

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rolufta Ellipta 55 microgrammi polvere per inalazione, pre-dosata.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti:

Ogni dose rilasciata contiene circa 12,5 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è una inalazione di umeclidinio bromuro una volta al giorno.

Al fine di mantenere la broncodilatazione, deve essere somministrato ogni giorno alla stessa ora.

La dose massima è una inalazione di umeclidinio bromuro una volta al giorno.

Popolazioni speciali

Anziani

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Solo per uso inalatorio.

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

L'inalatore è confezionato in un vassoio contenente una bustina di essiccante, per ridurre l'umidità. La bustina di essiccante deve essere gettata via e non deve essere aperta, mangiata o inalata.

Il paziente deve essere avvertito di non aprire il vassoio fino a quando sia pronto per inalare la dose.

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

Non è possibile assumere accidentalmente una quantità di medicinale in eccesso o una dose doppia con una sola inalazione.

Istruzioni per l'uso

a) Preparare una dose

Aprire il coperchio quando si è pronti ad inalare una dose. Non agitare l'inalatore. Far scorrere il coperchio verso il basso finché non si sente un 'click'. Il medicinale è ora pronto per essere inalato. Il contatore delle dosi scala di 1 le dosi per conferma. Se il contatore delle dosi non scala di 1 quando si sente il 'click', l'inalatore non rilascerà la dose e dovrà essere riportato al farmacista per un consiglio.

b) Come inalare il medicinale

L'inalatore deve essere tenuto lontano dalla bocca senza espirare nell'inalatore.

Il boccaglio deve essere posto tra le labbra e le labbra devono essere chiuse fermamente intorno ad esso. Durante l'uso le prese d'aria non devono essere ostruite con le dita.

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

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

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

c) Chiudere l'inalatore

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Asma

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

Broncospasmo paradossso

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

Peggioramento della malattia

Umeclidinio bromuro è indicato per il trattamento di mantenimento della BPCO. Non deve essere usato per il sollievo dai sintomi acuti, e cioè come terapia di salvataggio per il trattamento di episodi acuti di broncospasmo. I sintomi acuti devono essere trattati con un broncodilatatore a breve durata d'azione per via inalatoria.

L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per alleviare i sintomi indica un peggioramento del controllo. Nel caso di un peggioramento della BPCO durante il trattamento con umeclidinio bromuro, si deve rivalutare il paziente ed il regime di trattamento della BPCO.

Effetti cardiovascolari

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

Attività antimuscarinica

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

Contenuto in lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Altri antimuscarinici

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

Interazioni metaboliche e interazioni trasportatore-mediate

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

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

Altri medicinali per la BPCO

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati riguardanti l'uso di umeclidinio bromuro nelle donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Umeclidinio bromuro deve essere usato durante la gravidanza solo se il beneficio atteso per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se umeclidinio bromuro sia escreto nel latte umano. Un rischio per neonati/lattanti allattati con latte materno non può essere escluso. Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la

terapia con il medicinale tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento con latte materno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

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

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

La frequenza delle reazioni avverse è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$) e non nota (che non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi ed organi	Reazione(i) avversa(e)	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Nasofaringite Infezione delle vie aeree superiori Infezione del tratto urinario Sinusite Faringite	Comune Comune Comune Comune Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità che comprendono: Eruzione cutanea, orticaria e prurito Anafilassi	Non comune Rara
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa Disgeusia Capogiro	Comune Non comune Non nota
Patologie dell'occhio	Dolore agli occhi Glaucoma Visione offuscata Aumento della pressione intraoculare	Rara Non nota Non nota Non nota
Patologie cardiache	Tachicardia	Comune

Classificazione per sistemi ed organi	Reazione(i) avversa(e)	Frequenza
	Fibrillazione atriale Ritmo idioventricolare Tachicardia sopraventricolare Extrasistole sopraventricolari	Non comune Non comune Non comune Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Comune
Patologie gastrointestinali	Stipsi Bocca secca	Comune Non comune
Patologie renali e urinarie	Ritenzione urinaria Disuria	Non nota Non nota

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo di azione

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

Effetti farmacodinamici

In uno studio di Fase III, a 6 mesi (DB2113373) umeclidinio bromuro ha prodotto un miglioramento clinicamente significativo rispetto al placebo della funzione polmonare (misurata come volume espiratorio forzato in 1 secondo [FEV₁]) nelle 24 ore dopo monosomministrazione giornaliera, che era evidente 30 minuti dopo la somministrazione della prima dose (miglioramento rispetto a placebo di 102 ml p<0.001*). Il miglioramento nel picco medio del FEV₁ entro le prime 6 ore dopo la somministrazione rispetto al placebo è stato pari a 130 ml (p <0,001*) alla Settimana 24. Nel tempo non c'è stata evidenza di tachifilassi come effetto del trattamento con umeclidinio bromuro.

Elettrofisiologia cardiaca

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Principali studi di efficacia:

Effetti sulla funzione polmonare

Sia nello studio di efficacia a 12 che in quello di efficacia a 24 settimane, umeclidinio bromuro ha dimostrato miglioramenti statisticamente e clinicamente rilevanti della funzionalità polmonare (come definiti dal cambiamento rispetto al basale del FEV₁ pre-broncodilatatore e pre-dose alla settimana 12 e alla settimana 24 rispettivamente, endpoint primario di efficacia in ciascuno studio) rispetto al placebo (vedere *Tabella 1*). L'effetto broncodilatatorio con umeclidinio bromuro confrontato con placebo era evidente dopo il primo giorno di trattamento in entrambi gli studi e si manteneva oltre i periodi di trattamento di 12 e 24 settimane. Non c'è stata attenuazione dell'effetto broncodilatatore nel tempo.

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

Tabella 1. FEV₁ (pre-broncodilatatore e pre-dose) (ml) alla settimana 12 ed alla settimana 24 (endpoint primario)

Trattamento con umeclidinio bromuro 55mcg	Studio a 12 settimane Differenza del trattamento¹ 95% Intervallo di confidenza Valore di p	Studio a 24 settimane Differenza del trattamento¹ 95% Intervallo di confidenza Valore di p
Versus Placebo	127 (52, 202) <0,001	115 (76, 155) <0,001

mcg = microgrammi

¹ media dei minimi quadrati (95% intervallo di confidenza)

Umeclidinio bromuro ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo maggiore rispetto al basale del FEV₁ medio ponderato nell'arco delle 0-6 ore dopo la somministrazione alla Settimana 12 rispetto al placebo (166 ml, p <0,001) nello studio di efficacia a 12 settimane. Umeclidinio bromuro ha dimostrato un miglioramento maggiore rispetto al basale del FEV₁ medio ponderato nell'arco delle 0-6 ore dopo la somministrazione alla Settimana 24 rispetto al placebo (150 ml, p <0,001*) nello studio di efficacia a 24 Settimane.

Outcome sulla sintomatologia

Dispnea

Nello studio a 12 settimane, non è stato dimostrato per umeclidinio bromuro un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio dell'indice di dispnea di transizione (TDI) focale alla settimana 12 (1,0 unità, p=0,05). Per umeclidinio bromuro è stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo nel punteggio TDI focale nello studio a 24 settimane (1,0 unità, p<0,001).

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

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

Qualità della vita correlata alla salute

Umeclidinio bromuro ha mostrato anche un miglioramento statisticamente significativo nella qualità della vita correlata alla salute, misurata con il St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ), come indicato dalla riduzione del punteggio totale del SGRQ alla Settimana 12 rispetto al placebo (-7,90 unità, $p < 0,001$) nello studio a 12 settimane.

Un miglioramento significativo rispetto al placebo nella variazione dal basale nel punteggio totale SGRQ alla Settimana 24 è stato dimostrato per umeclidinio bromuro (-4,69 unità, $p < 0,001^*$) nello studio a 24 settimane.

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

Riacutizzazioni della BPCO

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

L'uso di medicinali di salvataggio

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

Studi di efficacia di supporto

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di 52 settimane (CTT116855, IMPACT) su 10.355 pazienti adulti con BPCO sintomatica ed una storia di 1 o più riacutizzazioni moderate o gravi nei 12 mesi precedenti, il trattamento con fluticasone furoato/umeclidinio/vilanterolo (FF/UMEC/VI 92/55/22 microgrammi) in un unico inalatore, una volta al giorno, è stato confrontato con fluticasone

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

furoato/vilanterolo (FF/VI 92/22 microgrammi) una volta al giorno in un singolo inalatore. L'endpoint primario era il tasso annuale di riacutizzazioni moderate e gravi durante il trattamento nei soggetti trattati con FF/UMEC/VI rispetto a FF/VI. Il tasso medio annuo di riacutizzazioni è stato pari a 0,91 e 1,07 per FF/UMEC/VI e FF/VI, rispettivamente (Tasso: 0,85; 95% IC: 0,80, 0,90; $p < 0,001$).

Alla Settimana 52, è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo della variazione media dei minimi quadrati (*least squares*, LS) rispetto al basale nel FEV₁ pre-broncodilatatore e pre-dose per FF/UMEC/VI rispetto a FF/VI (variazione media: +94 mL vs. -3 mL; differenza di trattamento: 97 mL; 95% IC: 85, 109; $p < 0,001$).

Nei due studi a 12 settimane controllati con placebo (200109 e 200110), l'aggiunta di umeclidinio bromuro a fluticasone furoato/vilanterolo (FF/VI) (92/22 microgrammi) una volta al giorno in pazienti adulti con diagnosi clinica di BPCO, ha indotto miglioramenti statisticamente significativi e clinicamente rilevanti nell'endpoint primario di FEV₁ pre-broncodilatatore e pre-dose al giorno 85 rispetto a placebo più FF/VI (124 mL (95% IC: 93, 154; $p < 0,001$ e 122 mL 95% IC 91, 152; $p < 0,001$).

Oltre al miglioramento della funzione polmonare, umeclidinio bromuro ha ridotto il ricorso all'utilizzo di salbutamolo nelle Settimane 1-12 (-0,4 puff al giorno (95% IC -0,7, -0,2, $p < 0,001$) e -0,3 puff al giorno (95% CI -0,5, -0,1, $p = 0,003$) rispetto al placebo più FF/VI. Il miglioramento del SGRQ alla settimana 12 non è risultato statisticamente significativo (200109) o clinicamente rilevante (200109 e 200110). La breve durata di questi due studi e il numero limitato di eventi di riacutizzazione al momento non consentono di valutare l'effetto di umeclidinio bromuro in termini di riduzione del tasso annuo di riacutizzazione.

In questi studi, l'aggiunta di umeclidinio bromuro a FF/VI non ha determinato nuove reazioni avverse.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La C_{max} si raggiunge tra i 5 e i 15 minuti dopo somministrazione per via inalatoria di umeclidinio bromuro in volontari sani.

La biodisponibilità assoluta di umeclidinio bromuro inalato era in media del 13% della dose, con un trascurabile apporto dall'assorbimento orale. A seguito di una dose ripetuta di umeclidinio bromuro per via inalatoria, lo steady state è stato raggiunto entro 7-10 giorni con un accumulo da 1,5 a 1,8 volte.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

La clearance plasmatica dopo somministrazione endovenosa è stata pari a 151 litri/ora. Dopo somministrazione endovenosa, circa il 58% della dose marcata somministrata (o il 73% della radioattività riscontrata) era escreta nelle feci 192 ore dopo la somministrazione. L'eliminazione urinaria rappresenta il

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

Caratteristiche in gruppi specifici di soggetti o pazienti

Anziani

Un'analisi farmacocinetica della popolazione ha evidenziato che la farmacocinetica di umeclidinio bromuro è risultata simile tra i pazienti con BPCO di età pari o superiore a 65 anni e quelli di età inferiore a 65 anni.

Compromissione renale

Soggetti con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 mL/min), non hanno mostrato alcuna evidenza di un aumento dell'esposizione sistemica a umeclidinio bromuro (C_{max} e AUC) e non si è osservata alcuna alterazione del legame con le proteine in soggetti con compromissione renale severa rispetto ai volontari sani.

Compromissione epatica

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

Altre popolazioni speciali

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici rivelano che non ci sono rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Negli studi preclinici con umeclidinio bromuro, i risultati sono stati quelli tipicamente associati con la farmacologia primaria degli antagonisti dei recettori muscarinici e/o con l'irritazione locale.

Tossicità della riproduzione

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato,
Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

L'inalatore contiene un blister con foglio di alluminio laminato da 7 o 30 dosi.

Confezioni di inalatore da 7 e 30 dosi.

Confezione multipla che contiene 90 (3 inalatori x 30) dosi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

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

EU/1/17/1174/001

EU/1/17/1174/002

EU/1/17/1174/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 Marzo 2017

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

• Obbligo di condurre misure post-autorizzative

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Presentazione della relazione finale sullo studio Osservazionale Post-Autorizzativo sulla Sicurezza (PAS) Studio di Coorte per Quantificare l'Incidenza e la Sicurezza Comparativa di Eventi Cardiovascolari e Cerebrovascolari Selezionati nei Pazienti con BPCO con Rolufta Ellipta rispetto a tiotropio (studio 201038), secondo un protocollo approvato dal PRAC.	Entro 3Q 2024