidinija (što odgovara količini od 65 mikrograma umeklidinijeva bromida). To odgovara odmjerenj dozi od 62,5 mikrograma umeklidinija, što odgovara količini od 74,2 mikrograma umeklidinijeva bromida.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna primijenjena doza sadrži približno 12,5 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak inhalata, dozirani (prašak inhalata)

Bijeli prašak u sivom inhalatoru (Ellipta) sa svijetlozelenim poklopcem nastavka za usta i brojačem doza.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Lijek Rolufta Ellipta je indiciran kao bronhodilatator u terapiji održavanja u odraslih bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) s ciljem ublažavanja simptoma.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

Preporučena doza je jedna inhalacija jedanput na dan.

Lijek treba primjenjivati svakoga dana u isto vrijeme kako bi se održao bronhodilatacijski učinak. Maksimalna doza je jedna inhalacija jedanput na dan. Ako bolesnik propusti dozu, sljedeću treba inhalirati idući dan u uobičajeno vrijeme.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje jetrene funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Umeklidinij nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije pa se mora primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene umeklidinija u pedijatrijskoj populaciji (bolesnici mlađi od 18 godina) za indikaciju KOPB-a.

### Način primjene

Samo za inhaliranje.

Upute u nastavku, koje opisuju uporabu inhalatora s 30 doza (terapija za 30 dana), odnose se i na inhalator sa 7 doza (terapija za 7 dana).

Inhalator je zapakiran u podložak u kojem se nalazi vrećica sa sredstvom za sušenje, koje služi za smanjivanje vlage. Vrećicu sa sredstvom za sušenje treba baciti; ne smije se otvoriti, pojesti ili inhalirati.

Bolesnicima treba savjetovati da ne otvaraju podložak sve dok ne budu spremni za inhaliranje doze lijeka.

Ako se poklopac inhalatora otvori i zatvori bez inhaliranja lijeka, doza će biti izgubljena. Izgubljena doza ostat će čvrsto zatvorena u inhalatoru, ali više neće biti dostupna za inhaliranje.

Nije moguće slučajno uzeti veću količinu lijeka ili dvostruku dozu u jednoj inhalaciji.

### *Upute za primjenu*

#### *a) Pripremite dozu*

Otvorite poklopac kada ste spremni inhalirati dozu. Nemojte tresti inhalator.

Povlačite poklopac prema dolje dok ne čujete "klik". Lijek je sada spreman za inhaliranje.

Broj na brojaču doza smanjit će se za 1 u znak potvrde. Ako se broj na brojaču doza ne smanji za 1 kada čujete "klik", inhalator neće isporučiti dozu i trebate ga vratiti ljekarniku i zatražiti savjet.

#### *b) Kako inhalirati lijek*

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

Stavite nastavak za usta između usana i čvrsto ga obujmite usnama. Nemojte prstima blokirati otvore za zrak tijekom primjene.

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

Možda nećete moći okusiti ni osjetiti lijek, čak ni kada inhalator koristite na pravilan način.

Nastavak za usta na inhalatoru možete očistiti **suhom maramicom prije** zatvaranja poklopca.

c) Zatvorite inhalator

Povucite poklopac prema gore koliko ide kako biste prekrili nastavak za usta.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Astma

Umeklidinij se ne smije primjenjivati u bolesnika s astmom jer lijek nije ispitan u toj populaciji bolesnika.

#### Paradoksalni bronhospazam

Primjena umeklidinija može uzrokovati paradoksalni bronhospazam, koji može biti opasan po život. U slučaju paradoksalnog bronhospazma treba odmah prekinuti liječenje te po potrebi uvesti drugu terapiju.

#### Pogoršanje bolesti

Umeklidinij je namijenjen za terapiju održavanja u bolesnika s KOPB-om. Ne smije se koristiti za ublažavanje akutnih simptoma, tj. kao terapija za brzo ublažavanje simptoma (engl. *rescue therapy*) u liječenju akutnih epizoda bronhospazma. Akutne simptome treba liječiti kratkodjelujućim inhalacijskim bronhodilatatorom. Pojačano korištenje kratkodjelujućih bronhodilatatora za ublažavanje simptoma ukazuje na slabiju kontrolu bolesti. U slučaju pogoršanja KOPB-a tijekom liječenja umeklidinijem treba ponovno procijeniti stanje bolesnika i režim liječenja KOPB-a.

#### Kardiovaskularni učinci

Nakon primjene antagonista muskarinskih receptora, uključujući umeklidinij, mogu nastupiti kardiovaskularni učinci poput srčanih aritmija, npr. fibrilacije atrijske i tahikardije (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s klinički značajnom nekontroliranom kardiovaskularnom bolešću nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga umeklidinij treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim kardiovaskularnim poremećajima, osobito srčanim aritmijama.

#### Antimuskarinsko djelovanje

Zbog antimuskarinskog djelovanja umeklidinij treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s retencijom mokraće ili glaukomom uskog kuta.

#### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Klinički značajne interakcije posredovane umeklidinijem u kliničkim dozama ne smatraju se vjerojatnima zbog niskih koncentracija lijeka u plazmi nakon inhalacijske primjene.

## Ostali antimuskarinici

Istodobna primjena umeklidinija s drugim dugodjelujućim muskarinskim antagonistima ili lijekovima koji sadrže tu djelatnu tvar nije ispitivana te se ne preporučuje jer može potencirati poznate nuspojave koje se javljaju pri inhalaciji muskarinskih antagonista.

## Interakcije utemeljene na metabolizmu i prijenosnicima

Umeklidinij je supstrat citokroma P450 2D6 (CYP2D6). Farmakokinetika umeklidinija u stanju dinamičke ravnoteže ocijenjena je u zdravih dobrovoljaca koji nemaju CYP2D6 (slabi metabolizatori). Pri primjeni doze četverostruko veće od terapijske nije primijećen učinak na AUC niti  $C_{max}$  umeklidinija. Pri primjeni osmerostruko veće doze primijećeno je povećanje AUC-a umeklidinija za oko 1,3 puta, dok na  $C_{max}$  umeklidinija nije bilo učinka. S obzirom na opseg tih promjena, ne očekuje se klinički značajna interakcija pri istodobnoj primjeni umeklidinija s inhibitorima CYP2D6 niti pri primjeni umeklidinija u ispitanika s genetski nedostatnom aktivnošću CYP2D6 (slabi metabolizatori).

Umeklidinij je supstrat za prijenosnik P-glikoprotein (P-gp). Učinak umjerenoga inhibitora P-gp-a, verapamila (240 mg jedanput na dan), na farmakokinetiku umeklidinija u stanju dinamičke ravnoteže ocijenjen je u zdravih dobrovoljaca. Nije primijećen učinak na  $C_{max}$  umeklidinija. Primijećeno je povećanje AUC-a umeklidinija za oko 1,4 puta. S obzirom na opseg tih promjena, ne očekuje se klinički značajna interakcija pri istodobnoj primjeni umeklidinija s inhibitorima P-gp-a.

## Drugi lijekovi za KOPB

Iako nisu provedena formalna ispitivanja interakcija *in vivo*, pri istodobnoj primjeni inhalacijskog umeklidinija i drugih lijekova za KOPB, uključujući kratkodjelujuće i dugodjelujuće simpatomimetičke bronhodilatatore i inhalacijske kortikosteroide, nije bilo kliničkih dokaza interakcija.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni umeklidinija u trudnica ili ih nema. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na izravne niti neizravne štetne učinke kada je u pitanju reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Umeklidinij se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako očekivana korist za majku opravdava mogući rizik za plod.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se umeklidinij u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za dojenju novorođenčad/dojenčad.

Mora se donijeti odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili liječenje lijekom Rolufta Ellipta, uzimajući pritom u obzir korist dojenja za dijete te korist liječenja za majku.

### Plodnost

Nema podataka o učincima umeklidinija na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala utjecaj umeklidinija na plodnost.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Umeklidinij ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave su nazofaringitis (6%) i infekcija gornjeg dišnog sustava (5%).

### Tablični popis nuspojava

Sigurnosni profil umeklidinija ocijenjen je u bolesnika s KOPB-om koji su primali doze od 55 mikrograma ili više tijekom najviše jedne godine. To uključuje bolesnike koji su primali preporučenu dozu od 55 mikrograma jedanput na dan.

Učestalosti dodijeljene nuspojavama navedenima u tablici obuhvaćaju grube stope incidencije iz ispitivanja djelotvornosti, ispitivanja dugoročne sigurnosti (u kojem su sudjelovali bolesnici koji su primali umeklidinij), ispitivanja provedenih nakon stavljanja lijeka u promet i spontanijih prijava.

Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| Klasifikacija organskih sustava               | Nuspojave                                                                                                                            | Učestalost                                                        |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Infekcije i infestacije                       | nazofaringitis<br>infekcija gornjeg dišnog sustava<br>infekcija mokraćnog sustava<br>sinusitis<br>faringitis                         | često<br>često<br>često<br>često<br>manje često                   |
| Poremećaji imunološkog sustava                | reakcije preosjetljivosti koje uključuju:<br>osip, urtikariju i pruritus<br>anafilaksija                                             | manje često<br>rijetko                                            |
| Poremećaji živčanog sustava                   | glavobolja<br>disgeuzija<br>omaglica                                                                                                 | često<br>manje često<br>nepoznato                                 |
| Poremećaji oka                                | bol u oku<br>glaukom<br>zamagljen vid<br>povišen intraokularni tlak                                                                  | rijetko<br>nepoznato<br>nepoznato<br>nepoznato                    |
| Srčani poremećaji                             | tahikardija<br>fibrilacija atrijske<br>idioventrikularni ritam<br>supraventrikularna tahikardija<br>supraventrikularne ekstrasistole | često<br>manje često<br>manje često<br>manje često<br>manje često |
| Poremećaji dišnog sustava, prsna i sredoprsja | kašalj<br>orofaringealna bol<br>disfonija                                                                                            | često<br>često<br>manje često                                     |
| Poremećaji probavnog sustava                  | konstipacija<br>suha usta                                                                                                            | često<br>manje često                                              |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava        | urinarna retencija<br>dizurija                                                                                                       | nepoznato<br>nepoznato                                            |

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Predoziranje umeklidinijem vjerojatno će izazvati znakove i simptome koji odgovaraju poznatim nuspojavama koje se javljaju kod primjene inhalacijskih muskarinskih antagonista (npr. suha usta, poremećaji vidne akomodacije i tahikardija).

Ako dođe do predoziranja, bolesnika treba liječiti suportivno te po potrebi uvesti odgovarajući nadzor.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, antikolinergici; ATK oznaka: R03BB07

#### Mehanizam djelovanja

Umeklidinij je dugodjelujući antagonist muskarinskih receptora (naziva se još i antikolinergikom). To je kinuklidinski derivat i antagonist muskarinskih receptora koji djeluje na niz različitih podvrsta muskarinskih kolinergičkih receptora. Umeklidinij ostvaruje bronhodilatacijsku aktivnost kompetitivnim inhibiranjem vezanja acetilkolina za muskarinske kolinergičke receptore na glatkim mišićima dišnih putova. Pokazuje polaganu reverzibilnost za podvrstu humanog M3 muskarinskog receptora *in vitro* te dugotrajno djelovanje *in vivo* kada se primijeni izravno u pluća u pretkliničkim modelima.

#### Farmakodinamički učinci

U 6-mjesečnom ispitivanju faze III (DB2113373), primjena umeklidinija dovela je do klinički značajnog poboljšanja plućne funkcije (mjereno forsiranim izdisajnim volumenom u 1 sekundi [FEV<sub>1</sub>]) u odnosu na placebo tijekom 24 sata nakon primjene jedanput na dan, što je bilo primjetno 30 minuta nakon primjene prve doze (poboljšanje za 102 ml u odnosu na placebo,  $p < 0,001^*$ ). Nakon 24 tjedna, srednje poboljšanje vršne vrijednosti FEV<sub>1</sub> unutar prvih 6 sati nakon primjene lijeka u odnosu na placebo iznosilo je 130 ml ( $p < 0,001^*$ ). Nije bilo znakova tahifilaksije na učinke umeklidinija tijekom vremena.

#### *Elektrofiziologija srca*

Učinak umeklidinija u dozi od 500 mikrograma (doziranog) na QT-interval ocijenjen je u placebom i moksifloksacinom kontroliranom ispitivanju QT-intervala u 103 zdrava dobrovoljca. Nakon primjene ponovljenih doza umeklidinija od 500 mikrograma jedanput na dan tijekom 10 dana, nije primijećen klinički značajan učinak na produljenje QT-intervala (korekcija metodom prema Fridericiji) niti učinci na srčani ritam.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornost umeklidinija primijenjenog jedanput na dan ocijenjena je u dva ključna klinička ispitivanja faze III u 904 odrasla bolesnika s kliničkom dijagnozom KOPB-a koji su primali umeklidinij ili placebo: jednom 12-tjednom (AC4115408) i jednom 24-tjednom ispitivanju (DB2113373).

---

\* U tom je ispitivanju korišten postupak statističkog ispitivanja koji se temelji na postupnom smanjivanju doze (tzv. *step-down*), a ova je usporedba bila niža od usporedbe koja nije postigla statističku značajnost. Stoga se statistička značajnost spomenute usporedbe ne može utvrditi.

### Ključna ispitivanja djelotvornosti:

#### Učinci na plućnu funkciju

U oba ključna ispitivanja u trajanju od 12 tjedana i 24 tjedna umeklidinij je postigao statistički značajna i klinički važna poboljšanja plućne funkcije (definirana promjenom najniže vrijednosti FEV<sub>1</sub> nakon 12 odnosno 24 tjedna u odnosu na početne vrijednosti, što je bila primarna mjera ishoda za djelotvornost u oba ispitivanja) u usporedbi s placebom (vidjeti *Tablicu 1*). Bronhodilatacijski učinci kod primjene umeklidinija u odnosu na placebo u oba su ispitivanja bili primjetni već nakon prvoga dana liječenja, a održali su se tijekom čitavog 12-tjednog i 24-tjednog razdoblja liječenja.

Bronhodilatacijski učinak nije oslabio s vremenom.

**Tablica 1: Najniža vrijednost FEV<sub>1</sub> (ml) nakon 12 i 24 tjedna (primarna mjera ishoda)**

| Liječenje<br>umeklidinijem u dozi<br>od 55 µg | 12-tjedno ispitivanje<br>Terapijska razlika <sup>1</sup><br>95% interval pouzdanosti<br>p-vrijednost | 24-tjedno ispitivanje<br>Terapijska razlika <sup>1</sup><br>95% interval pouzdanosti<br>p-vrijednost |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| naspram<br>placeba                            | 127<br>(52, 202)<br><0,001                                                                           | 115<br>(76, 155)<br><0,001                                                                           |

µg = mikrogrami

<sup>1</sup>srednja vrijednost najmanjih kvadrata (95% interval pouzdanosti)

Umeklidinij je postigao statistički značajno veće poboljšanje ponderirane srednje vrijednosti FEV<sub>1</sub> u razdoblju od 0 do 6 sati nakon primjene doze u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi s placebom nakon 12 tjedana (166 ml, p<0,001) u 12-tjednom ključnom ispitivanju. Umeklidinij je postigao veće poboljšanje ponderirane srednje vrijednosti FEV<sub>1</sub> u razdoblju od 0 do 6 sati nakon primjene doze u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi s placebom nakon 24 tjedna (150 ml, p<0,001\*) u 24-tjednom ključnom ispitivanju.

#### Ishodi na simptome

##### Nedostatak zraka:

U 12-tjednom ispitivanju umeklidinij nije doveo do statistički značajnog poboljšanja ukupnog rezultata Prijelaznog indeksa dispneje (eng. *Transitional Dyspnoea Index*, TDI) nakon 12 tjedana u usporedbi s placebom (1,0 bod; p=0,05). U 24-tjednom ispitivanju umeklidinij je doveo do statistički značajnog poboljšanja ukupnog TDI rezultata nakon 24 tjedna u usporedbi s placebom (1,0 bod; p<0,001).

U 12-tjednom ispitivanju je udio bolesnika koji su nakon 12 tjedana odgovorili barem najmanjom klinički važnom razlikom (engl. *minimum clinically important difference*, MCID) od 1 boda u ukupnom TDI rezultatu bio veći kod primjene umeklidinija (38%) u usporedbi s primjenom placeba (15%). Slično tome, u 24-tjednom ispitivanju je nakon 24 tjedna veći udio bolesnika ostvario ukupan TDI rezultat od ≥1 boda kod primjene umeklidinija (53%) u usporedbi s primjenom placeba (41%).

##### Kvaliteta života vezana uz zdravlje:

Umeklidinij je doveo i do statistički značajnog poboljšanja kvalitete života vezane uz zdravlje izmjerene primjenom upitnika o bolestima dišnih putova „St. George's“ (engl. *St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ), na što ukazuje smanjenje ukupnog SGRQ rezultata nakon 12 tjedana u usporedbi s placebom (-7,90 bodova, p<0,001) u 12-tjednom ispitivanju. Umeklidinij je

\* U tom je ispitivanju korišten postupak statističkog ispitivanja koji se temelji na postupnom smanjivanju doze (tzv. *step-down*), a ova je usporedba bila niža od usporedbe koja nije postigla statističku značajnost. Stoga se statistička značajnost spomenute usporedbe ne može utvrditi.

doveo do većeg poboljšanja promjene ukupnog SGRQ rezultata u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi s placebom nakon 24 tjedna (-4,69 bodova,  $p < 0,001^*$ ) u 24-tjednom ispitivanju.

U 12-tjednom ispitivanju je udio bolesnika koji su nakon 12 tjedana postigli barem MCID u SGRQ rezultatu (definiran kao smanjenje za 4 boda od početne vrijednosti) bio veći kod primjene umeklidinija u dozi od 55 mikrograma (44%) u usporedbi s primjenom placeba (26%). Slično tome, u 24-tjednom ispitivanju je nakon 24 tjedna veći udio bolesnika ostvario barem MCID kod primjene umeklidinija (44%) u usporedbi s primjenom placeba (34%).

#### *Egzacerbacije KOPB-a*

U 24-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika sa simptomatskim KOPB-om primjena umeklidinija smanjila je rizik od umjerenih/teških egzacerbacija KOPB-a za 40% u usporedbi s placebom (na temelju analize vremena do prve egzacerbacije; omjer hazarda: 0,6; 95% CI: 0,4; 1,0,  $p = 0,035^*$ ). Vjerojatnost pojave egzacerbacije nakon 24 tjedna iznosila je 8,9% u bolesnika liječenih umeklidinijem te 13,7% u onih koji su primali placebo. Ta ispitivanja nisu bila posebno oblikovana za ocjenjivanje učinka liječenja na egzacerbacije KOPB-a te su bolesnici bili isključeni iz ispitivanja u slučaju nastupa egzacerbacije.

#### *Primjena lijekova za hitno ublažavanje simptoma*

U 12-tjednom ispitivanju je primjena umeklidinija statistički značajno smanjila uporabu salbutamola kao lijeka za hitno ublažavanje simptoma (engl. *rescue medication*) u usporedbi s placebom (prosječno smanjenje za 0,7 udisaja na dan u razdoblju od 1. do 12. tjedna,  $p = 0,025$ ) te povećala postotak dana kada uporaba lijekova za hitno ublažavanje simptoma nije bila potrebna (u prosjeku 46,3%) u usporedbi s placebom (u prosjeku 35,2%; nije provedena formalna statistička analiza za tu mjeru ishoda). U 24-tjednom ispitivanju primjene umeklidinija srednja (SD) promjena broja udisaja salbutamola za hitno ublažavanje simptoma tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja u odnosu na početnu vrijednost iznosila je -1,4 (0,20) za placebo te -1,7 (0,16) za umeklidinij (razlika = -0,3; 95% CI: -0,8; 0,2;  $p = 0,276$ ). Bolesnici koji su primali umeklidinij imali su veći postotak dana kada im nije bila potrebna primjena lijekova za hitno ublažavanje simptoma (u prosjeku 31,1%) u usporedbi s placebom (u prosjeku 21,7%). Nije provedeno formalno statističko ispitivanje za ovu mjeru ishoda.

#### *Potporna ispitivanja djelotvornosti*

U randomiziranom, dvostruko slijepom, 52-tjednom ispitivanju (CTT116855, IMPACT) provedenom u 10 355 odraslih bolesnika sa simptomatskim KOPB-om koji su u proteklih 12 mjeseci imali 1 ili više umjerenih ili teških egzacerbacija, ispitalo se liječenje kombinacijom flutikazonfuroat/umeklidinij/vilanterol (FF/UMEC/VI 92/55/22 mikrograma) pomoću jedinog inhalatora primijenjenim jedanput na dan u usporedbi s primjenom kombinacije flutikazonfuroat/vilanterol (FF/VI 92/22 mikrograma) pomoću jedinog inhalatora primijenjenim jedanput na dan. Primarna mjera ishoda bila je smanjenje godišnje stope umjerenih/teških egzacerbacija u ispitanika liječenih s kombinacijom FF/UMEC/VI u usporedbi s kombinacijom FF/VI. Srednja vrijednost godišnje stope egzacerbacija bila je 0,91 za kombinaciju FF/UMEC/VI i 1,07 za kombinaciju FF/VI. Stopa omjera: 0,85; 95% CI: 0,80; 0,90;  $p < 0,001$ )

Statistički značajno poboljšanje srednje vrijednosti promjene najnižeg FEV<sub>1</sub> od početka ispitivanja do 52. tjedna, dobivene metodom najmanjih kvadrata opaženo je za FF/UMEC/VI u usporedbi s FF/VI, (srednja vrijednost promjene: +94 ml u odnosu na -3 ml; razlika između liječenja: 97 ml; 95% CI: 85; 109;  $p < 0,001$ ).

U dva 12-tjedna, placebo kontrolirana ispitivanja (200109 i 200110), dodavanje umeklidinija kombinaciji flutikazonfuroat/vilanterol (FF/VI) (92/22 mikrograma) jedanput dnevno u odraslih bolesnika s kliničkom dijagnozom KOPB-a ishodilo je statistički značajnim i kliničkim bitnim poboljšanjima najnižih vrijednosti FEV<sub>1</sub> (primarna mjera ishoda) nakon 85 dana u usporedbi s placebom uz FF/VI (124 ml, 95% CI: 93; 154;  $p < 0,001$  i 122 ml, 95% CI: 91; 152;  $p < 0,001$ ).

---

\* U tom je ispitivanju korišten postupak statističkog ispitivanja koji se temelji na postupnom smanjivanju doze (tzv. *step-down*), a ova je usporedba bila niža od usporedbe koja nije postigla statističku značajnost. Stoga se statistička značajnost spomenute usporedbe ne može utvrditi.

Poboljšanja plućne funkcije bila su podržana smanjenjem uporabe salbutamola tijekom 1.-12. tjedna (-0,4 udisaja dnevno (95% CI: -0,7; -0,2;  $p < 0,001$ ) i -0,3 udisaja dnevno (95% CI: -0,5; -0,1;  $p = 0,003$ )) u usporedbi s placebom uz FF/VI, međutim, poboljšanja u 12. tjednu prema SGRQ nisu bila statistički značajna (200109) ili klinički bitna (200109 i 200110). Kratko trajanje ova dva ispitivanja i ograničeni broj pojava egzacerbacija onemogućuju donošenje zaključka o dodatnom učinku umeklidinija na stopu egzacerbacija KOPB-a.

U tim ispitivanjima nisu identificirane nove nuspojave kod dodavanja umeklidinija kombinaciji FF/VI.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rolufta Ellipta u svim podskupinama pedijatrijske populacije za KOPB (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon inhalacijske primjene umeklidinija u zdravih dobrovoljaca,  $C_{max}$  je dosegnut nakon 5 do 15 minuta. Apsolutna bioraspoloživost inhaliranog umeklidinija u prosjeku je iznosila 13% doze, pri čemu je udio oralne apsorpcije bio zanemariv. Nakon inhalacije ponovljenih doza umeklidinija, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar 7 do 10 dana, a kumulacija se povećala za 1,5 do 1,8 puta.

### Distribucija

Nakon intravenske primjene u zdravih ispitanika, srednja vrijednost volumena distribucije iznosila je 86 litara. Vezanje za proteine u plazmi ljudi *in vitro* u prosjeku je iznosilo 89%.

### Biotransformacija

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se umeklidinij prvenstveno metabolizira posredstvom citokroma P450 2D6 (CYP2D6) i da je supstrat za prijenosnik P-glikoprotein (P-gp). Primarni metabolički putovi za umeklidinij su oksidativni (hidroksilacija, O-dealkilacija), a nakon njih slijedi konjugacija (glukuronidacija itd.), čime se stvara niz metabolita koji imaju ili smanjenu farmakološku aktivnost ili njihova farmakološka aktivnost još nije utvrđena. Sistemska izloženost metabolitima je niska.

### Eliminacija

Klirens iz plazme nakon intravenske primjene iznosio je 151 litara/sat. Nakon intravenske primjene, približno 58% primijenjene radioaktivno označene doze (ili 73% pronađene radioaktivnosti) izlučilo se u feces unutar 192 sata nakon primjene doze. U mokraću se izlučilo 22% primijenjene radioaktivno označene doze i to unutar 168 sati (27% pronađene radioaktivnosti). Izlučivanje tvari u feces nakon intravenske primjene ukazivalo je na izlučivanje u žuč. Nakon peroralne primjene u zdravih muških ispitanika, ukupna radioaktivnost prvenstveno se izlučila u feces (92% primijenjene radioaktivno označene doze ili 99% pronađene radioaktivnosti) unutar 168 sati nakon primjene doze. Manje od 1% peroralno primijenjene doze (1% pronađene radioaktivnosti) izlučilo se u mokraću, što ukazuje na zanemarivu apsorpciju nakon peroralne primjene. Poluvrijeme eliminacije umeklidinija iz plazme nakon inhalacijske primjene tijekom 10 dana u prosjeku je iznosilo 19 sati, pri čemu se u stanju dinamičke ravnoteže 3-4% djelatne tvari izlučilo u mokraću u neizmijenjenom obliku.

## Posebne populacije

### *Starije osobe*

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da je farmakokinetika umeklidinija bila slična u bolesnika s KOPB-om u dobi od 65 ili više godina i onih mlađih od 65 godina.

### *Oštećenje bubrežne funkcije*

U osoba s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) nisu pronađeni dokazi povećane sistemske izloženosti umeklidiniju ( $C_{\max}$  i AUC) niti dokazi promijenjenog vezanja za proteine u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije u odnosu na zdrave dobrovoljce.

### *Oštećenje jetrene funkcije*

U osoba s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B) nisu pronađeni dokazi povećane sistemske izloženosti umeklidiniju ( $C_{\max}$  i AUC) niti dokazi promijenjenog vezanja za proteine u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije u odnosu na zdrave dobrovoljce. Umeklidinij nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

### *Druge posebne populacije*

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da nije potrebno prilagođavati dozu umeklidinija na temelju učinaka dobi, rase, spola, primjene inhalacijskih kortikosteroida ili tjelesne težine. U ispitivanju sa slabim metabolizatorima CYP2D6 nisu pronađeni dokazi klinički značajnog učinka genetskog polimorfizma CYP2D6 na sistemsku izloženost umeklidiniju.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. U nekliničkim ispitivanjima s umeklidinijem rezultati su bili jednaki onima koji se tipično povezuju s primarnom farmakologijom antagonista muskarinskih receptora i/ili lokalnom iritacijom.

## Reproduktivna toksičnost

Umeklidinij nije bio teratogen u štakora ni kunića. U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju supkutana primjena umeklidinija štakorima smanjila je prirast majčine tjelesne težine i unos hrane te blago smanjila tjelesnu težinu mladunčadi prije prestanka sisanja u ženki koje su primale dozu od 180 mikrograma/kg na dan (izloženost približno 80 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi nakon primjene umeklidinija u dozi od 55 mikrograma, što je utvrđeno na temelju AUC-a).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat  
magnezijev stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.  
Rok valjanosti nakon otvaranja podloška: 6 tjedana.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Ako se inhalator čuva u hladnjaku, treba pričekati najmanje jedan sat prije primjene da se ugrije na sobnu temperaturu.

Inhalator čuvati u zatvorenom podlošku radi zaštite od vlage te izvaditi neposredno prije prve uporabe.

Napišite datum kad je inhalator potrebno baciti u predviđeno mjesto na naljepnici. Datum treba upisati čim je inhalator izvađen iz podloška.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Ellipta inhalator se sastoji od sivog tijela, svijetlozelenog poklopca nastavka za usta i brojača doza, a zapakiran je u podložak od višeslojne folije koji sadrži vrećicu sa silika gelom kao sredstvom za sušenje. Podložak je zatvoren pokrovnom folijom koja se može odlijepiti.

Inhalator je višedijelna naprava koja se sastoji od polipropilena, polietilena visoke gustoće, polioksimetilena, polibutilen tereftalata, akrilonitril butadien stirena, polikarbonata i nehrđajućeg čelika.

Inhalator sadrži jedan blister od višeslojne aluminijske folije sa 7 ili 30 doza (terapija za 7 ili 30 dana).

Veličine pakiranja: 1 inhalator sa 7 ili 30 doza.

Višestruko pakiranje koje sadrži 90 (3 inhalatora s 30) doza.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1174/001

EU/1/17/1174/002

EU/1/17/1174/003

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. ožujka 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 07. siječnja 2022.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA (POJEDINAČNA PAKIRANJA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rolufta Ellipta 55 mikrograma prašak inhalata, dozirani  
umeklidinij

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna primijenjena doza sadrži 55 mikrograma umeklidinija (što odgovara količini od 65 mikrograma umeklidinijeva bromida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: laktoza hidrat i magnezijev stearat.  
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak inhalata, dozirani

7 doza

30 doza

1 inhalator sa 7 doza

1 inhalator s 30 doza

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Jedanput na dan.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za inhaliranje.  
Ne tresti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP  
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irska  
GlaxoSmithKline Trading Service Limited logo

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

rolufta ellipta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (S PLAVIM OKVIROM)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rolufta Ellipta 55 mikrograma prašak inhalata, dozirani  
umeklidinij

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna primijenjena doza sadrži 55 mikrograma umeklidinija (što odgovara količini od 65 mikrograma umeklidinijeva bromida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: laktoza hidrat i magnezijev stearat.  
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak inhalata, dozirani  
Višestruko pakiranje: 90 (3 inhalatora s 30) doza

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Jedanput na dan.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za inhaliranje.  
Ne tresti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP  
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irska  
GlaxoSmithKline Trading Service Limited logo

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1174/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

rolufta ellipta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rolufta Ellipta 55 mikrograma prašak inhalata, dozirani  
umeklidinij

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna primijenjena doza sadrži 55 mikrograma umeklidinija (što odgovara količini od 65 mikrograma umeklidinijeva bromida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: laktoza hidrat i magnezijev stearat.  
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak inhalata, dozirani.  
1 inhalator s 30 doza.  
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Jedanput na dan.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za inhaliranje.  
Ne tresti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP  
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irska  
GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1174/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

rolufta ellipta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKOM OKU**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**POKLOPAC PODLOŠKA OD VIŠESLOJNE FOLIJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rolufta Ellipta 55 µg prašak inhalata  
umeklidinij

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Ne otvarati dok niste spremni za inhalaciju.  
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.  
7 doza  
30 doza

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA INHALATORA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Rolufta Ellipta 55 µg prašak inhalata  
umeklidinij  
Za inhaliranje

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP  
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.  
Baciti nakon:

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

7 doza  
30 doza

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Rolufta Ellipta 55 mikrograma prašak inhalata, dozirani umeklidinij

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Rolufta Ellipta i za što se koristi
  2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Rolufta Ellipta
  3. Kako primjenjivati lijek Rolufta Ellipta
  4. Moguće nuspojave
  5. Kako čuvati lijek Rolufta Ellipta
  6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
- Upute za primjenu korak po korak

#### 1. Što je Rolufta Ellipta i za što se koristi

##### Što je Rolufta Ellipta

Rolufta Ellipta sadrži djelatnu tvar umeklidinij (u obliku bromida), a pripada skupini lijekova koje nazivamo bronhodilatatorima.

##### Za što se Rolufta Ellipta koristi

Ovaj se lijek koristi za liječenje kronične opstruktivne plućne bolesti (**KOPB**) u odraslih osoba. KOPB je dugotrajna bolest kod koje dolazi do postupne blokade ili oštećenja dišnih putova i zračnih mjehurića (alveola) u plućima, što uzrokuje tegobe s disanjem koje se polako pogoršavaju. Dišne tegobe dodatno otežava stezanje mišića oko dišnih putova, koje sužava dišne putove i tako ograničava protok zraka.

Ovaj lijek sprječava stezanje tih mišića te tako olakšava ulazak zraka u pluća i njegov izlazak iz pluća. Redovita primjena ovog lijeka može Vam pomoći kontrolirati dišne tegobe i ublažiti učinke KOPB-a na svakodnevni život.

**Rolufta Ellipta se ne smije primjenjivati za ublažavanje naglog napadaja nedostatka zraka ili piskanja pri disanju.**

U slučaju takvog napadaja morate primijeniti brzodjelujući inhalacijski lijek (kao što je salbutamol). Ako nemate brzodjelujući inhalacijski lijek, obratite se svom liječniku.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Rolufta Ellipta

##### Nemojte primjenjivati lijek Rolufta Ellipta:

- ako ste **alergični** na umeklidinij ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da se gore navedeno odnosi na Vas, **nemojte** primijeniti lijek dok se ne posavjetujete sa svojim liječnikom.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite lijek Rolufta Ellipta:

- ako imate **astmu** (ne smijete koristiti lijek Rolufta Ellipta za liječenje astme)
- ako imate **srčane tegobe**
- ako imate bolest oka koja se zove **glaukom uskog kuta**
- ako imate **povećanu prostatu, otežano mokrite ili imate otežan protok mokraće kroz mokraćni mjehur**
- ako imate **teške jetrene tegobe**

**Provjerite sa svojim liječnikom** ako mislite da bi se nešto od navedenoga moglo odnositi na Vas.

### Trenutne tegobe s disanjem

Ako se javi stezanje u prsima, kašalj, piskanje pri disanju ili nedostatak zraka neposredno nakon primjene lijeka Rolufta Ellipta:

**odmah prestanite primjenjivati lijek i zatražite liječničku pomoć jer možda imate ozbiljno stanje koje se zove paradoksalni bronhospazam.**

### Očne tegobe tijekom liječenja lijekom Rolufta Ellipta

Ako se tijekom liječenja lijekom Rolufta Ellipta pojave bol ili nelagoda u oku, privremeno zamagljenje vida, odblijesak ili krugovi duginih boja pred očima (halo efekt) u kombinaciji s crvenilom očiju:

**odmah prestanite primjenjivati ovaj lijek i zatražite liječničku pomoć** jer to mogu biti znakovi akutnog napadaja glaukoma uskog kuta.

### Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek **djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.**

### Drugi lijekovi i Rolufta Ellipta

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ako niste sigurni što Vaš lijek sadrži, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Osobito je važno da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako za dišne tegobe uzimate druge dugodjelujuće lijekove slične ovome lijeku, npr. tiotropij. Nemojte primjenjivati lijek Rolufta Ellipta zajedno s tim drugim lijekovima.

### Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, **obratite se svom liječniku za savjet** prije nego primijenite ovaj lijek. Nemojte primjenjivati ovaj lijek ako ste trudni, osim ako Vam to ne kaže liječnik.

Nije poznato mogu li se sastojci lijeka Rolufta Ellipta izlučiti u majčino mlijeko. **Ako dojite, morate se obratiti svom liječniku** prije nego primijenite lijek Rolufta Ellipta. Nemojte primjenjivati ovaj lijek ako dojite, osim ako Vam liječnik ne kaže da možete.

### Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da bi ovaj lijek mogao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### Rolufta Ellipta sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

### 3. Kako primjenjivati lijek Rolufta Ellipta

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

**Preporučena doza** je jedna inhalacija svakoga dana u isto vrijeme. Dovoljno je da lijek inhalirate jedanput na dan jer on djeluje tijekom 24 sata.

**Nemojte primijeniti više lijeka nego što Vam je rekao liječnik.**

#### **Primjenjujte lijek Rolufta Ellipta redovito**

Vrlo je važno da lijek Rolufta Ellipta primjenjujete svaki dan prema uputama liječnika. Na taj ćete se način lakše osloboditi simptoma i danju i noću.

Ovaj se lijek **ne smije** primjenjivati za ublažavanje **naglog napadaja nedostatka zraka ili piskanja pri disanju**. U slučaju takvog napadaja morate primijeniti brzodjelujući inhalacijski lijek (kao što je salbutamol).

#### **Kako koristiti inhalator**

Za više informacija pročitajte „Upute za primjenu korak po korak“ na kraju ove upute.

Rolufta Ellipta namijenjen je za inhalacijsku primjenu. Rolufta Ellipta se primjenjuje tako da ga udahnute kroz usta u pluća uz pomoć Ellipta inhalatora.

#### **Ako Vam se simptomi ne poboljšaju**

Ako Vam se simptomi KOPB-a (nedostatak zraka, piskanje pri disanju, kašalj) ne poboljšaju ili se pogoršaju, ili ako primjenjujete brzodjelujući inhalacijski lijek češće nego inače:

**obratite se svom liječniku što je prije moguće.**

#### **Ako primijenite više lijeka Rolufta Ellipta nego što ste trebali**

Ako slučajno primijenite previše ovog lijeka, **odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku za savjet** jer ćete možda trebati liječničku pomoć. Ako je moguće, pokažite im inhalator, pakiranje ili ovu uputu. Možda ćete primijetiti da Vam srce kuca brže nego inače, da imate smetnje vida ili suha usta.

#### **Ako ste zaboravili primijeniti lijek Rolufta Ellipta**

**Nemojte inhalirati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.** Samo inhalirajte sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako dođe do piskanja pri disanju ili ako ostanete bez zraka, primijenite brzodjelujući inhalacijski lijek (npr. salbutamol), a zatim zatražite savjet liječnika.

#### **Ako prestanete primjenjivati lijek Rolufta Ellipta**

Primjenjujte ovaj lijek onoliko dugo koliko Vam je liječnik preporučio. Lijek će biti djelotvoran samo dok ga primjenjujete. Nemojte prestati primjenjivati lijek, osim ako Vam to ne kaže liječnik, čak i ako se osjećate bolje, jer se simptomi mogu pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

#### **Alergijske reakcije**

Ako imate bilo koji od sljedećih simptoma nakon primjene lijeka Rolufta Ellipta, **prekinite primjenu ovog lijeka i odmah obavijestite svog liječnika:**

**Manje česte** (mogu se javiti u **do 1 na 100** osoba):

- svrbež
- kožni osip (koprivnjača) ili crvenilo.

**Rijetke** (mogu se javiti u **do 1 na 1000** osoba):

- piskanje pri disanju, kašalj ili otežano disanje
- iznenadna slabost ili ošamućenost (koje mogu dovesti do kolapsa ili gubitka svijesti).

### **Ostale nuspojave**

**Česte** (mogu se javiti u **do 1 na 10** osoba):

- ubrzani otkucaji srca
- bolno i učestalo mokrenje (mogu biti znakovi infekcije mokraćnog sustava)
- prehlada
- infekcija nosa i grla
- kašalj
- osjećaj pritiska ili boli u obrazima i čelu (to mogu biti znakovi upale sinusa koja se zove sinusitis)
- glavobolja
- zatvor
- bol u ustima i grlu.

**Manje česte** (mogu se javiti u **do 1 na 100** osoba):

- nepravilni otkucaji srca
- grlobolja
- suha usta
- poremećaj osjeta okusa
- promuklost.

**Rijetke** (mogu se javiti u **do 1 na 1000** osoba):

- bol u oku

**Nepoznate učestalosti** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- pogoršanje vida ili bol u očima zbog visokog tlaka (mogući znakovi glaukoma)
- zamagljen vid
- povišenje izmjerene očne tlaka
- poteškoće i bol prilikom mokrenja - ovo mogu biti znakovi opstrukcije mokraćnog mjehura ili zadržavanja mokraće
- omaglica.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Rolufta Ellipta**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, podlošku i inhalatoru iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati inhalator u zatvorenom podlošku radi zaštite od vlage i otvoriti ga tek neposredno prije prve uporabe. Kad se podložak otvori, inhalator se može koristiti najviše 6 tjedana, počevši od datuma otvaranja podloška. U predviđeno mjesto na naljepnici inhalatora napišite datum kada je lijek potrebno baciti. Datum treba upisati čim je inhalator izvađen iz podloška.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Ako se inhalator čuva u hladnjaku, treba pričekati najmanje jedan sat prije primjene da se ugrije na sobnu temperaturu.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svoga ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Rolufta Ellipta sadrži**

Djelatna tvar je umeklidinij (u obliku umeklidinijeva bromida).

Jedna pojedinačna inhalacija osigurava primijenjenu dozu (doza koja izlazi iz nastavka za usta) od 55 mikrograma umeklidinija (što odgovara količini od 65 mikrograma umeklidinijeva bromida).

Drugi sastojci su laktoza hidrat (pogledajte odlomak „Rolufta Ellipta sadrži laktozu“ u dijelu 2.) i magnezijev stearat.

### **Kako Rolufta Ellipta izgleda i sadržaj pakiranja**

Rolufta Ellipta je prašak inhalata, dozirani.

Ellipta inhalator sastoji se od sivog plastičnog tijela, svijetlozelenog poklopca nastavka za usta i brojača doza. Zapakiran je u podložak od višeslojne folije s pokrovnom folijom koja se može odlijepiti. Podložak sadrži vrećicu sa sredstvom za sušenje, koje služi za smanjivanje količine vlage u pakiranju.

Djelatna tvar dolazi u obliku bijelog praška u blisteru unutar inhalatora. Lijek Rolufta Ellipta dostupan je u pakiranjima s jednim inhalatorom koji sadrži ili 7 ili 30 doza te u višestrukim pakiranjima s 90 (3 inhalatora s 30) doza. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 356 80065004

**Deutschland**

BERLIN-CHEMIE AG  
Tel: +49 (0) 30 67070

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Eesti**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Österreich**

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

**España**

FAES FARMA, S.A.  
Tel.: +34 900 460 153  
aweber@faes.es

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 40 800672524

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite  
s.r.l.  
Tel: +39-055 56801

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

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

**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 Trading Services Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

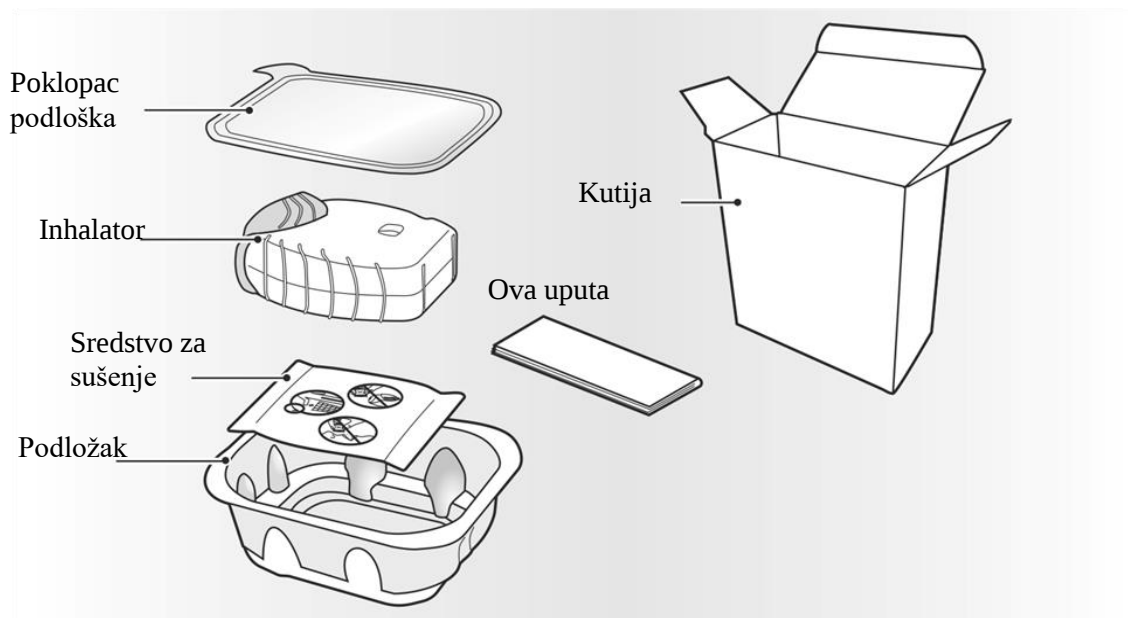
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## Upute za primjenu korak po korak

### Što je Ellipta inhalator?

Kada primjenjujete lijek Rolufta Ellipta po prvi puta ne morate provjeravati radi li inhalator ispravno; on sadrži prethodno odmjerene doze i odmah je spreman za uporabu.

### Vaša kutija s Rolufta Ellipta inhalatorom sadrži



Inhalator je zapakiran u podložak – **Nemojte otvarati podložak dok ne budete spremni početi koristiti svoj novi inhalator.** Kada ste spremni primijeniti Vaš inhalator, odlijepite poklopac kako biste otvorili podložak. Podložak sadrži vrećicu sa **sredstvom za sušenje** radi smanjenja vlage. Bacite tu vrećicu sa sredstvom za sušenje – **nemojte** je otvarati, jesti niti udisati.



Kad izvadite inhalator iz njegovog podloška, bit će u „zatvorenom“ položaju. **Nemojte otvarati inhalator dok ne budete spremni inhalirati dozu lijeka.** Kad se podložak otvori, napišite datum kad je lijek potrebno baciti u predviđeno mjesto na naljepnici inhalatora. Datum kad je lijek potrebno baciti je 6 tjedana od datuma otvaranja podloška. Nakon tog datuma inhalator se više ne smije upotrijebiti. Podložak se može baciti nakon prvog otvaranja.

Ako se inhalator čuva u hladnjaku, treba pričekati najmanje jedan sat prije primjene da se ugrije na sobnu temperaturu.

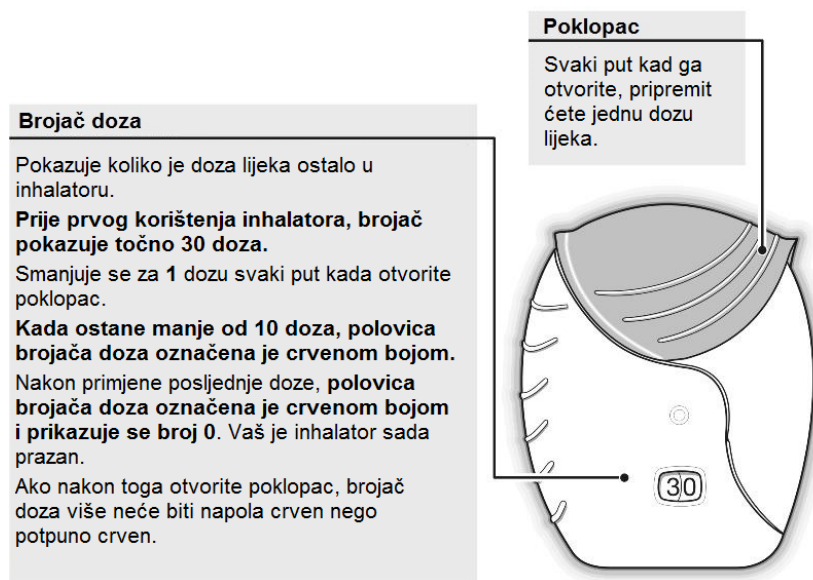
Upute za uporabu Ellipta inhalatora korak po korak prikazane u nastavku odnose se i na inhalator s 30 doza (terapija za 30 dana) i na inhalator sa 7 doza (terapija za 7 dana).

## 1) Prije primjene pročitajte ovaj tekst

**Ako otvorite i zatvorite poklopac inhalatora bez inhaliranja lijeka, izgubit ćete dozu.**

Izgubljena doza ostat će čvrsto zatvorena u inhalatoru, ali više neće biti dostupna za inhalaciju.

Nije moguće slučajno uzeti veću količinu lijeka ili dvostruku dozu u jednoj inhalaciji.

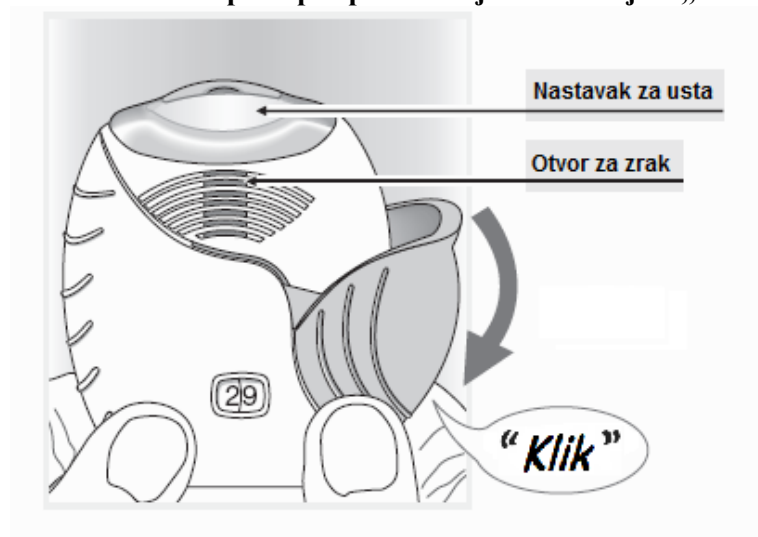


## 2) Pripremite dozu

Otvorite poklopac tek onda kada ste spremni inhalirati Vašu dozu.

Nemojte tresti inhalator.

- Povlačite poklopac prema dolje dok ne čujete „klik“.



Vaš je lijek sada spreman za inhaliranje.

Broj na brojaču doza smanjit će se za 1 u znak potvrde.

- Ako se broj na brojaču doza ne smanji za 1 kada čujete „klik“, inhalator neće isporučiti lijek.  
Vratite ga ljekarniku i zatražite savjet.

### 3) Inhalirajte lijek

- **Držite inhalator dalje od usta i izdahnite koliko možete, do granice neugode.**  
**Nemojte** izdisati u inhalator.
- **Stavite nastavak za usta među usne i čvrsto ga obujmite usnama.**  
**Nemojte** prstima blokirati otvore za zrak.

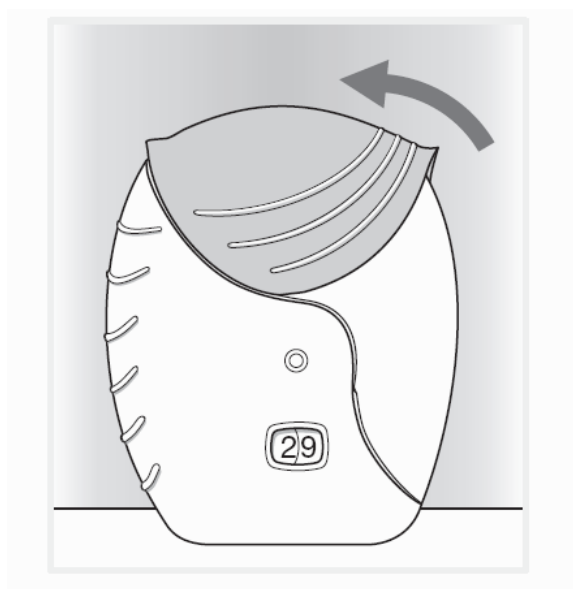


- Udahnite jednom dugo, ravnomjerno i duboko. Zadržite dah koliko god dugo možete (najmanje 3-4 sekunde).
- Izvadite inhalator iz usta.
- Polako i nježno izdahnite.

Možda nećete moći okusiti ni osjetiti lijek, čak ni kada inhalator koristite na pravilan način.

Ako želite očistiti nastavak za usta, upotrijebite **suhi maramicu prije** zatvaranja poklopca.

### 4) Zatvorite inhalator



Povucite poklopac prema gore koliko ide kako biste prekrili nastavak za usta.

**Prilog IV.**

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni završnog izvješća neintervencijskog zadanog ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja (PASS) za gore navedene lijekove, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Budući da je uvjet odobrenja za stavljanje lijeka u promet ispunjen, lijekovi Rolufta Ellipta, Incruse Ellipta, Anoro Ellipta i Laventair Ellipta (umeklidinijev bromid, umeklidinijev bromid/vilanterol) brišu se s popisa lijekova pod dodatnim praćenjem. Navedeno se odnosi na provedbu opservacijskog kohortnog ispitivanja sigurnosti primjene nakon dobivanja odobrenja, koje je imalo za cilj kvantificirati incidenciju i usporediti sigurnost s obzirom na odabrane kardiovaskularne i cerebrovaskularne događaje (infarkt miokarda, moždani udar, zatajenje srca ili iznenadnu srčanu smrt) u bolesnika s KOPB-om kod primjene inhalacijske kombinacije umeklidinija/vilanterola ili inhalacijskog umeklidinija u odnosu na tiotropij (ispitivanje 201038), a koje je bilo zadano kao uvjet za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS 1. kategorije) zbog nedoumica povezanih s kardiovaskularnom i cerebrovaskularnom sigurnošću. Prema planu ispitivanja omjeri hazarda (95% CI) izračunavali su se za svaku usporedbu terapija; kriterij za neinferiornost bila je gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti (CI) za HR od najviše 2,0 i donja granica 95% CI od najviše 1,0. Ispitivale su se druge sekundarne mjere ishoda za sigurnost. Ocjenjivale su se i mjere ishoda za učinkovitost, primjerice pridržavanje ispitivane terapije (adherencija) i učestalost egzacerbacija.

Prilagođeni HR (95% CI) za kompozitnu mjeru ishoda iznosio je 1,254 (0,830; 1,896) uz umeklidinij u odnosu na tiotropij te 1,352 (0,952; 1,922) uz umeklidinij/vilanterol u odnosu na tiotropij. Prilagođeni HR za umeklidinij/vilanterol u odnosu na tiotropij nije statistički značajan, ali je blizu postavljenih graničnih vrijednosti. Opažen je povećan rizik od infarkta miokarda u kohorti liječenj umeklidinijem/vilanterolom u odnosu na tiotropij: prilagođeni HR iznosi 2,195 (1,053; 4,575). Rizik od infarkta miokarda bio je niži između umeklidinija i tiotropija (prilagođeni HR [95% CI]: 1,754 [0,748; 4,115]). Prihvaća se da je ispitivanje imalo statističku snagu za testiranje razlika između kohorti samo za primarnu kompozitnu mjeru ishoda, a ne i za testiranje neinferiornosti s obzirom na sekundarne mjere ishoda. Ipak, ovakva razlika u riziku od infarkta miokarda mora se istaknuti.

KOPB, pneumonija i infekcija donjih dišnih putova bile su najčešće prijavljeni štetni događaji u bolesnika koji su primali umeklidinij/vilanterol dulje od godine dana. Većina ozbiljnih štetnih događaja pripisana je egzacerbaciji kao komplikaciji uznapredovalog stadija KOPB-a; u većini slučajeva isključujući moguću povezanost s liječenjem umeklidinijem/vilanterolom.

Zaključno, PRAC smatra da omjer koristi i rizika za navedene lijekove ostaje nepromijenjen.

Ovo PASS ispitivanje bilo je uvjet za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže djelatne tvari umeklidinijev bromid ili umeklidinijev bromid/vilanterol. Smatra se da je taj uvjet sada ispunjen pa se stoga preporučuje izmjena uvjeta ili ograničenja vezanih uz sigurnu i učinkovitu primjenu lijeka u Prilogu II. kako bi se taj uvjet uklonio, kao i brisanje navoda o dodatnom praćenju iz Priloga I. i IIIB.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

### Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za umeklidinijev bromid, umeklidinijev bromid/vilanterol, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže umeklidinijev bromid, umeklidinijev bromid/vilanterol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.