

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rolufta Ellipta 55 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver inhalasjon avgir én dose (dosen som kommer ut fra munnstykket) på 55 mikrogram umeclidinium (umeclidinium) (tilsvarende 65 mikrogram umeclidiniumbromid (umeclidinium bromide)). Dette tilsvarer en oppmålt dose på 62,5 mikrogram umeclidinium (umeclidinium) tilsvarende 74,2 mikrogram umeclidiniumbromid (umeclidinium bromide).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver avgitt dose inneholder omtrent 12,5 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, dosedispensert (inhalasjonspulver)

Hvitt pulver i en grå inhalator (Ellipta) med et lysegrønt beskyttelseslokk og en doseteller.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rolufta Ellipta er indisert for regelmessig bronkodilaterende behandling for å kontrollere symptomer hos voksne pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er én inhalasjon én gang daglig.

Legemiddelet skal administreres hver dag til samme tid på dagen for å opprettholde bronkodilatasjon. Maksimal dose er én inhalasjon én gang daglig. Dersom en dose glemmes, skal neste dose inhaleres til vanlig tid neste dag.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter på 65 år eller eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Umeclidinium har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og bør brukes med forsiktighet (se pkt.

5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke umeklidinium i den pediatriske populasjonen (under 18 år) for indikasjonen kols.

Administrasjonsmåte

Kun til oral inhalasjon.

Instruksjonene for inhalatoren med 30 doser (30 dagers forbruk) som vist under gjelder også for inhalatoren med 7 doser (7 dagers forbruk).

Inhalatoren er pakket i en folieboks som inneholder en pose med tørremiddel for å redusere fuktighet. Posen med tørremiddel bør kastes og skal ikke åpnes, spises eller inhaleres.

Pasienten må informeres om at folieboksen ikke bør åpnes før man er klar til å inhalere en dose.

Dersom beskyttelseslokket på inhalatoren åpnes og lukkes uten at dosen blir inhalert, vil dosen mistes. Dosen vil da være trygt forvart i inhalatoren, men den vil ikke lenger være mulig å inhalere.

Det er ikke mulig, ved et uhell, å få i seg ekstra legemiddel eller en dobbel dose i én inhalasjon.

Instruksjoner for bruk:

a) Klargjøre en dose

Åpne beskyttelseslokket når du er klar til å inhalere en dose. Inhalatoren bør ikke ristes.

Skyv beskyttelseslokket ned til du hører et “klikk”. Legemidlet er nå klargjort for inhalasjon.

Doseindikatoren teller ned med 1 for å vise dette. Dersom dosetelleren ikke teller ned når du hører et “klikk”, vil ikke inhalatoren avgi legemiddel. Ta den med til et apotek for å rådføre deg.

b) Hvordan inhalere legemidlet

Hold inhalatoren bort fra munnen din og pust ut så lenge det er behagelig. Ikke pust ut gjennom inhalatoren.

Munnstykket skal plasseres mellom leppene dine og leppene skal slutte tett rundt munnstykket. Ikke dekk over luftkanalen med fingrene dine under bruk.

- Inhaler med ett langt, jevnt og dypt åndedrag. Hold pusten så lenge som mulig (minst 3-4 sekunder).
- Fjern inhalatoren fra munnen din.
- Pust ut sakte og forsiktig.

Det kan være at du ikke vil kunne smake eller føle legemiddelet, selv når du bruker inhalatoren riktig.

Munnstykket på inhalatoren kan rengjøres med **en tørr klut før** du lukker beskyttelseslokket.

c) Lukk inhalatoren

Skyv beskyttelseslokket opp så langt det går for å beskytte munnstykket.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Astma

Umeklidinium skal ikke brukes hos pasienter med astma siden det ikke har blitt studert i denne pasientpopulasjonen.

Paradoksal bronkospasme

Behandling med umeklidinium kan føre til paradoksal bronkospasme som kan være livstruende. Dersom paradoksal bronkospasme oppstår må behandling seponeres umiddelbart og alternativ behandling påbegynnes om nødvendig.

Forverring av sykdommen

Umeklidinium er beregnet for vedlikeholdsbehandling av kols. Det brukes ikke i behandling av akutte symptomer, dvs. som anfallsbehandling av akutte anfall av bronkospasme. Akutte symptomer kan behandles med en korttidsvirkende bronkodilator til inhalasjon. Økende bruk av korttidsvirkende bronkodilatorer for å lindre symptomer indikerer en redusert kontroll av sykdommen. Dersom en forverring av kols oppstår i løpet av behandling med umeklidinium, må det foretas en ny vurdering av pasienten og behandlingsregimet for kols.

Kardiovaskulære effekter

Kardiovaskulære effekter, som hjerterytmier, f.eks. atrieflimmer og takykardi, kan sees etter bruk av muskarinreseptorantagonister, inkludert umeklidinium (se pkt. 4.8). Pasienter med betydelig klinisk ukontrollert kardiovaskulær sykdom ble ekskludert fra kliniske studier. Derfor bør umeklidinium brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom, spesielt hjerterytmier.

Antimuskarinerg aktivitet

På grunn av den antimuskarinerge aktiviteten, bør umeklidinium brukes med forsiktighet hos pasienter med urinretensjon eller med trangvinkelglaukom.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med et sjeldent arvelig problem med galaktose-intoleranse, totallaktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon skal ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Klinisk signifikante interaksjoner mediert via umeklidinium ved kliniske doser er lite sannsynlig pga. den lave plasmakonsentrasjonen som oppnås etter inhalasjon av en dose.

Andre muskarinantagonister

Samtidig bruk av umeklidinium med andre langtidsvirkende muskarinantagonister eller legemidler som inneholder denne komponenten er ikke studert og er ikke anbefalt pga. potensielle synergistiske effekter.

Metabolske og transportørbaserte interaksjoner

Umeklidinium er et substrat for cytokrom P450 2D6 (CYP2D6). Steady-state farmakokinetikken til umeklidinium ble vurdert hos friske frivillige som manglet CYP2D6 (langsomme metaboliserere). Ingen effekt på AUC eller $C_{\max}$ for umeklidiniumbromid ble observert ved 4 ganger høyere dose enn den terapeutiske dosen. Omtrent 1,3 ganger økning i AUC for umeklidinium ble observert ved 8 ganger høyere dose, ingen effekt ble sett på $C_{\max}$ for umeklidinium. Basert på størrelsen av disse endringene, er ingen klinisk relevante interaksjoner forventet når umeklidinium er brukt samtidig med CYP2D6-hemmere eller når det er administrert til personer som har en genetisk mangel på CYP2D6-aktivitet (langsomme metaboliserere).

Umeklidinium er et substrat for P-glykoprotein-transporteren (P-gp). Effekten av den moderate P-gp-hemmeren verapamil (240 mg én gang daglig) på steady-state farmakokinetikken til umeklidinium ble vurdert hos friske frivillige. Ingen effekt av verapamil ble observert på $C_{\max}$ for umeklidinium. Omtrent 1,4 ganger økning i AUC for umeklidinium. Basert på størrelsen på disse endringene, er ingen klinisk relevante interaksjoner forventet når umeklidinium brukes samtidig med P-gp-hemmere.

Andre legemidler mot kols

Selv om ingen formelle *in vivo* legemiddelinteraksjonsstudier har blitt utført, har umeklidinium til inhalasjon blitt brukt samtidig med andre kols-legemidler inkludert korttidsvirkende og langtidsvirkende sympatomimetiske bronkodilatorer og inhalerte kortikosteroider, uten klinisk evidens for legemiddelinteraksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av umeklidinium hos gravide kvinner. Studier på dyr har ikke vist direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Umeklidinium bør brukes i løpet av graviditeten kun hvis den forventede nytten for moren er større enn den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent om umeklidinium utskilles i morsmelk. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal avsluttes eller om Rolufta Ellipta behandlingen skal seponeres/avstås fra.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på effektene av umeklidinium på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier indikerer ingen effekter av umeklidinium på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Umeklidinium har ingen eller ubetydelige påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene er nasofaryngitt (6 %) og øvre luftveisinfeksjoner (5 %).

Tabell over bivirkninger

Sikkerhetsprofilen for umeklidinium ble evaluert hos pasienter med kols som fikk doser med 55 mikrogram eller høyere i opptil 1 år. Dette inkluderte pasienter som fikk den anbefalte dosen med 55 mikrogram én gang daglig.

Bivirkningsfrekvensene som er oppgitt i tabellen nedenfor, omfatter ubearbeidet, samlet forekomst observert fra effektstudier, den langvarige sikkerhetsstudien (som involverte pasienter som fikk umeklidinium), studier etter markedsføring og spontanrapportering.

Følgende frekvensinndeling av bivirkninger er brukt: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data).

Organklasser	Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nasofaryngitt Øvre luftveisinfeksjoner Urinveisinfeksjoner Sinusitt Faryngitt	Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert: Utslett, urtikaria og kløe Anafylaksi	Mindre vanlige Sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Dysgeusi Svimmelhet	Vanlige Mindre vanlige Ikke kjent
Øyesykdommer	Øyesmerter Glaukom Tåkesyn Økt intraokulært trykk	Sjeldne Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Hjertesykdommer	Takykardi Atrieflimmer Idioventrikulær rytme Supraventrikulær takykardi Supraventrikulære ekstrasystoler	Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste Orofaryngeal smerte Dysfoni	Vanlige Vanlige Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse Munntørrehet	Vanlige Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Urinretensjon Dysuri	Ikke kjent Ikke kjent

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

En overdose med umeklidinium vil sannsynligvis gi tegn og symptomer som svarer til kjente bivirkninger av inhalerte muskarinantagonister (f.eks. munntørrehet, synsforstyrrelser og takykardi).

Dersom overdosering skulle oppstå, bør pasienten få støttende behandling med tilstrekkelig monitorering om nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler ved obstruktiv lungesykdom, antikolinergika, ATC kode: R03BB07.

Virkningsmekanisme

Umeklidinium er en langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (også kalt antikolinergika). Det er et kinuklidinderivat som er en muskarinreseptorantagonist med aktivitet på flere subtyper av den kolinerge muskarinreseptoren. Umeklidinium utøver sin bronkodilaterende aktivitet ved kompetitivt å hemme binding av acetylkolin til muskarin-acetylkolinreseptorer på glatt muskulatur i luftveiene. Det viser langsom reversibilitet overfor den humane M3-muskarinreseptor-subtypen *in vitro* og langvarig virkning *in vivo* når det blir administrert direkte til lungene i prekliniske modeller.

Farmakodynamiske effekter

I en fase-III-studie (DB2113373) av 6 måneders varighet, ga umeklidinium en klinisk relevant forbedring, sammenlignet med placebo, i lungefunksjon (målt ved forsert ekspirasjonsvolum i løpet av 1 sekund [FEV₁]) over 24 timer etter én gang daglig administrering. Effekten ble vist 30 minutter etter administrering av første dose (forbedring over placebo med 102 ml, $p < 0,001^*$). Gjennomsnittlig maksimal forbedring i FEV₁ innen de første 6 timer etter dosering sammenlignet med placebo var 130 ml ($p < 0,001^*$) ved uke 24. Det var ingen evidens for taktyfyllaksi som en effekt av umeklidinium over tid.

Elektrofysiologiske undersøkelser av hjertet

Effekten av umeklidinium 500 mikrogram (dosedispensert) på QT-intervallet ble evaluert i en studie mot placebo/aktiv kontroll (moksifloksacin) med 103 friske frivillige. Etter gjentatt dosering med umeklidinium 500 mikrogram én gang daglig i 10 dager ble det ikke sett noen klinisk relevant effekt på forlengelse av QT-intervallet (korrigert ved bruk av Fridericia-metoden) eller effekter på hjerterytmen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den kliniske effekten av umeklidinium administrert én gang daglig ble evaluert hos 904 voksne pasienter med klinisk diagnostisert kols som fikk umeklidinium eller placebo i to pivotale kliniske fase-III-studier; én 12-ukers studie (AC4115408) og én 24-ukers studie (DB2113373).

Pivotale Effektstudier

Effekter på lungefunksjonen

I begge de pivotale 12-ukers- og 24-ukersstudiene ga umeklidinium statistisk signifikante og klinisk relevante forbedringer i lungefunksjonen (definert som endring fra baseline i trough FEV₁ i henholdsvis uke 12 og uke 24, primært effektendepunkt i begge studier) sammenlignet med placebo (se *tabell 1*). Den bronkodilaterende effekten av umeklidinium sammenlignet med placebo var tydelig etter første behandlingsdag i begge studiene og ble opprettholdt gjennom 12 ukers og 24 ukers behandlingsperioder.

Det var ingen svekkelse av bronkodilatoreffekten over tid.

* En statistisk hierarkisk test-prosedyre ble brukt i denne studien. Denne sammenligningen ble gjort *etter* en sammenligning som ikke nådde statistisk signifikans, følgelig kan vi ikke trekke konklusjoner om signifikans for denne spesifikke sammenligningen.

Tabell 1: Trough FEV₁ (ml) ved uke 12 og uke 24 (primært endepunkt)

Behandling med umeklidinium 55 mikrog.	<u>12-ukers studie</u>	<u>24-ukers studie</u>
	Behandlingsforskjell ¹ 95 % konfidensintervall p-verdi	Behandlingsforskjell ¹ 95 % konfidensintervall p-verdi
Versus placebo	127 (52, 202) <0,001	115 (76, 155) <0,001

mikrog. = mikrogram

¹ Minste kvadraters gjennomsnitt (LSM, least squares mean) (95 % konfidensintervall)

Umeklidinium ga en statistisk signifikant større forbedring fra baseline i vektet gjennomsnittlig FEV₁ 0-6 timer etter dosering ved uke 12 sammenlignet med placebo (166 ml, p<0,001) i den pivotale 12-ukersstudien. Umeklidinium ga en større forbedring fra baseline i vektet gjennomsnittlig FEV₁ 0-6 timer etter dosering ved uke 24 sammenlignet med placebo (150 ml, p<0,001*) i den pivotale 24-ukersstudien.

Effekter på symptomer

Kortpustethet:

I 12-ukersstudien ble det ikke sett en statistisk signifikant forbedring sammenlignet med placebo i TDI fokal score ved uke 12 for umeklidiniumbromid (1,0 enheter, p=0,05). En statistisk signifikant forbedring sammenlignet med placebo i TDI fokal score ble sett ved uke 24 for umeklidinium (1,0 enheter, p<0,001) i 24-ukersstudien.

Andelen pasienter som responderte, dvs. oppnådde minste klinisk relevante forskjell (MCID) på 1 enhet i TDI fokal score, ved uke 12 var større for umeklidinium (38 %) enn for placebo (15 %) i 12-ukersstudien. Tilsvarende oppnådde en større andel av pasienter ≥1 enhet i TDI fokal score for umeklidinium (53 %) sammenlignet med placebo (41 %) ved uke 24 i 24-ukersstudien.

Helse-relatert livskvalitet:

Umeklidinium ga også en statistisk signifikant forbedring i helserelatert livskvalitet målt ved hjelp av St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) som indikert ved en reduksjon i SGRQ total score ved uke 12 sammenlignet med placebo (-7,90 enheter, p <0,001) i 12-ukersstudien. En større forbedring enn for placebo i endring fra baseline i SGRQ total score ved uke 24 ble vist for umeklidinium (-4,69 enheter, p<0,001*) i 24-ukersstudien.

Andelen pasienter som responderte, dvs. oppnådde minst MCID i SGRQ score (definert som en reduksjon på 4 enheter fra baseline) ved uke 12 var større for umeklidinium 55 mikrogram (44 %) enn for placebo (26 %) i 12-ukersstudien. På liknende måte oppnådde en større andel av pasienter minst MCID for umeklidinium ved uke 24 (44 %) sammenlignet med placebo (34 %) i 24-ukersstudien.

Kols-eksaserbasjoner

I den 24-ukers placebo-kontrollerte studien hos pasienter med symptomatisk kols reduserte umeklidinium risikoen for en moderat/alvorlig kols-eksaserbasjon med 40 % sammenlignet med placebo (analyse av tid til første eksaserbasjon); Hazard Ratio 0,6; 95% KI: 0,4, 1,0, p=0,035*). Sannsynligheten for eksaserbasjon hos pasienter som ble behandlet med umeklidinium ved uke 24 var 8,9 % sammenlignet med 13,7 % for placebo.

* En statistisk hierarkisk test-prosedyre ble brukt i denne studien. Denne sammenligningen ble gjort *etter* en sammenligning som ikke nådde statistisk signifikans, følgelig kan vi ikke trekke konklusjoner om signifikans for denne spesifikke sammenligningen.

* En statistisk hierarkisk test-prosedyre ble brukt i denne studien. Denne sammenligningen ble gjort *etter* en sammenligning som ikke nådde statistisk signifikans, følgelig kan vi ikke trekke konklusjoner om signifikans for denne spesifikke sammenligningen.

Disse studiene var ikke spesifikt designet for å studere effekten av behandlingen på kols-eksaserbasjoner og pasienter ble tatt ut av studien dersom en eksaserbasjon oppstod.

Bruk av anfallsmedisin

I 12-ukersstudien ga umeklidinium en statistisk signifikant reduksjon av bruk av anfallsmedisin med salbutamol sammenlignet med placebo (reduksjon på gjennomsnittlig 0,7 inhalasjoner per dag over ukene 1-12, $p=0,025$) og ga en høyere prosentandel av dager hvor ingen anfallsmedisin var nødvendig (gjennomsnittlig 46,3 %) sammenlignet med placebo (gjennomsnittlig 35,2 %; ingen formell statistisk analyse ble utført med dette endepunktet). I 24-ukersstudien med umeklidinium behandling, ble det vist en gjennomsnittlig endring (SD) fra baseline i antall inhalasjoner med anfallsmedisin over en 24-ukers behandlingsperiode på -1,4 (0,20) for placebo og -1,7 (0,16) for umeklidinium (Forskjell= -0,3; 95 % KI: -0,8, 0,2, $p=0,276$). Pasienter som fikk umeklidinium hadde en høyere prosentandel av dager hvor ingen anfallsmedisin var nødvendig (gjennomsnittlig 31,1 %) sammenlignet med placebo (gjennomsnittlig 21,7 %). Ingen formell statistisk testing ble utført i denne studien.

Supplerende effektstudier

I en randomisert, dobbelt-blind, 52-ukers studie (CTT116855, IMPACT) med 10355 voksne pasienter med symptomatisk kols og en forhistorie med 1 eller flere moderate eller alvorlige eksaserbasjoner i løpet av de siste 12 månedene før studiestart, ble behandling med flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI 92/55/22 mikrogram) en gang daglig i en inhalator sammenlignet med flutikasonfuroat/vilanterol (FF/VI 92/22 mikrogram) en gang daglig i en inhalator. Det primære endepunktet var årlig rate av on-treatment moderate og alvorlige eksaserbasjoner hos personer behandlet med FF/UMEC/VI sammenlignet med FF/VI. Den gjennomsnittlige årlige raten av eksaserbasjoner var henholdsvis 0,91 og 1,07 for FF/UMEC/VI og FF/VI (Frekvensrate: 0,85; 95% KI: 0,80, 0,90; $p<0,001$).

I uke 52 ble en statistisk signifikant forbedring i least-squares (LS) gjennomsnittlig endring fra baseline i trough FEV_1 observert for FF/UMEC/VI sammenlignet med FF/VI (gjennomsnittlig endring: +94 ml versus -3 ml; behandlingsforskjell: 97 ml; 95% KI: 85, 109; $p<0,001$).

I to 12-ukers placebokontrollerte studier (200109 og 200110), ga tillegg av umeklidinium til flutikasonfuroat/vilanterol (FF/VI) (92/22 mikrogram) én gang daglig til voksne pasienter med kols, statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring i lungefunksjon (primært endepunkt, trough FEV_1 ved dag 85) sammenlignet med placebo pluss FF/VI (124 ml 95 % KI: 93, 154; $p<0,001$ og 122 ml 95 % KI: 91, 152; $p<0,001$).

Forbedringer i lungefunksjon ble støttet av reduksjon i salbutamolforbruk i uke 1-12 (-0,4 inhalasjoner per dag (95 % KI: -0,7, -0,2; $p<0,001$) og -0,3 inhalasjoner per dag (95 % KI: -0,5, -0,1; $p=0,003$) sammenlignet med placebo pluss FF/VI, men forbedring i SGRQ ved uke 12 var ikke statistisk signifikant (200109) eller klinisk relevant (200109 og 200110). Den korte varigheten av disse to studiene og begrenset antall tilfeller av forverrelser utelukker en konklusjon angående tilleggseffekten av umeklidinium på eksaserbasjonsraten ved kols.

Det ble ikke identifisert noen nye bivirkninger ved tillegg av umeklidinium til FF/VI i disse studiene.

Pediatrik populasjon

Det Europeiske legemiddelkontoret har utsatt forpliktelsen til å sende inn resultater av studiene med Rolufta Ellipta i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen med kols (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter administrering av umeklidinium til inhalasjon hos friske frivillige, ble C_{max} oppnådd etter 5 til 15 minutter. Den absolutte biotilgjengeligheten av inhalert umeklidinium var gjennomsnittlig 13 % av dosen, med minimalt bidrag fra oral absorpsjon. Etter gjentakende dosering av umeklidinium til inhalasjon, ble steady-state oppnådd innen 7 til 10 dager med 1,5 til 1,8 gangers akkumulering.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering hos friske personer, var gjennomsnittlig distribusjonsvolum 86 liter. *In vitro* plasmaproteinbinding i humant plasma var gjennomsnittlig 89 %.

Biotransformasjon

In vitro studier viste at umeklidinium hovedsakelig er metabolisert av cytokrom P450 2D6 (CYP2D6) og er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) transportøren. Den primære metabolismevei for umeklidinium er oksidasjon (hydroksylering, O-dealkylering) etterfulgt av konjugering (glukuronidering etc), som resulterer i et spekter av metabolitter med enten redusert farmakologisk aktivitet eller hvor farmakologisk aktivitet ikke er blitt klarlagt. Systemisk eksponering for metabolittene er lav.

Eliminasjon

Plasmaclearance etter intravenøs administrering var 151 liter/time. Etter intravenøs administrering var omtrent 58 % av den administrerte radioaktivt merkede dosen (eller 73 % av den gjenværende radioaktiviteten) utskilt i feces 192 timer etter dosering. Urinutskillelse kunne tilskrives 22 % av den administrerte radioaktivt merkede dosen etter 168 timer (27 % av den gjenværende radioaktivitet). Utskillelse av materiale i feces etter intravenøs dosering indikerte sekresjon til gallen. Etter oral administrering til friske menn, var total radioaktivitet primært utskilt i feces (92 % av den administrerte radioaktivt merkede dosen eller 99 % av den gjenværende radioaktivitet) innen 168 timer etter dosering. Mindre enn 1 % av den oralt administrerte dosen (1 % av den gjenværende radioaktivitet) var utskilt i urinen, som antyder minimal absorpsjon etter oral administrasjon. Halveringstiden til umeklidinium for utskillelse i plasma etter inhalert dose i 10 dager var gjennomsnittlig 19 timer, med 3 % til 4 % virkestoff utskilt uforandret i urinen ved steady-state.

Spesielle populasjoner

Eldre

En farmakokinetisk analyse av populasjonen viste at farmakokinetikken til umeklidinium var omtrent den samme hos kols-pasienter over og under 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) viste ingen tegn til økt systemisk eksponering overfor umeklidinium (C_{max} og AUC) og ingen evidens for endret proteinbinding hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos friske frivillige.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) viste ingen tegn til økt systemisk eksponering overfor umeklidinium (C_{max} og AUC) og ingen evidens for endret proteinbinding hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og hos friske frivillige. Umeklidinium har ikke blitt evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Andre spesifikke pasientgrupper

En farmakokinetisk analyse av populasjonen viste at det ikke var nødvendig med en dosejustering for umeklidinium på bakgrunn av alder, rase, kjønn, bruk av inhalerte kortikosteroider eller vekt. En studie med langsomme CYP2D6-metaboliserere viste ingen evidens for klinisk signifikant effekt av genetisk CYP2D6-polymorfisme på systemisk eksponering for umeklidinium.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viste ingen spesifikk fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogent potensial. I prekliniske studier med umeklidinium var funnene typisk assosiert med den primære farmakologien til muskarinreseptor-antagonister og/eller lokal irritasjon.

Toksisitet ved reproduksjon

Umeklidinium var ikke teratogent hos rotter og kaniner. I en pre- og post-natal studie ga subkutan administrering av umeklidinium til rotter en lavere maternal økning i kroppsvekt og matkonsumering og lettere reduksjon i kroppsvekt hos tidlig avvent avkom. I studien ble rottene gitt en dose på 180 mikrogram/kg/dag (omtrent 80 ganger den kliniske eksponeringen for umeklidinium 55 mikrogram hos mennesker, basert på AUC).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Dersom den har vært oppbevart i kjøleskap, la inhalatoren ligge i romtemperatur i minst én time før bruk.

Oppbevar inhalatoren i den forseglede folieboksen for å beskytte mot fuktighet. Forseglingsen skal først brytes umiddelbart før bruk første gang.

Skriv datoen for når inhalatoren skal kastes på et eget felt på etiketten. Datoen bør påføres så snart inhalatoren tas ut av folieboksen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ellipta inhalator består av en grå beholder, et lysegrønt beskyttelseslokk og en doseteller, pakket inn i en folielaminert boks som inneholder en pose med silikagel tørremiddel. Boksen er forseglet med et avrivablet folielokk.

Inhalatoren inneholder flere komponenter fremstilt av polypropylen, polyetylen med høy tetthet, polyoksymetylen, polybutylentereftalat, akrylonitril-butadien-styren, polykarbonat og rustfritt stål.

Inhalatoren inneholder en laminert blisterstrimmel av aluminiumsfolie med 7 eller 30 doser (7 eller 30 dagers forbruk).

Pakningsstørrelser med 1 inhalator med 7 eller 30 doser.

Multipakninger som inneholder 90 doser (3 inhalatorer med 30) doser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. januar 2017
Dato for siste fornyelse: 7. januar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG (ENKELPAKNINGER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rolufta Ellipta 55 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert
umeklidinium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitt dose inneholder 55 mikrogram umeklidinium (tilsvarende 65 mikrogram umeklidiniumbromid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: laktosemonohydrat og magnesiumstearat.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, dosedispensert

7 doser

30 doser

3 x 30 doser

1 inhalator med 7 doser

1 inhalator med 30 doser

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

En gang daglig.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til inhalasjon.
Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørremiddelet.

8. UTLØPSDATO

EXP

Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rolufta ellipta

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC

SN

NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG FOR FLERPAKNING (MED BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rolufta Ellipta 55 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert
umeklidinium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitt dose inneholder 55 mikrogram umeklidinium (tilsvarende 65 mikrogram umeklidiniumbromid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: laktosemonohydrat og magnesiumstearat.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, dosedispensert

Flerpakning: 90 (30 inhalatorer med 30) doser

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

En gang daglig.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til inhalasjon.
Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørremiddelet.

8. UTLØPSDATO

EXP
Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1174/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rolufta ellipta

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

MIDTRE EMBALLASJE FOR FLERPAKNING (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rolufta Ellipta 55 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert
umeklidinium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitt dose inneholder 55 mikrogram umeklidinium (tilsvarende 65 mikrogram umeklidiniumbromid)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: laktosemonohydrat og magnesiumstearat.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver, dosedispensert
1 inhalator med 30 doser
Komponent av en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

En gang daglig.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til inhalasjon.
Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørremiddelet.

8. UTLØPSDATO

EXP
Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1174/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

rolufta ellipta

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER
(BLISTER) ELLER STRIPS**

ETIKETT PÅ FOLIEBOKSEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rolufta Ellipta 55 mikrog. inhalasjonspulver
umeclidinium

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Skal ikke åpnes før man er klar til å inhalere.

Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.

7 doser

30 doser

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
ETIKETT PÅ INHALATOREN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Rolufta Ellipta 55 mikrogram inhalasjonspulver
umeclidinium

Til inhalasjon

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP
Holdbarhet etter åpnet folieboks: 6 uker.
Kastes innen:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

7 doser

30 doser

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Rolufta Ellipta 55 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispensert umeklidinium

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rolufta Ellipta er og hva det brukes mot
 2. Hva du må vite før du bruker Rolufta Ellipta
 3. Hvordan du bruker Rolufta Ellipta
 4. Mulige bivirkninger
 5. Hvordan du oppbevarer Rolufta Ellipta
 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
- Trinn-for-trinn bruksanvisning

1. Hva Rolufta Ellipta er og hva det brukes mot

Hva Rolufta Ellipta er

Rolufta Ellipta inneholder virkestoffet umeklidinium (som bromid), som tilhører en gruppe legemidler som kalles bronkodilatorer (legemidler som utvider luftveiene).

Hva Rolufta Ellipta brukes mot

Dette legemidlet brukes til å behandle kronisk obstruktiv lungesykdom (**kols**) hos voksne. Kols er en langvarig tilstand hvor luftveiene og luftsekkene i lungene gradvis blir blokkert eller skadet. Dette fører til pustevansker som langsomt forverres. Pustevanskene øker ved at musklene rundt luftveiene strammes, noe som gjør luftveiene trangere og hemmer luftstrømmen.

Dette legemidlet motvirker at luftveiene blir trange og gjør det lettere for luft å komme inn og ut av lungene. Når det brukes regelmessig, kan det hjelpe med å redusere pustevanskene og minske påvirkningen av kols i hverdagen din.

Rolufta Ellipta skal ikke brukes til lindring av akutte anfall av tetthet eller pipende pust. Dersom du opplever et slikt anfall, må du inhalere et legemiddel med rask virkning (slik som salbutamol). Kontakt legen din hvis du ikke har en inhalator med legemiddel med rask virkning.

2. Hva du må vite før du bruker Rolufta Ellipta

Bruk ikke Rolufta Ellipta dersom:

- du er **allergisk** overfor umeklidinium eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Dersom du tror dette gjelder deg, **ikke bruk** dette legemidlet før du har sjekket med legen din.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Rolufta Ellipta dersom:

- du har **astma** (ikke bruk Rolufta Ellipta for å behandle astma)
- du har **hjerterproblemer**
- du har en øyetilstand kalt **trangvinkelglaukom**
- du har **forstørret prostata, problemer med å late vannet** eller en **blokkering i blæren**
- du har alvorlige **leverproblemer**

Rådfør deg med legen din dersom du tror noe av dette gjelder deg.

Akutte pusteproblemer

Dersom du blir tett i brystet, får hoste, piping eller blir andpusten rett etter bruk av Rolufta Ellipta:

stopp å bruke dette legemidlet og gå til lege umiddelbart. Det kan hende du har en alvorlig tilstand som kalles paradoksal bronkospasme.

Øyeproblemer i løpet av behandling med Rolufta Ellipta

Dersom du får røde øyne og samtidig smerte/ubehag i øyet, forbigående tåkesyn, ser lysende ringer rundt lyskilder eller ser fargede flekker i løpet av behandlingen med Rolufta Ellipta:

stopp å bruke dette legemidlet og gå til lege umiddelbart, dette kan være tegn på et akutt anfall av trangvinkelglaukom.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til **barn eller ungdom under 18 år.**

Andre legemidler og Rolufta Ellipta

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Snakk med lege eller apotek dersom du er usikker på hva legemidlet ditt inneholder.

Rådfør deg spesielt med lege eller apotek dersom du tar andre langtidsvirkende legemidler som ligner på dette legemidlet og som blir brukt til å behandle pustevansker, f.eks. tiotropium. Ikke bruk Rolufta Ellipta sammen med disse legemidlene.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Ikke bruk dette legemidlet dersom du er gravid med mindre legen din har bedt deg om det.

Det er ikke kjent om innholdsstoffene i Rolufta Ellipta kan gå over i morsmelk. **Du må snakke med legen din dersom du ammer**, før du bruker Rolufta Ellipta. Ikke bruk dette legemidlet hvis du ammer, med mindre legen din forteller deg at du kan.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at dette legemidlet påvirker din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Rolufta Ellipta inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor enkelte sukkerarter, må du kontakte legen før du bruker dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Rolufta Ellipta

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én inhalasjon hver dag til samme tid på dagen. Du trenger kun å inhalere én gang om dagen fordi effekten av dette legemidlet varer i 24 timer.

Ikke bruk legemidlet mer enn legen din forteller deg.

Bruk Rolufta Ellipta regelmessig

Det er veldig viktig at du bruker Rolufta Ellipta hver dag, slik legen din har fortalt deg. Dette vil hjelpe deg til å være uten symptomer gjennom dagen og natten.

Ikke bruk dette legemidlet for å lindre akutte anfall av tetthet eller pipende pust. Dersom du får et slikt anfall, må du bruke en inhalator med rask virkning (slik som salbutamol).

Hvordan du bruker inhalatoren

Se ”Trinn-for-trinn bruksanvisning” bakerst i dette pakningsvedlegget for fullstendig informasjon.

Rolufta Ellipta er til oral inhalasjon. For å bruke Rolufta Ellipta, puster du det inn i lungene dine via munnen ved hjelp av Ellipta inhalator.

Hvis symptomene dine ikke bedres

Hvis symptomene dine på kols (tetthet, piping, hoste) ikke bedres, eller blir verre, eller hvis du må bruke din hurtigvirkende inhalator oftere:

kontakt legen din så raskt som mulig.

Dersom du tar for mye av Rolufta Ellipta

Dersom du ved et uhell bruker mer av dette legemidlet enn legen har forskrevet, **ta umiddelbart kontakt med lege eller apotek for råd da det kan være nødvendig med medisinsk overvåkning.** Vis dem hvis mulig inhalatoren, kartongen eller dette pakningsvedlegget. Det kan hende at hjertet ditt slår raskere enn normalt, at du har synsforstyrrelser eller får tørr munn.

Dersom du har glemt å ta Rolufta Ellipta

Du må ikke inhalere en dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Bare inhaler den neste dosen til vanlig tid. Dersom du får pipende pust eller blir tett i brystet, skal du bruke din hurtigvirkende inhalator (som salbutamol) og deretter rådføre deg med lege.

Dersom du avbryter behandling med Rolufta Ellipta

Bruk dette legemidlet så lenge legen din anbefaler deg det. Det vil være effektivt bare så lenge du bruker det. Ikke stopp bruken uten at legen din gir deg råd om det, selv om du føler deg bedre, siden symptomene dine kan bli verre.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Allergiske reaksjoner

Hvis du har noen av følgende symptomer etter å ha tatt Rolufta Ellipta, **slutt å bruke dette legemidlet og kontakt legen din umiddelbart:**

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter):

- kløe
- hudutslett (elveblest) eller rødhet

Sjeldne (kan forekomme hos **inntil 1 av 1000** pasienter):

- hvesing, hoste eller problemer med å puste
- plutselig følelse av slapphet eller svimmelhet (som kan føre til kollaps eller tap av bevissthet)

Andre bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos **inntil 1 av 10** pasienter)

- raskere hjerterytme
- smertefull og hyppig urinering (kan være tegn på urinveisinfeksjon)
- forkjølelse
- infeksjon i nese og svelg
- hoste
- trykkfølelse eller smerte i kinnene og pannen (kan være tegn på bihulebetennelse/sinusitt)
- hodepine
- forstoppelse
- smerter i munn og hals.

Mindre vanlige (kan forekomme hos **inntil 1 av 100** pasienter)

- uregelmessig hjerterytme
- sår hals
- munntørhet
- smaksforstyrrelser
- heshet.

Sjeldne (kan forekomme hos **inntil 1 av 1000** pasienter)

- øyesmerter.

Ukjent (frekvens kan ikke estimeres fra tilgjengelige data)

- nedsatt syn eller smerter i øynene på grunn av høyt trykk (mulig tegn på glaukom)
- tåkesyn
- økning av målt trykk i øyet
- vanskelig og smertefull urinering (kan være tegn på blokkering av blæren eller urinretensjon)
- svimmelhet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Rolufta Ellipta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, folieboksen og inhalatoren etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevar inhalatoren i den forseglede folieboksen for å beskytte mot fuktighet og ta den ut kun umiddelbart før første gangs bruk. Inhalatoren kan brukes i opp til 6 uker, regnet fra den datoen folieboksen åpnes. Skriv datoen for når inhalatoren skal kastes på inhalatorens etikett, der det er laget et eget felt for dette. Datoen bør påføres så snart inhalatoren fjernes fra folieboksen.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Dersom den oppbevares i kjøleskap, bør inhalatoren ligge i romtemperatur i minst én time før bruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rolufta Ellipta

Virkestoffet er umeklidinium (som bromid).

Hver enkelt inhalasjon frigir én dose (dosen som forlater munnstykket) på 55 mikrogram umeklidinium (tilsvarende 65 mikrogram umeklidiniumbromid).

Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat (se ”Rolufta Ellipta inneholder laktose” under pkt. 2) og magnesiumstearat.

Hvordan Rolufta Ellipta ser ut og innholdet i pakningen

Rolufta Ellipta er et inhalasjonspulver, dosedispensert.

Ellipta inhalator består av en grå plastbeholder, et lysegrønt beskyttelseslokk og en doseteller. Den er pakket i en folielaminert boks med et avrivbart lokk. Folieboksen inneholder en pose med tørremiddel for å redusere fuktighet i pakningen.

Virkestoffet er fordelt som et hvitt pulver i en blisterstrimmel inne i inhalatoren. Rolufta Ellipta er tilgjengelig i pakninger på 1 inhalator som inneholder enten 7 eller 30 doser og i flerpakninger som inneholder 90 (3 inhalatorer med 30) doser. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Magyarország

“Берлин-Хеми/А. Менарини България”
ЕООД
Тел.: +359 2 454 0950
bcsofia@berlin-chemie.com
Česká republika
GlaxoSmithKline, s.r.o.
Тел: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 5357000

Italia

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

Malta
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел: +356 80065004

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Тlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел: +40 800672524

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

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

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

Sverige

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

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: +357 80070017

United Kingdom (Northern Ireland)
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

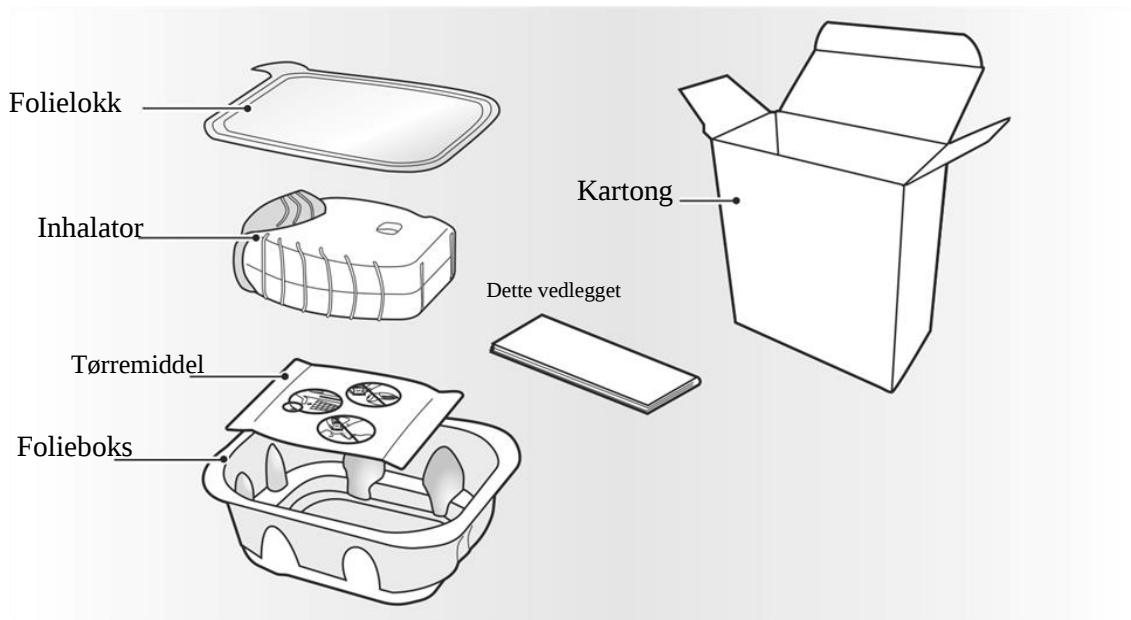
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>

Trinn-for-trinn bruksanvisning

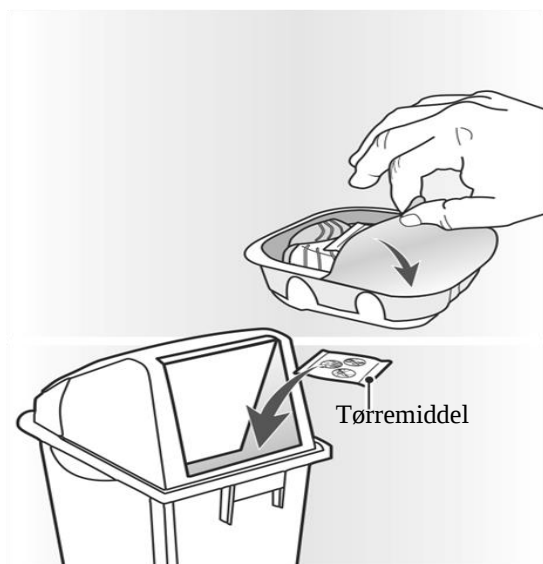
Hva er Ellipta inhalatoren?

Den første gangen du bruker Rolufta Ellipta trenger du ikke å sjekke at inhalatoren virker ordentlig. Den inneholder ferdig oppmålte doser og er klar til bruk med én gang.

Din Rolufta Ellipta inhalatorkartong inneholder



Inhalatoren er pakket i en folieboks. **Ikke åpne folieboksen før du er klar til å begynne å bruke din nye inhalator.** Dra opp lokket for å åpne folieboksen når du er klar til å bruke inhalatoren. Folieboksen inneholder en pose med **tørremiddel** for å redusere fuktighet. Kast posen med tørremiddel - **ikke** åpne, spis eller inhaler den.



Når du tar inhalatoren ut av folieboksen vil den være i 'lukket' posisjon. **Ikke åpne inhalatoren før du er klar til å inhalere en dose legemiddel.** Skriv datoen for "kastes innen" i eget felt på inhalatorens etikett når du har åpnet folieboksen. Datoen for "kastes innen" er 6 uker fra den datoen du åpner folieboksen. Etter denne datoen bør ikke inhalatoren brukes lenger. Folieboksen kan kastes etter åpning.

Hvis oppbevart i kjøleskap, la inhalatoren være i romtemperatur i minst en time før bruk.

Ellipta inhalatorens trinn-for-trinn bruksanvisning nedenfor gjelder både for 30-dosers inhalator (30 dagers forbruk) og 7-dosers inhalator (7 dagers forbruk).

1) Les dette før du starter

Hvis du åpner og lukker beskyttelseslokket uten å inhalere legemidlet, vil du miste dosen.

Den tapte dosen vil holdes inne i inhalatoren, men den vil ikke lenger være tilgjengelig. Det er ikke mulig at du ved et uhell tar en ekstra dose eller en dobbel dose i én inhalasjon.

Doseteller

Denne viser hvor mange legemiddeldoser som er igjen i inhalatoren.

Før inhalatoren er tatt i bruk, viser den nøyaktig 30 doser.

Den teller ned med **1** hver gang du åpner beskyttelseslokket.

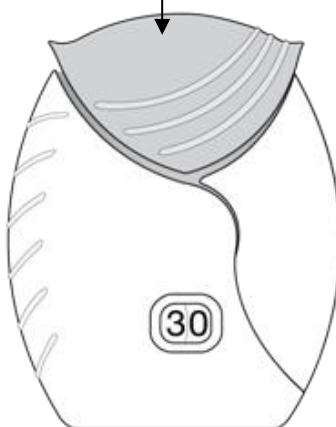
Når det er færre enn 10 doser igjen, blir halve dosetelleren rød.

Etter at du har brukt den siste dosen, er **halve dosetelleren rød og tallet 0 vises på displayet**. Inhalatoren din er nå tom.

Dersom du åpner beskyttelseslokket etter dette, vil dosetelleren endres fra å være halvt rød til å bli fullstendig rød.

Beskyttelseslokk

Hver gang du åpner denne klargjør du en dose av legemidlet

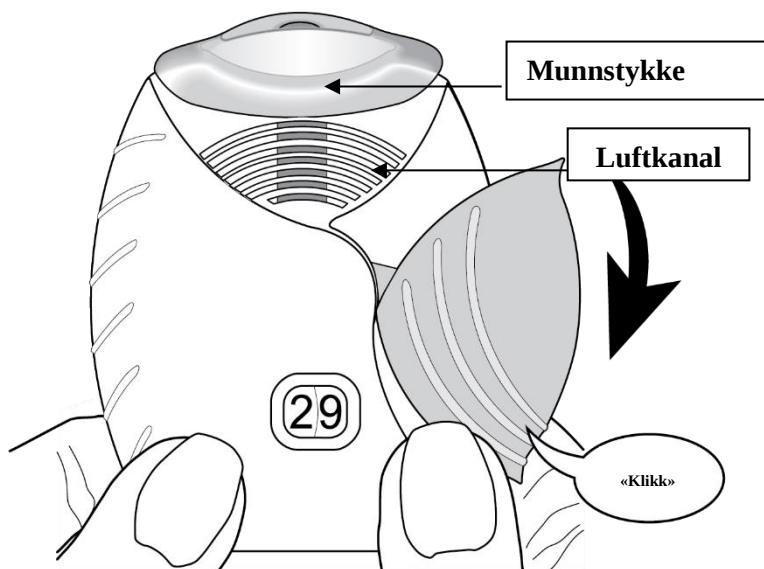


2) Klargjøre en dose

Vent med å åpne beskyttelseslokket til du er klar til å inhalere en dose.

Ikke rist inhalatoren.

- Skyv beskyttelsesløkket ned til du hører et ”klikk”.



Legemidlet er nå klargjort for inhalasjon.

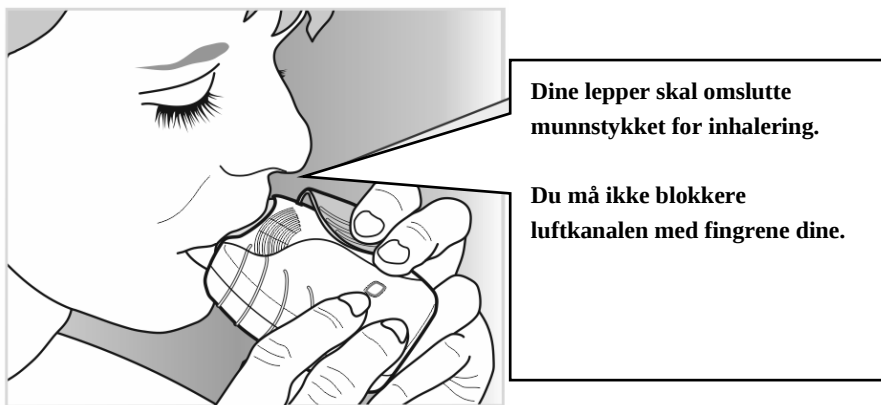
Doseindikatoren teller ned med **1** for å vise dette.

- **Dersom dosetelleren ikke teller ned når du hører et “klikk”, vil ikke inhalatoren avgi legemiddel.**

Ta den med til et apotek for å rådføre deg.

3) Hvordan inhalere legemidlet

- **Mens du holder inhalatoren bort fra munnen, skal du puste ut så lenge det er behagelig. Ikke pust ut gjennom inhalatoren.**
- **Munnstykket skal plasseres mellom leppene, og leppene skal slutte tett rundt munnstykket. Ikke dekk over luftkanalen med fingrene.**

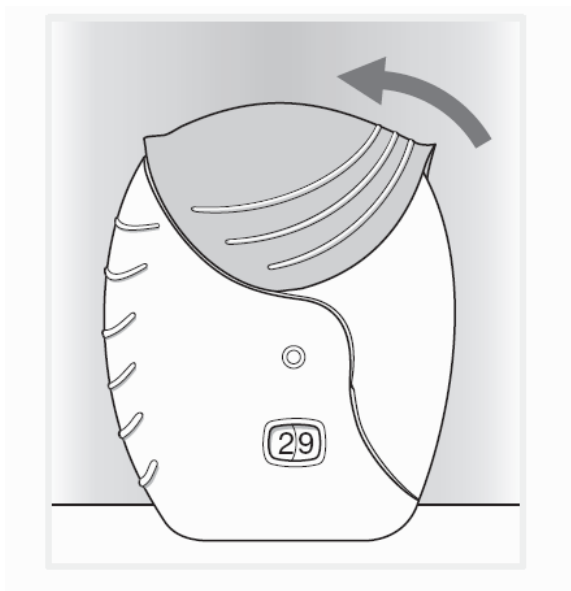


- Inhaler med et langt, jevnt og dypt åndedrag. Hold pusten så lenge som mulig (minst 3-4 sekunder).
- Fjern inhalatoren fra munnen.
- Pust ut sakte og forsiktig.

Det kan være at du ikke vil smake eller merke medisinen, selv når du bruker inhalatoren riktig.

Bruk en **tørr klut før** du lukker beskyttelseslokket dersom du ønsker å rengjøre munnstykket.

4) Lukk inhalatoren



Skyv beskyttelseslokket opp så langt det går for å beskytte munnstykket.

Vedlegg IV

Vitenskapelige konklusjoner og begrunnelse for endring av vilkårene i markedsføringstillatelsen(e)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den ikke-intervensjonelle pålagte endelige studierapporten PASS for legemidlene nevnt ovenfor, er CHMPs vitenskapelige konklusjoner som følger:

Rolufta Ellipta, Incruse Ellipta, Anoro Ellipta og Laventair Ellipta (umeklidiniumbromid, umeklidiniumbromid/vilanterol) fjernes fra tilleggsovervåkingslisten ettersom betingelsen for markedsføringstillatelsen er oppfylt. Dette gjelder gjennomføring av en sikkerhetsobservasjonskohortstudie etter godkjenning for å kvantifisere forekomsten og komparativ sikkerhet av utvalgte kardiovaskulære og cerebrovaskulære hendelser (MI, hjerneslag, hjertesvikt eller plutselig hjertedød) hos KOLS-pasienter som bruker inhalert UMEC/VI-kombinasjon eller inhalert UMEC versus tiotropium (studie 201038) som ble pålagt som en betingelse for markedsføringstillatelsen (kategori 1 PASS), på grunn av bekymringer om kardiovaskulær og cerebrovaskulær sikkerhet. I henhold til protokollen ble HR (95 % KI) beregnet for hver behandlingssammenligning; non-inferiority-kriteriet var øvre grense for 95 % konfidensintervall (KI) rundt hasardratio som ikke oversteg 2,0 og nedre grense for 95 % KI som ikke oversteg 1,0. Andre sekundære sikkerhetsendepunkter ble studert. Effektivitetsutfall ble også evaluert, for eksempel persistens med studiemedisiner, hyppighet av eksaserbasjoner.

Justert HR (95 % KI) for det sammensatte utfallet var 1,254 (0,830, 1,896) for UMEC vs. TIO-kohorter, og 1,352 (0,952, 1,922) for UMEC/VI vs. TIO. Den justerte HR for UMEC/VI vs TIO er ikke statistisk signifikant, men nær de etablerte grensene. Økt risiko for MI ble observert i UMEC/VI-kohorten med hensyn til tiotropium: justert HR på 2,195 (1,053, 4,575). Risikoen for MI var lavere mellom UMEC og TIO (justert HR (95 % KI) på 1,754 (0,748, 4,115)). Det er anerkjent at studien var drevet for å teste for forskjeller mellom kohorter kun for det primære sammensatte endepunktet og ikke for å teste for non-inferioritet i de sekundære endepunktene; en slik forskjell i MI-risikoen må imidlertid bemerkes.

KOLS, pneumoni og nedre luftveisinfeksjon var de hyppigst rapporterte hendelsene hos pasienter som hadde fått UMEC/VI i mer enn ett år. Flertallet av de alvorlige hendelsene ble tilskrevet eksaserbasjon som kompliserte avansert stadium av KOLS i de fleste tilfellene; noe som ekskluderer en potensiell sammenheng med behandlingen UMEC/VI.

Sammenfattende vurderte PRAC at nytte-risikoforholdet for de aktuelle legemidlene forble uendret.

Denne PASS-studien var en betingelse for markedsføringstillatelser for legemidler som inneholder virkestoffet umeklidiniumbromid, umeklidiniumbromid/vilanterol. Denne betingelsen anses nå som oppfylt, og det anbefales derfor å oppdatere vilkårene eller restriksjonene i vedlegg II med hensyn til sikker og effektiv bruk av legemidlet for å fjerne denne tilstanden, samt slette ytterligere overvåkingserklæringer i vedlegg I og IIIB.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig i PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene i markedsføringstillatelsen(e)

På grunnlag av de vitenskapelige konklusjonene for umeklidiniumbromid, umeklidiniumbromid/vilanterol mener CHMP at nytte/risikoforholdet for legemidlene som inneholder umeklidiniumbromid, umeklidiniumbromid/vilanterol, er uendret med forbehold om de foreslåtte endringene i produktinformasjonen

CHMP anbefaler at vilkårene i markedsføringstillatelsen(e) endres.