1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rolufta Ellipta 55 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede abgegebene Dosis enthält etwa 12,5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation (Pulver zur Inhalation)

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist eine Inhalation einmal täglich.

Die Anwendung sollte jeden Tag zur gleichen Tageszeit erfolgen, um die Bronchodilatation aufrechtzuerhalten. Die Höchstdosis beträgt eine Inhalation einmal täglich. Falls eine Dosis ausgelassen wurde, ist die nächste Dosis am nächsten Tag zur üblichen Zeit zu inhalieren.

Besondere Patientengruppen

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

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

Einschränkung der Leberfunktion
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Umeclidinium wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht und ist hier daher mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 5.2).

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

Art der Anwendung

Ausschließlich zur Inhalation.

Die folgende Anleitung für den Inhalator mit 30 Dosen (Bedarf für 30 Tage) gilt auch für den Inhalator mit 7 Dosen (Bedarf für 7 Tage).

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

Der Patient sollte angewiesen werden, die Schale erst zu öffnen, wenn er bereit ist, eine Dosis zu inhalieren.

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

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

Hinweise für die Anwendung

a) Vorbereitung einer Dosis

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

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

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

b) Wie das Arzneimittel zu inhalieren ist

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

Das Mundstück ist zwischen die Lippen zu setzen und die Lippen sollen es dann fest umschließen. Während der Anwendung dürfen die Lüftungsschlitze nicht mit den Fingern blockiert werden.

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

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

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

c) Schließen des Inhalators

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Asthma

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

Paradoxer Bronchospasmus

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

Verschlechterung der Erkrankung

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

Kardiovaskuläre Wirkungen

Kardiovaskuläre Wirkungen wie Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern und Tachykardie) können bei Anwendung von Muscarinrezeptor-Antagonisten, einschließlich Umeclidinium, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit klinisch bedeutsamer unkontrollierter kardiovaskulärer Erkrankung wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Deshalb sollte Umeclidinium bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere Herzrhythmusstörungen, mit Vorsicht angewendet werden.

Antimuscarinerge Aktivität

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

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere Antimuscarinergika

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

Metabolische und Transporter-vermittelte Wechselwirkungen

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

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

Andere Arzneimittel zur Behandlung von COPD

Auch wenn keine formalen Studien zu Wechselwirkungen *in vivo* durchgeführt wurden, wurde inhalatives Umeclidinium gleichzeitig mit anderen COPD-Arzneimitteln angewendet, darunter kurz- und langwirksame sympathomimetische Bronchodilatatoren und inhalative Kortikosteroide, ohne dass klinisch relevante Wechselwirkungen erkennbar waren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Nasopharyngitis (6 %) und Infektion der oberen Atemwege (5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeitsangaben, die den in der Tabelle unten aufgeführten Nebenwirkungen zugeordnet wurden, ergeben sich aus den Rohinzidenzraten, die in Wirksamkeitsstudien, der Langzeitsicherheitsstudie (die Patienten einschloss, die Umeclidinium erhielten), Studien nach Markteinführung und der Spontanberichterstattung beobachtet wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Häufig
	Infektion der oberen Atemwege	Häufig
	Infektion der Harnwege	Häufig
	Sinusitis	Häufig
	Pharyngitis	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich:	
	Hautausschlag, Urtikaria und Juckreiz	Gelegentlich
	Anaphylaxie	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Geschmacksstörung	Gelegentlich
	Schwindel	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Augenschmerzen	Selten
	Glaukom	Nicht bekannt
	Verschwommenes Sehen	Nicht bekannt
	Erhöhter Augeninnendruck	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Tachykardie	Häufig
	Vorhofflimmern	Gelegentlich
	Idioventrikulärer Rhythmus	Gelegentlich
	Supraventrikuläre Tachykardie	Gelegentlich
	Supraventrikuläre Extrasystolen	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Häufig
	Schmerzen im Oropharynx	Häufig
	Dysphonie	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation	Häufig
	Trockener Mund	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnverhalt	Nicht bekannt
	Dysurie	Nicht bekannt

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer 6-monatigen Phase-III-Studie (DB2113373) führte Umeclidinium nach einmal täglicher Anwendung im Vergleich zu Placebo zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen als exspiratorische Einsekundenkapazität [FEV_1]) über 24 Stunden. Dies zeigte sich 30 Minuten nach erstmaliger Anwendung (Verbesserung gegenüber Placebo um 102 ml, $p < 0,001$[(1)]). Die mittleren maximalen Verbesserungen des FEV_1 innerhalb der ersten 6 Stunden nach Anwendung betrugen in Woche 24 im Vergleich zu Placebo 130 ml ($p < 0,001$[(2)]). Es fand sich kein Hinweis auf eine Tachyphylaxie der Wirkung von Umeclidinium im Laufe der Zeit.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit von einmal täglich angewendetem Umeclidinium wurde in zwei pivotalen klinischen Phase-III-Studien an 904 erwachsenen Patienten mit der klinischen Diagnose COPD, die Umeclidinium oder Placebo erhielten, untersucht; einer 12-wöchigen Studie (AC4115408) und einer 24-wöchigen Studie (DB2113373).

Pivotale Studien zur Wirksamkeit

Wirkungen auf die Lungenfunktion
Umeclidinium zeigte sowohl in der 12-wöchigen als auch in der 24-wöchigen pivotalen Studie im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen der Lungenfunktion (definiert als Änderung des FEV_1-Talwerts gegenüber dem Ausgangswert in Woche 12 bzw. Woche 24, welches jeweils der primäre Endpunkt der Studie war) (siehe Tabelle 1). Die bronchodilatatorische Wirkung von Umeclidinium im Vergleich zu Placebo trat in beiden Studien nach dem ersten Tag der Behandlung auf und blieb über den 12-wöchigen und 24-wöchigen Behandlungszeitraum bestehen.

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

Tabelle 1: FEV_1-Talwert (ml) in Woche 12 und Woche 24 (primärer Endpunkt)

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

µg = Mikrogramm
[1] Mittelwert der kleinsten Quadrate (95-%-Konfidenzintervall)

Umeclidinium zeigte eine statistisch signifikante größere Verbesserung des gewichteten mittleren FEV_1 von 0 - 6 Stunden nach Medikation gegenüber dem Ausgangswert in Woche 12 im Vergleich zu Placebo (166 ml, $p < 0,001$) in der 12-wöchigen pivotalen Studie. Umeclidinium zeigte eine größere Verbesserung des gewichteten mittleren FEV_1 von 0 - 6 Stunden nach Medikation gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24 im Vergleich zu Placebo (150 ml, $p < 0,001$[(3)]) in der 24-wöchigen pivotalen Studie.

Symptombezogene Ergebnisse

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Mit Umeclidinium zeigte sich auch eine statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit-

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

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

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

COPD-Exazerbationen
In der 24-wöchigen Placebo-kontrollierten Studie an Patienten mit symptomatischer COPD, reduzierte Umeclidinium im Vergleich zu Placebo das Risiko für eine moderate/schwere COPD-Exazerbation um 40 % (Analyse der Zeit bis zur ersten Exazerbation; Hazard Ratio 0,6; 95-%-KI: 0,4; 1,0; p = 0,035[5]). Die Wahrscheinlichkeit eine Exazerbation zu haben war in Woche 24 bei Patienten, die Umeclidinium erhielten, 8,9 % im Vergleich zu 13,7 % mit Placebo. Das Design dieser Studien war nicht spezifisch darauf ausgelegt, die Wirkung der Behandlungen auf COPD-Exazerbationen zu untersuchen und Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn eine Exazerbation auftrat.

Gebrauch von Notfallmedikation
In der 12-wöchigen Studie reduzierte Umeclidinium statistisch signifikant den Gebrauch von Notfallmedikation mit Salbutamol im Vergleich zu Placebo (im Durchschnitt eine Reduktion um 0,7 Sprühstöße pro Tag über die Wochen 1 bis 12; p = 0,025), und zeigte einen höheren Prozentsatz der Tage ohne Gebrauch von Notfallmedikation (im Durchschnitt 46,3 %) als mit Placebo (im Durchschnitt 35,2 %; für diesen Endpunkt wurde keine formale statistische Analyse durchgeführt). Im Rahmen der 24-wöchigen Studienbehandlung mit Umeclidinium war die mittlere Änderung (Standardabweichung) der Anzahl der Sprühstöße der Notfallmedikation mit Salbutamol im Vergleich zum Ausgangswert über die Behandlungsphase von 24 Wochen -1,4 (0,20) für Placebo und -1,7 (0,16) für Umeclidinium (Differenz = -0,3; 95-%-KI: -0,8; 0,2; p = 0,276). Für Patienten, die Umeclidinium erhielten, ergab sich ein höherer Prozentsatz an Tagen ohne Gebrauch von Notfallmedikation (im Durchschnitt 31,1 %) als mit Placebo (im Durchschnitt 21,7 %). Für diesen Endpunkt wurde keine formale statistische Analyse durchgeführt.

Ergänzende Studien zur Wirksamkeit
In einer randomisierten, doppelblinden, 52-wöchigen Studie (CTT116855, IMPACT) mit 10.355 erwachsenen Patienten mit symptomatischer COPD und einer Vorgeschichte von 1 oder mehreren moderaten oder schweren Exazerbationen in den vorausgegangenen 12 Monaten, wurde die einmal tägliche Behandlung mit Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI 92/55/22 Mikrogramm) in einem Inhalator mit einmal täglich Fluticasonfuroat/Vilanterol (FF/VI 92/22 Mikrogramm) in einem Inhalator verglichen. Der primäre Endpunkt war die jährliche Rate von moderaten und schweren Exazerbationen bei Probanden, die mit FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI behandelt wurden. Die durchschnittliche jährliche Rate der Exazerbationen war 0,91 und 1,07 für FF/UMEC/VI bzw. FF/VI (Rate Ratio: 0,85; 95-%-KI: 0,80; 0,90; p < 0,001).

In Woche 52 wurde für FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI eine statistisch signifikante Verbesserung in den LS (kleinste Quadrate) der mittleren Änderung gegenüber dem Ausgangswert im FEV_1-Talwert festgestellt (mittlere Änderung: +94 ml vs. -3 ml; Behandlungsunterschied: 97 ml; 95-%-KI: 85, 109; p < 0,001).

In zwei 12-wöchigen Placebo-kontrollierten Studien (200109 und 200110) führte die zusätzliche Gabe von Umeclidinium zu Fluticasonfuroat/Vilanterol (FF/VI) (92/22 Mikrogramm) einmal täglich bei erwachsenen Patienten mit der klinischen Diagnose COPD zu statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserungen des FEV_1-Talwertes am Tag 85 (primärer Endpunkt) im Vergleich zur Gabe von Placebo zu FF/VI (124 ml 95-%-KI: 93; 154; p < 0,001 und 122 ml 95-%-KI: 91; 152; p < 0,001).

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

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

<u>Kinder und Jugendliche</u>

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

In-vitro-Studien zeigten, dass Umeclidinium hauptsächlich über Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) metabolisiert wird und ein Substrat des P-Glycoprotein-(P-gp)-Transporters ist. Die primären Stoffwechselwege für Umeclidinium sind oxidativ (Hydroxylierung, O-Dealkylierung), gefolgt von Konjugation (Glucuronidierung usw.). Dabei entsteht eine Reihe von Metaboliten mit entweder reduzierter pharmakologischer Aktivität oder mit soweit unbekannter pharmakologischer Aktivität. Die systemische Exposition gegenüber den Metaboliten ist gering.

Elimination

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

Besondere Patientengruppen

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Reproduktionstoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Öffnen der Schale: 6 Wochen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

Der Inhalator enthält einen Blister aus Aluminiumfolienlaminat mit 7 oder 30 Dosen (Bedarf für 7 oder 30 Tage).

Packungen mit 1 Inhalator mit 7 oder 30 Dosen.
Mehrfachpackungen mit 90 (3 Inhalatoren mit je 30) Dosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. März 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Januar 2022

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packung mit einem Inhalator mit 30 Dosen [N 2]

Packung mit 3 Inhalatoren mit jeweils 30 Dosen

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter:

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Telefon: (030) 67 07 - 0 (Zentrale)
Telefax: (030) 67 07 - 2120

M160609
A1A_YA429