

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ANORO ELLIPTA 55 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка единична инхалация доставя една освободена доза (доза, която се освобождава от мундщука) 65 микрограма умеклидиниев бромид (umeclidinium bromide), еквивалентен на 55 микрограма умеклидиниум и 22 микрограма вилантерол (vilanterol) (като трифенатат). Това съответства на предварително дозирана доза от 74,2 микрограма умеклидиниев бромид, еквивалентен на 62,5 микрограма умеклидиниум и 25 микрограма вилантерол (като трифенатат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка освободена доза съдържа приблизително 24 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация, предварително дозиран (прах за инхалация)

Бял прах в светлосив инхалатор (ELLIPTA) с червен капак на мундщука и брояч на дозите.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ANORO ELLIPTA е показан за поддържащо бронходилататорно лечение за облекчаване на симптомите при възрастни пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната и максимална доза е една инхалация веднъж дневно.

ANORO ELLIPTA трябва да се прилага по едно и също време на деня всеки ден, за да се поддържа бронходилатацията. Ако е пропуснато приложение на доза, следващата доза трябва да се инхалира в обичайното време на следващия ден.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст на и над 65 години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. Приложението на ANORO ELLIPTA не е проучвано при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане и трябва да се използва с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на ANORO ELLIPTA в педиатричната популация (възраст под 18 години) за показанието ХОББ.

Начин на приложение

Само за инхалаторно приложение.

Инструкциите по-долу за 30-дозовия инхалатор (количество за 30 дни), се отнасят и за 7-дозовия инхалатор (количество за 7 дни).

Инхалаторът ELLIPTA съдържа предварително дозирани дози и е готов за употреба.

Инхалаторът е опакован в гнездо, съдържащо саше със сушител за намаляване на влагата. Сашето със сушител трябва да се изхвърли и не трябва да се отваря, яде или инхалира. Пациентът трябва да бъде посъветван да не отваря гнездото, докато не е готов да инхалира доза от лекарството.

При първото изваждане от запечатаното гнездо инхалаторът ще бъде в позиция „затворен”. Датата за изхвърляне трябва да се напише на предвиденото за това място върху етикета на инхалатора („Използвайте до:“). Датата за изхвърляне е 6 седмици след датата на отваряне на гнездото. Инхалаторът не трябва повече да се използва след тази дата. Гнездото може да се изхвърли след първото отваряне.

Ако капакът на инхалатора се отвори и затвори без да се инхалира лекарственият продукт, дозата ще бъде загубена. Загубената доза ще бъде задържана в инхалатора, но вече няма да може да бъде инхалирана.

Не е възможно по случайност с една инхалация да се приеме надвишаващо дозата количество от лекарствения продукт или двойна доза.

Инструкции за употреба:

а) Подготовка на доза

Отворете капака, когато сте готови да инхалирате доза. Инхалаторът не трябва да се разклаща.

Плъзнете капака надолу, докато се чуе щракване. Сега лекарственият продукт е готов за инхалиране.

За потвърждение броячът на дозите отброява с 1 по-малко. Ако броячът на дозите не отброи надолу, когато се чуе щракването, инхалаторът няма да освободи доза и трябва да се занесе обратно в аптеката за съвет.

б) Как да се инхалира лекарственият продукт

Инхалаторът трябва да се държи далече от устата и трябва да се издиша колкото е възможно. Не трябва да се издишва в инхалатора.

Мундшукът трябва да се постави между устните, след което устните трябва да се затворят плътно около него. По време на употреба отворите за въздух не трябва да се покриват с пръсти.

- Инхалира се с едно продължително, равномерно и дълбоко вдишване. Дъхът трябва да се задържи без да се издишва, колкото е възможно (най-малко 3 – 4 секунди).
- Инхалаторът се отстранява от устата.
- Издишва се бавно и спокойно.

Възможно е да не усетите лекарствения продукт или неговия вкус, дори когато инхалаторът се използва правилно.

Мундшукът на инхалатора може да се почисти със суха кърпа, преди да се затвори капакът.

в) Затворете инхалатора

Плъзнете капака нагоре докдето може, за да покрие мундшука.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Астма

Този лекарствен продукт не трябва да се прилага при пациенти с астма, тъй като не е проучен при тази популация пациенти.

Парадоксален бронхоспазм

Приложението на умеклидиниум/вилантерол може да предизвика парадоксален бронхоспазм, който може да е животозастрашаващ. Ако се получи парадоксален бронхоспазм, лечението трябва незабавно да се преустанови и при необходимост да се назначи алтернативно лечение.

Не е за приложение при остри състояния

Умеклидиниум/вилантерол не е показан за лечението на остри епизоди на бронхоспазм.

Влошаване на заболяването

Увеличаването на употребата на краткодействащи бронходилататори за облекчаване на симптомите показва влошаване на контрола. В случай на влошаване на ХОББ по време на лечение с умеклидиниум/вилантерол трябва да се направи преоценка на състоянието на пациента и на режима за лечение на ХОББ.

Сърдечно-съдови ефекти

След приложение на антагонисти на мускариновите рецептори и симпатикомиметици, включително умеклидиниум/вилантерол, може да се наблюдават сърдечно-съдови ефекти, като сърдечни аритмии, напр. предсърдно мъждене и тахикардия (вж. точка 4.8). Пациенти с клиничнозначимо неконтролирано сърдечно-съдово заболяване не са включвани в клиничните проучвания. Поради това умеклидиниум/вилантерол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко сърдечно-съдово заболяване.

Антимускаринова активност

Поради антимускариновата си активност умеклидиниум/вилантерол трябва да се прилага с внимание при пациенти със задръжка на урина или със закритоъгълна глаукома.

Хипокалиемия

При някои пациенти бета₂-адренергичните агонисти могат да предизвикат значима хипокалиемия, което е възможно да предизвика нежелани сърдечно-съдови ефекти. Понижаването на нивото на калия в серума обикновено е преходно и не изисква прием на добавки.

При клинични проучвания с умеклидиниум/вилантерол с препоръчителната терапевтична доза не са наблюдавани клинично значими ефекти на хипокалиемията. Необходимо е повишено внимание при приложение на умеклидиниум/вилантерол с други лекарствени продукти, които също е възможно да предизвикат хипокалиемия (вж. точка 4.5).

Хипергликемия

При някои пациенти бета₂-адренергичните агонисти могат да предизвикат преходна хипергликемия.

При клинични проучвания с умеклидиниум/вилантерол в препоръчителната терапевтична доза не са наблюдавани клинично значими ефекти върху глюкозата в плазмата. След започване на лечение с умеклидиниум/вилантерол при пациенти с диабет глюкозата в плазмата трябва да се следи по-внимателно.

Съпътстващи заболявания

Умеклидиниум/вилантерол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с конвулсивни разстройства или тиреотоксикоза и при пациенти, които реагират необичайно силно на бета₂-адренергични агонисти.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да използват този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клиничнозначими взаимодействия, медирани от умеклидиниум/вилантерол в клинични дози, се считат за малко вероятни поради ниските плазмени концентрации, които се достигат след инхалаторно прилагане.

Бета-адренергични блокери

Бета₂-адренергичните блокери могат да отслабят или да антагонизират ефекта на бета₂-адренергичните агонисти като вилантерол. Едновременното приложение с неселективни или селективни бета-адренергични блокери трябва да се избягва, освен ако има наложителни причини за тяхната употреба.

Метаболитни взаимодействия и взаимодействия на ниво транспортери

Вилантерол е субстрат на цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Съпътстващото приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, кларитромицин, итраконазол, ритонавир,

телитромицин) може да инхибира метаболизма и да повиши системната експозиция на вилантерол. Едновременно приложение с кетоконазол (400 mg) при здрави доброволци повишава средните стойности на $AUC_{(0-1)}$ и C_{max} на вилантерол съответно с 65% и с 22%. Повишаването на експозицията на вилантерол не е свързано с увеличаване на системните ефекти на бета-адренергичните агонисти върху сърдечната честота, нивата на калия в кръвта или QT интервала (коригиран по метода на Fridericia). Препоръчва се внимание при едновременно приложение на умеклидиниум/вилантерол с кетоконазол и други известни мощни инхибитори на CYP3A4, тъй като е възможно повишаване на системната експозиция на вилантерол, което може да доведе до повишаване на възможността за поява на нежелани реакции. Верапамил, умерен инхибитор на CYP3A4, не повлиява в значима степен фармакокинетиката на вилантерол.

Умеклидиниум е субстрат на цитохром P450 2D6 (CYP2D6). Фармакокинетиката на умеклидиниум в стационарно състояние е оценена при здрави доброволци без CYP2D6 (слаби метаболизатори). Не е наблюдаван ефект върху AUC или C_{max} на умеклидиниум при 8-кратно по-висока доза. Наблюдавано е повишение на AUC на умеклидиниум с приблизително 1,3 пъти при 16-кратно по-висока доза, без ефект върху C_{max} на умеклидиниум. Въз основа на степента на тези промени не се очаква клиничнозначимо взаимодействие при едновременно приложение на умеклидиниум/вилантерол с инхибитори на CYP2D6 или при приложение при пациенти с генетичен дефицит на CYP2D6 активност (слаби метаболизатори).

Умеклидиниум и вилантерол са субстрати на Р-гликопротеиновия транспортер (P-gp). Ефектът на умерения инхибитор на P-gp верапамил (240 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на умеклидиниум и вилантерол в стационарно състояние е оценен при здрави доброволци. Не е наблюдаван ефект на верапамил върху C_{max} на умеклидиниум или вилантерол. Наблюдавано е приблизително 1,4-кратно повишение на AUC на умеклидиниум, без ефект върху AUC на вилантерол. Въз основа на степента на тези промени не се очаква клиничнозначимо лекарствено взаимодействие при едновременно приложение на умеклидиниум/вилантерол с инхибитори на P-gp.

Други антиму斯卡ринови и симпатикомиметични лекарства

Едновременно приложение на умеклидиниум/вилантерол с други дългодействащи му斯卡ринови антагонисти, дългодействащи бета₂-адренергични агонисти или лекарствени продукти, съдържащи някое от тези средства, не е проучвано и не се препоръчва, тъй като може да потенцира известните нежелани реакции към инхалаторни му斯卡ринови антагонисти или бета₂-адренергични агонисти (вж. точки 4.4 и 4.9).

Хипокалиемия

Съпътстващото хипокалиемично лечение с метилксантинови производни, стероиди или несъхраняващи калия диуретици може да потенцира възможния хипокалиемичен ефект на бета₂-адренергичните агонисти, поради което трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Други лекарствени продукти за лечение на ХОББ

Въпреки че не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия *in vivo*, инхалаторен умеклидиниум/вилантерол е прилаган съпътстващо с други лекарствени продукти за лечение на ХОББ, включително с краткодействащи симпатикомиметични бронходилататори и инхалаторни кортикостероиди, без клинични данни за лекарствени взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на умеклидиниум/вилантерол при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност след приложение на вилантерол при експозиции, които не се достигат в клиничната практика (вж. точка 5.3).

Умеклидиниум/вилантерол трябва да се използва по време на бременност само ако очакваната полза за майката оправдава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали умеклидиниум или вилантерол се екскретират в кърмата. Все пак, други бета₂-адренергични агонисти се откриват в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с умеклидиниум/вилантерол, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на умеклидиниум/вилантерол върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват ефекти на умеклидиниум или вилантерол върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Умеклидиниум/вилантерол не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Най-често съобщаваната нежелана реакция е назофарингит (9%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Профилът на безопасност на ANORO ELLIPTA се основава на опита с умеклидиниум/вилантерол и отделните компоненти по отношение на безопасността от програмата за клинично разработване, обхващаща 6 855 пациенти с ХОББ и от спонтанно съобщаване. Програмата за клинично разработване включва 2 354 пациенти, приемали умеклидиниум/вилантерол веднъж дневно в клинични проучвания фаза III с продължителност 24 седмици или повече, от които 1 296 пациенти са приемали препоръчителната доза от 55/22 микрограма в 24-седмични проучвания, 832 пациенти са приемали по-висока доза от 113/22 микрограма в 24-седмични проучвания и 226 пациенти са приемали 113/22 микрограма в 12-месечно проучване.

Честотите, определени за нежеланите реакции, описани в таблицата по-долу включват установената честота на случаите на нежелани реакции, наблюдавани в обединените данни от пет 24-седмични проучвания и 12-месечното проучване за безопасност.

Честотата на нежеланите реакции е дефинирана, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекция на пикочните пътища Синузит Назофарингит Фарингит Инфекция на горните дихателни пътища	Чести Чести Чести Чести Чести
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност, включително: Обрив Анафилаксия, ангиоедем и уртикария	Нечести Редки
Нарушения на нервната система	Главоболие Тремор Дисгеузия Замаяност	Чести Нечести Нечести С неизвестна честота
Нарушения на очите	Замъглено зрение Глаукома Повишено вътреочно налягане Болка в окото	Редки Редки Редки Редки
Сърдечни нарушения	Предсърдно мъждене Надкамерна тахикардия Идиовентрикуларен ритъм Тахикардия Надкамерни екстрасистоли Палпитации	Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица Орофарингеална болка Дисфония Парадоксален бронхоспазм	Чести Чести Нечести Редки
Стомашно-чревни нарушения	Запек Сухота в устата	Чести Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Задържане на урина Дизурия Обструкция на изхода на пикочния мехур	Редки Редки Редки

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Възможно е предозирането на умеклидиниум/вилантерол да предизвика появата на признаци и симптоми, дължащи се на действието на отделните компоненти, в съответствие с познатите нежелани реакции на инхалаторните мускаринови антагонисти (напр. сухота в устата, нарушения в зрителната акомодация и тахикардия) или признаци и симптоми, наблюдавани при предозиране на други бета₂-адренергични агонисти (напр. аритмии, тремор, главоболие, палпитации, гадене, хипергликемия и хипокалиемия).

При предозиране пациентът трябва да се подложи на поддържащо лечение с подходящо проследяване както е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарства за обструктивни заболявания на дихателните пътища, адренергични лекарства в комбинация с антихолинергични лекарства включително тройни комбинации с кортикостероиди, АТС код: R03AL03

Механизъм на действие

Умеклидиниум/вилантерол е комбинация от инхалаторен дългодействащ мускаринов рецепторен антагонист/дългодействащ бета₂-адренергичен агонист (ДДМА/ДДБА). След инхалиране през устата и двете съставки действат локално върху въздухоносните пътища, като предизвикват бронходилатация чрез отделни механизми.

Умеклидиниум

Умеклидиниум е дългодействащ мускаринов рецепторен антагонист (наричан също антихолинергично средство). Той е производно на хинуклидин с активност върху множество мускаринови рецепторни подтипове. Умеклидиниум проявява своята бронходилататорна активност чрез конкурентно инхибиране на свързването на ацетилхолин с мускариновите рецептори в гладката мускулатура на въздухоносните пътища. Той показва *in vitro* бавна обратимост при човешкия М3 мускаринов рецепторен подтип и дълга продължителност на действие *in vivo*, когато се прилага директно в белите дробове в предклинични модели.

Вилантерол

Вилантерол е селективен дългодействащ бета₂-адренергичен рецепторен агонист (ДДБА). Фармакологичните ефекти на бета₂-адренергичните агонисти, включително вилантерол, се дължат, най-малкото частично, на стимулиране на интрацелуларната аденилатциклаза, ензим, който катализира превръщането на аденозин трифосфат (АТФ) до цикличен-3',5'-аденозин монофосфат (цикличен АМФ). Повишените нива на цикличен АМФ предизвикват отпускане на бронхиалната гладка мускулатура и инхибиране на освобождаването на медиатори на реакциите на свръхчувствителност от бърз тип от клетките, особено от мастоцитите.

Фармакодинамични ефекти

В 6-месечни проучвания фаза III умеклидиниум/вилантерол осигурява клиничнозначимо подобрение спрямо плацебо по отношение на белодробната функция (измерено чрез форсирания експираторен обем за 1 секунда [ФЕО₁]) за 24 часа след приложение веднъж дневно, което е видно 15 минути след приложение на първата доза (подобрене спрямо плацебо със 112 ml (p<0,001^{*}). Средните пикови подобрения на ФЕО₁ през първите 6 часа след приложение на дозата спрямо плацебо са 224 ml (p<0,001^{*}) на 24-та седмица. Липсват данни за тахифилаксия свързана с ефекта на ANORO ELLIPTA във времето.

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на умеклидиниум/вилантерол върху QT интервала е оценен в плацебо и активно (моксифлоксацин) контролирано проучване за QT, включващо приложение на умеклидиниум/вилантерол 113/22 микрограма или 500/100 микрограма (предварително

^{*} В това проучване е използвана стъпаловидна процедура за статистическа оценка и това сравнение е по-долу от сравнение, което не е постигнало статистическа значимост. Поради това не може да се прецени статистическата значимост на това сравнение.

дозирана доза с умеклидиниум осем пъти препоръчителната доза и вилантерол четири пъти препоръчителната доза) веднъж дневно за 10 дни при 103 здрави доброволци. Максималната средна разлика в удължаването на QT интервала (коригирано по метода на Fridericia, QT_{cF}) спрямо плацебо след коригиране на изходните стойности е 4,3 (90% CI=2,2 до 6,4) милисекунди, наблюдавана 10 минути след приложение на умеклидиниум/вилантерол 113/22 микрограма и 8,2 (90% CI=6,2 до 10,2) милисекунди, наблюдавана 30 минути след приложение на умеклидиниум/вилантерол 500/100 микрограма. Следователно, не е наблюдаван клинично значим проаритмогенен потенциал, свързан с удължаване на QT-интервала, с умеклидиниум/вилантерол 113/22 микрограма.

Наблюдавано е и дозозависимо повишаване на сърдечната честота. Максималната средна разлика в сърдечната честота спрямо плацебо след коригиране на изходните стойности е 8,4 (90% CI=7,0 до 9,8) удара/минута и 20,3 (90% CI=18,9 до 21,7) удара/минута, наблюдавана 10 минути след приложение на умеклидиниум/вилантерол съответно 113/22 микрограма и 500/100 микрограма.

В допълнение, не са наблюдавани клинично значими ефекти върху сърдечния ритъм при 24 часово проследяване с Holter при 53 пациенти с ХОББ, които са лекувани с умеклидиниум/вилантерол 55/22 микрограма веднъж дневно в едно 6-месечно проучване или при допълнителни 55 пациенти, приемали умеклидиниум/вилантерол 113/22 микрограма веднъж дневно в друго 6-месечно проучване и 226 пациенти, които са приемали 113/22 микрограма веднъж дневно в 12-месечното проучване.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната ефикасност на умеклидиниум/вилантерол, приложен веднъж дневно, са оценени в осем Фаза III клинични проучвания при 6 835 възрастни пациенти с клинична диагноза ХОББ; 5 618 пациенти от пет 6-месечни проучвания (две плацебо контролирани и три активно [тиотропиум]- контролирани със сравнителен продукт), 655 пациенти от две 3-месечни проучвания за издръжливост при физически усилия/белодробна функция и 562 пациенти от 12-месечното подкрепящо проучване.

Ефекти върху белодробната функция

ANORO ELLIPTA показва подобрение на белодробната функция (определено чрез промяна от изходното ниво на най-ниския ФЕО₁) в няколко проучвания. В едно 6-месечно фаза III проучване ANORO ELLIPTA показва статистически значимо подобрение на най-ниския ФЕО₁ (първична крайна точка) на 24-та седмица в сравнение с плацебо и рамената на монотерапия с отделните съставки. В допълнение ANORO ELLIPTA показва клинично и статистически значимо подобрение на най-ниския ФЕО₁ в сравнение с тиотропиум в две от трите 6-месечни проучвания със сравнителен продукт и числено по-голямо подобрение от тиотропиум в третото проучване със сравнителен продукт (вж. Таблица 1). Не е наблюдавано отслабване на бронходилататорния ефект с течение на времето.

Симптоматични резултати

Задух:

ANORO ELLIPTA показва статистически и клинично значимо намаляване на задуха, оценено по повишаване на фокалния скор на TDI (индекс за транзиторна диспнея) на 24-та седмица (ключова вторична крайна точка) в сравнение с плацебо (вж. Таблица 1). Подобрението във фокалния скор на TDI в сравнение с групите на монотерапия с отделните съставки и групата на тиотропиум не е статистически значимо (вж. Таблица 1).

Процентът пациенти, които са отговорили с поне минималната клинично значима разлика (minimum clinically important difference, MCID) от 1 единица фокален скор на TDI на 24-та седмица е по-голям за ANORO ELLIPTA (58%) в сравнение с плацебо (41%) и монотерапия с отделните съставки (53% за умеклидиниум и 51% за вилантерол).

Качество на живот, свързано със здравето:

ANORO ELLIPTA показва също подобрене в качеството на живот, свързано със здравето, оценено чрез използване на Респираторния въпросник на университета Св. Георги (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ), като показва понижаване в общия скор по SGRQ на 24-та седмица в сравнение с плацебо и монотерапия с отделните съставки (вж. Таблица 1).

ANORO ELLIPTA показва статистически значимо намаляване на общия скор на SGRQ в сравнение с тиотропиум в едно от трите проучвания със сравнителен продукт (вж. Таблица 1).

Процентът пациенти, които са отговорили с поне MCID в скор на SGRQ (определено като понижаване с 4 единици от изходното ниво) на 24-та седмица е по-голям за ANORO ELLIPTA (49%) в сравнение с плацебо (34%) и монотерапия с всяка от съставките (44% за умеклидиниум и 48% за вилантерол). В едно проучване със сравнителен продукт по-голям процент от пациентите, приемащи ANORO ELLIPTA отговарят с клинично значимо подобрене в скор на SGRQ на 24-та седмица (53%) в сравнение с тиотропиум (46%). В другите две проучвания със сравнителен продукт, сходен процент от пациентите постигат най-малко MCID с ANORO ELLIPTA и тиотропиум; 49% и 54% за ANORO ELLIPTA 55/22 микрограма и 52% и 55% за тиотропиум.

Употреба на животоспасяваща терапия

ANORO ELLIPTA намалява приложението на животоспасяваща терапия със салбутамол през седмици 1 – 24 в сравнение с плацебо и умеклидиниум (вж. Таблица 1) и показва увеличение спрямо изходното ниво на процента дни без необходимост от животоспасяващо лечение (средно 11,1%) в сравнение с намалението спрямо изходното ниво при плацебо (средно 0,9%).

В трите 6-месечни активно контролирани проучвания със сравнителен продукт ANORO ELLIPTA намалява приложението на животоспасяващо лечение със салбутамол в сравнение с тиотропиум със статистически значимо понижаване, наблюдавано в две от проучванията (вж. Таблица 1). ANORO ELLIPTA също така показва по-голямо увеличение спрямо изходното ниво на процента дни, в които не е необходимо приложение на животоспасяващо лечение и в трите проучвания (средно в диапазона от 17,6% до 21,5%) в сравнение с тиотропиум (средно в диапазона от 11,7% до 13,4%).

Таблица 1. Белодробна функция, резултати по отношение на симптомите и качеството на живот, свързано със здравето на 24-та седмица

Лечение, сравнявано с ANORO ELLIPTA 55/22 µg	Разлика в лечението ¹ (95% доверителни интервали, р-стойност)			
	Най-нисък ФЕО ₁ (ml)	Фокален скор на TDI	Общ скор на SGRQ	Използване на животоспасяващо лечение ³
ANORO ELLIPTA (N = 413) спрямо Плацебо (N = 280)	167 (128, 207) <0,001	1,2 (0,7,1,7) <0,001	-5,51 (-7,88, -3,13) <0,001*	-0,8 (-1,3,-0,3) 0,001*
ANORO ELLIPTA (N = 413) спрямо Умеклидиниум 55 µg (N = 418)	52 (17, 87) 0,004	0,3 (-0,2, 0,7) 0,244	-0,82 (-2,90, 1,27) 0,441	-0,6 (-1,0, -0,1) 0,014*
ANORO ELLIPTA (N = 413) спрямо Вилантерол 22 µg (N = 421)	95 (60, 130) <0,001	0,4 (-0,1, 0,8) 0,117	-0,32 (-2,41, 1,78) 0,767	0,1 (-0,3, 0,5) 0,675
ANORO ELLIPTA (N = 454) спрямо тиотропиум 18 µg (N = 451) (Проучване ZEP117115)	112 (81, 144) <0,001	n/e	-2,10 (-3,61, -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7, -0,2) <0,001
ANORO ELLIPTA (N = 207) спрямо тиотропиум 18 µg (N = 203) (Проучване DB2113360)	90 (39, 141) <0,001	0,1 ² (-0,4, 0,5) 0,817	0,75 (-2,12, 3,63) 0,607	-0,7 (-1,2, -0,1) 0,022
ANORO ELLIPTA (N = 217) спрямо тиотропиум 18 µg (N = 215) (Проучване DB2113374)	60 (10, 109) 0,018*		-0,17 (-2,85, 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2, 0,0) 0,069

N = брой в популацията Intent-to-treat

µg = микрограма

n/e = не е оценено

1. Средна стойност по метода на най-малките квадрати
2. Сборни данни от проучване DB2113360 и проучване DB2113374
3. Разлика в средния брой впръсквания на ден през седмици 1 – 24

По-висока доза умеклидиниум/вилантерол (113/22 микрограма) е проучена в 24-седмично плацебо-контролирано клинично проучване и в две от трите 24-седмични активно контролирани проучвания. Резултатите са подобни на тези при дозата на ANORO ELLIPTA и дават допълнителни подкрепящи данни относно ефикасността на ANORO ELLIPTA.

* В това проучване е използвана стъпаловидна процедура за статистическа оценка и това сравнение е по-долу от сравнение, което не е постигнало статистическа значимост. Поради това не може да се прецени статистическата значимост на това сравнение.

Екзацербации на ХОББ

В 24-седмично плацебо контролирано проучване при пациенти със симптоматична ХОББ, ANORO ELLIPTA намалява риска от умерена/тежка екзацербация на ХОББ с 50% в сравнение с плацебо (въз основа на анализ на времето до първа екзацербация: Коефициент на риск (HR) 0,5; 95% CI: 0,3, 0,8; $p=0,004^*$); с 20% в сравнение с умеклидиниум (HR 0,8; 95% CI: 0,5, 1,3; $p=0,391$); и с 30% в сравнение с вилантерол (HR 0,7; 95% CI: 0,4, 1,1; $p=0,121$). От трите проучвания със сравнителен продукт при пациенти със симптоматична ХОББ, рискът от умерена/тежка екзацербация на ХОББ в сравнение с тиотропиум е намален с 50% в едно проучване (HR 0,5; 95% CI: 0,3, 1,0; $p=0,044$). В другите две проучвания рискът от умерена/тежка екзацербация на ХОББ е повишен с 20% и 90% (съответно HR 1,2; 95% CI: 0,5, 2,6; $p=0,709$ и HR 1,9; 95% CI: 1,0, 3,6; $p=0,062$). Тези проучвания не са със специфичен дизайн за оценка на ефекта от лечението върху екзацербациите на ХОББ и пациентите са изключени от проучването при настъпване на екзацербация.

Подкрепящи проучвания за ефикасност

В едно рандомизирано, двойносляпо, 52-седмично проучване (СТТ116855, IMPACT), 10 355 възрастни пациенти със симптоматична ХОББ и с анамнеза за една или повече умерени/тежки екзацербации в рамките на предходните 12 месеца са рандомизирани (1:2:2) да получават умеклидиниум/вилантерол (UMEC/VI 55/22 микрограма), флутиказон фууроат/умеклидиниум/вилантерол (FF/UMEC/VI 92/55/22 микрограма) или флутиказон фууроат/вилантерол (FF/VI 92/22 микрограма), прилагани веднъж дневно в един инхалатор. Първичната крайна точка е годишната честота на умерени и тежки екзацербации при лечение на пациенти с FF/UMEC/VI в сравнение с FF/VI и UMEC/VI. Средната годишна честота на екзацербации е 0,91, 1,07 и 1,21 съответно за FF/UMEC/VI, FF/VI и UMEC/VI.

Сравнението на FF/UMEC/VI с FF/VI и UMEC/VI води до статистическо значимо 14,8%-но намаление на риска от умерена/тежка екзацербация (въз основа на анализа на времето до първа екзацербация) (Коефициент на риска 0,85; 95% CI: 0,80, 0,91; $p<0,001$) и съответно 16%-но намаление на риска от умерена/тежка екзацербация (въз основа на анализ на времето до първа екзацербация) (Коефициент на риска 0,84; 95% CI: 0,78, 0,91; $p<0,001$).

Издръжливост при физически усилия и белодробни обеми

ANORO ELLIPTA 55/22 микрограма подобрява времето на издръжливост при физически усилия в сравнение с плацебо, оценено с теста с ходене с постепенно увеличаване на натоварването (endurance shuttle walk test, ESWT) в едно проучване, но не и във второто проучване и подобрява измерения белодробен обем в сравнение с плацебо в двете проучвания при възрастни пациенти с ХОББ с хиперинфлация (функционален остатъчен капацитет [ФОК] $>120\%$). В първото проучване ANORO ELLIPTA 55/22 микрограма показва статистически и клинично значимо подобрение (въз основа на минимална клинично значима разлика (minimal clinically important difference, MCID) между 45 и 85 секунди) спрямо плацебо във времето на издръжливост при физически усилия (exercise endurance time, EET) на 3-тия час след приложение на дозата на 12-та седмица (69,4 секунди [$p=0,003$]). Подобрение на EET в сравнение с плацебо се наблюдава на 2-ри ден и се поддържа на 6-та и 12-та седмица. Във второто проучване разликата в EET между ANORO ELLIPTA 55/22 микрограма и плацебо е 21,9 секунди ($p=0,234$) на 12-та седмица.

ANORO ELLIPTA 55/22 микрограма показва също статистически значимо подобрение в сравнение с плацебо в промяна от изходните стойности на измерения белодробен обем като най-нисък и 3 часа след приложение на дозата на 12-та седмица в първото проучване (инспираторен капацитет: 237 ml и съответно 316 ml, остатъчен обем: -466 ml и съответно -643 ml и функционален остатъчен капацитет: -351 ml и съответно -522 ml; за всички $p<0,001$). Във второто проучване ANORO ELLIPTA 55/22 микрограма показва подобрение в

* В това проучване е използвана стъпаловидна процедура за статистическа оценка и това сравнение е по-долу от сравнение, което не е постигнало статистическа значимост. Поради това не може да се прецени статистическата значимост на това сравнение.

сравнение с плацебо в промяна от изходните стойности на измерения белодробен обем като най-нисък и 3 часа след приложение на дозата на 12-та седмица (инспираторен капацитет: 198 ml и съответно 238 ml, остатъчен обем: -295 ml и съответно -351 ml и функционален остатъчен капацитет: -238 ml и съответно -302 ml; за всички $p < 0,001^*$).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ANORO ELLIPTA във всички подгрупи на педиатричната популация при ХОББ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Когато умеклидиниум и вилантерол се прилагат в комбинация чрез инхалаторен път на въвеждане, фармакокинетиката на всяка съставка е сходна с наблюдаваната при самостоятелно приложение на всяко едно от активните вещества. По тази причина, за фармакокинетични цели, всяка една от съставките може да се разглежда поотделно.

Абсорбция

Умеклидиниум

След инхалаторно приложение на умеклидиниум при здрави доброволци, C_{max} се достига на 5-та до 15-та минута. Абсолютната бионаличност на инхалаторен умеклидиниум е средно 13% от дозата, с пренебрежимо участие на пероралната абсорбция. След многократно прилагане на доза инхалаторен умеклидиниум, стационарно състояние се достига в рамките на 7 до 10 дни с 1,5- до 1,8-кратна кумулация.

Вилантерол

След инхалаторно приложение на вилантерол при здрави доброволци, C_{max} се достига на 5-та до 15-та минута. Абсолютната бионаличност на инхалаторен вилантерол е 27%, с пренебрежимо участие на пероралната абсорбция. След многократно прилагане на доза инхалаторен вилантерол, стационарно състояние се достига в диапазон от 6 дни с до 2,4-кратна кумулация.

Разпределение

Умеклидиниум

След интравенозно приложение при здрави доброволци средният обем на разпределение е 86 литра. Свързването с плазмените протеини *in vitro* в човешката плазма е средно 89%.

Вилантерол

След интравенозно приложение при здрави доброволци средният обем на разпределение в стационарно състояние е 165 литра. Вилантерол се свързва в ниска степен с еритроцитите. Свързването с плазмените протеини *in vitro* в човешката плазма е средно 94%.

Биотрансформация

Умеклидиниум

In vitro проучвания показват, че умеклидиниум се метаболизира основно от цитохром P450 2D6 (CYP2D6) и е субстрат за Р-гликопротеиновия (P-gp) транспортер. Основните метаболитни пътища за умеклидиниум са оксидативни (хидроксилиране, О-дезалкилиране), последвано от конюгиране (глюкурониране и т.н.), в резултат на което се образуват редица метаболити, които

* В това проучване е използвана стъпаловидна процедура за статистическа оценка и това сравнение е по-долу от сравнение, което не е постигнало статистическа значимост. Поради това не може да се прецени статистическата значимост на това сравнение.

са с намалена фармакологична активност или за които фармакологичната активност не е установена. Системната експозиция на метаболитите е ниска.

Вилантерол

In vitro проучванията показват, че вилантерол се метаболизира основно от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат за P-гр транспортер. Основните метаболитни пътища за вилантерол са О-дезалкилиране до редица метаболити със значително намалена бета₁- и бета₂-адренергична агонистична активност. Плазмените метаболитни профили, след перорално приложение на вилантерол в проучване с радиоактивно маркиране при хора, са в съответствие с метаболизъм при първо преминаване във висока степен. Системната експозиция на метаболитите е ниска.

Елиминиране

Умеклидиниум

Плазменият клирънс след интравенозно приложение е 151 литра/час. След интравенозно приложение, приблизително 58% от приложената радиоактивно маркирана доза (или 73% от възстановената радиоактивност) се екскретира с фецеса до 192 часа след приложение на дозата. Елиминирането чрез урината е 22% от приложената радиоактивно маркирана доза на 168-ия час (27% от възстановената радиоактивност). Екскрецията на лекарство-свързаните вещества във фецеса след интравенозно приложение показва секреция в жлъчката. След перорално приложение на здрави доброволци от мъжки пол, общата радиоактивност се екскретира основно във фецеса (92% от приложената радиоактивно маркирана доза или 99% от възстановената радиоактивност) до 168-ия час след приложение на дозата. По-малко от 1% от перорално приложената доза (1% от възстановената радиоактивност) се екскретира в урината, което предполага пренебрежима абсорбция след перорално приложение. Плазменият елиминационен полуживот на умеклидиниум след инхалаторно приложение на дозата за 10 дни е средно 19 часа при здрави доброволци, като 3% до 4% се екскретират непроменени в урината при стационарно състояние.

Вилантерол

Плазменият клирънс на вилантерол след интравенозно приложение е 108 литра/час. След перорално приложение на радиоактивно маркиран вилантерол, балансът на масата показва 70% от радиоактивно маркираното вещество в урината и 30% във фецеса. Основният път на елиминиране на вилантерол е чрез метаболизъм, последван от екскреция на метаболитите в урината и фецеса. Плазменият елиминационен полуживот на вилантерол след инхалаторно приложение на дозата за 10 дни е средно 11 часа.

Специални популации

Старческа възраст

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че фармакокинетиката на умеклидиниум и вилантерол са сходни при пациенти с ХОББ на възраст на и над 65 години и при пациенти на възраст под 65 години.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен няма данни за повишаване на системната експозиция на умеклидиниум или вилантерол (C_{max} и AUC) след приложение на умеклидиниум/вилантерол с умеклидиниум в доза два пъти по-голяма от препоръчителната и вилантерол в препоръчителната доза и няма данни за променено свързване с протеините между пациентите с тежко бъбречно увреждане и здравите доброволци.

Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане в умерена степен (Child-Pugh Клас Б) липсват данни за повишаване на системната експозиция на умеклидиниум или вилантерол (C_{max} и AUC) след приложение на умеклидиниум/вилантерол с умеклидиниум в доза два пъти по-голяма от препоръчителната и вилантерол в препоръчителната доза и няма данни за променено свързване

с протеините между пациентите с чернодробно увреждане в умерена степен и здравите доброволци. Умеклидиниум/вилантерол не е проучен при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Други специални популации

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че не се налага коригиране на дозата на умеклидиниум или вилантерол, въз основа на ефекта на възрастта, расата, пола, употребата на инхалаторни кортикостероиди или теглото. Проучване при слаби CYP2D6 метаболизатори не показва данни за клинично значим ефект на CYP2D6 генетичен полиморфизъм върху системната експозиция на умеклидиниум.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В неклинични проучвания с умеклидиниум и вилантерол, приложени самостоятелно и в комбинация, са наблюдавани ефекти, обичайно свързвани с основните фармакологични ефекти съответно или на мускариновите рецепторни антагонисти, или на бета₂-адренергичните агонисти и/или локално дразнене. Дадените по-долу данни отразяват проучвания, проведени с отделните съставки.

Генотоксичност и канцерогенност

Умеклидиниум не показва генотоксичност в стандартна батерия от проучвания и не показва канцерогенност при инхалаторно приложение в продължение на цял живот при мишки или плъхове при експозиции съответно ≥ 26 или ≥ 22 пъти по-високи от клиничната експозиция при хора на умеклидиниум 55 микрограма, въз основа на AUC.

В проучвания за генетична токсичност вилантерол (като алфа-фенилцинамат) и трифенилоцетна киселина не са генотоксични, което показва че вилантерол (като трифенатат) не представлява генотоксичен риск за хора. Подобно на находки за други бета₂-адренергични агонисти, при проучвания с инхалаторно приложение в продължение на цял живот, вилантерол трифенатат води до пролиферативни ефекти в репродуктивния тракт на плъхове и мишки от женски пол и в хипофизата на плъхове. Не е наблюдавано повишаване на честотата на тумори при плъхове или мишки при експозиции, съответно 0,5 или 13 пъти по-високи от клиничната експозиция при хора на вилантерол 22 микрограма, въз основа на AUC.

Репродуктивна токсичност

Умеклидиниум не показва тератогенност при плъхове или зайци. В пре- и постнатално проучване, подкожното приложение на умеклидиниум на плъхове води до по-ниско наддаване на тегло на майката и ограничен прием на храна, и слабо понижено тегло на малкото преди отбиването му, при приложение на доза от 180 микрограма/kg дневно (приблизително 80 пъти клиничната експозиция при хора на умеклидиниум 55 микрограма, въз основа на AUC).

Вилантерол не показва тератогенност при плъхове. При проучвания с инхалаторно приложение при зайци, вилантерол причинява ефекти, сходни на тези, наблюдавани с други бета₂-адренергични агонисти (вродена цепка на небцето, отворени клепачи, срастване на стерналните сегменти и флексура/неправилна ротация на крайниците) при експозиции 6 пъти по-високи от клиничната експозиция при хора, въз основа на AUC. При подкожно приложение не са наблюдавани ефекти при експозиция на вилантерол 22 микрограма 36 пъти по-висока от клиничната експозиция при хора, въз основа на AUC.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

Срок на годност в периода на използване след отваряне на гнездото: 6 седмици

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30 °C. Ако се съхранява в хладилник, инхалаторът трябва да се остави на стайна температура за най-малко час преди употреба.

Инхалаторът трябва да се съхранява в запечатаното гнездо, за да се предпази от влага и да се извади само непосредствено преди първата употреба.

Датата, след която инхалаторът не трябва да се използва, трябва да се напише на предвиденото за това място върху етикета. Датата трябва да се напише веднага след изваждане на инхалатора от гнездото.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Инхалаторът ELLIPTA се състои от светлосиво тяло, червен капак на мундшука и брояч на дозите, опакован е в гнездо от ламинирано фолио, съдържащо саше със сушител силикагел. Гнездото е запечатано с отлепващо се покритие от фолио.

Инхалаторът е многокомпонентно устройство, съставено от полипропилен, полиетилен с висока плътност, полиоксиметилен, полибутилентерефталат, акрилонитрилбутадиенстирен, поликарбонат и неръждаема стомана.

Инхалаторът съдържа два блистера от ламинирано алуминиево фолио със 7 или 30 дози.

Опаковки с 1 инхалатор със 7 или 30 дози. Групови опаковки, съдържащи 90 (3 инхалатора по 30) дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/898/001
EU/1/14/898/002
EU/1/14/898/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 8 май 2014 г.
Дата на последно подновяване: 15 януари 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ANORO ELLIPTA 55 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран
умеклидиниум/вилантерол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка освободена доза съдържа 55 микрограма умеклидиниум (еквивалентно на 65 микрограма умеклидиниев бромид) и 22 микрограма вилантерол (като трифенатат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза монохидрат и магнезиев стеарат.
Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация, предварително дозиран.
1 инхалатор със 7 дози
1 инхалатор с 30 дози

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Веднъж дневно
Преди употреба прочетете листовката.
Инхалаторно приложение
Не разклащайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Срок на годност в периода на използване: 6 седмици.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/898/001 1 инхалатор със 7 дози

EU/1/14/898/002 1 инхалатор с 30 дози

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

anoro ellipta

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ANORO ELLIPTA 55 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран
умеклидиниум/вилантерол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка освободена доза съдържа 55 микрограма умеклидиниум (еквивалентно на 65 микрограма умеклидиниев бромид) и 22 микрограма вилантерол (като трифенатат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза монохидрат и магнезиев стеарат.
Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация, предварително дозиран.
Групова опаковка: 90 (3 инхалатора по 30) дози

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Веднъж дневно
Преди употреба прочетете листовката.
Инхалаторно приложение
Не разклащайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Срок на годност в периода на използване: 6 седмици.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/898/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

anoro ellipta

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ANORO ELLIPTA 55 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран
умеклидиниум/вилантерол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка освободена доза съдържа 55 микрограма умеклидиниум (еквивалентно на 65 микрограма умеклидиниев бромид) и 22 микрограма вилантерол (като трифенатат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза монохидрат и магнезиев стеарат.
Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация, предварително дозиран.
1 инхалатор с 30 дози
Компонент на групова опаковка, който не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Веднъж дневно
Преди употреба прочетете листовката.
Инхалаторно приложение
Не разклащайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Срок на годност в периода на използване: 6 седмици.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/898/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

anoro ellipta

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ПОКРИТИЕ НА ГНЕЗДОТО ОТ ЛАМИНИРАНО ФОЛНО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ANORO ELLIPTA 55/22 µg прах за инхалация
умеклидиниум/вилантерол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Да не се отваря преди да сте готови за инхалация.
Срок на годност в периода на използване: 6 седмици.
7 дози
30 дози

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ИНХАЛАТОРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ANORO ELLIPTA 55/22 µg прах за инхалация
умеклидиниум/вилантерол
Инхалаторно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Срок на годност в периода на използване: 6 седмици.
Използвайте до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

7 дози
30 дози

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

ANORO ELLIPTA 55 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран

умеклидиниум/вилантерол (umeclidinium/vilanterol)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ANORO ELLIPTA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ANORO ELLIPTA
3. Как да използвате ANORO ELLIPTA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ANORO ELLIPTA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
Инструкции стъпка по стъпка

1. Какво представлява ANORO ELLIPTA и за какво се използва

Какво представлява ANORO ELLIPTA

ANORO ELLIPTA съдържа две активни вещества умеклидиниев бромид и вилантерол. Те принадлежат към група лекарства, наречени бронходилататори.

За какво се използва ANORO ELLIPTA

ANORO ELLIPTA се използва за лечение на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) при възрастни. ХОББ е хронично заболяване, характеризиращо се със затруднения в дишането, което бавно се влошава.

При ХОББ мускулите около въздухоносните пътища се стесняват. Това лекарство блокира стесняването на тези мускули в белите дробове, като улеснява навлизането и излизането на въздуха от белите дробове. Когато се приема редовно, лекарството може да помогне за контролиране на затрудненото дишане и да намали влиянието на ХОББ върху ежедневните Ви активности.

ANORO ELLIPTA не трябва да се използва за облекчаване на внезапен пристъп на задух или хрипове.

В случай, че получите такъв пристъп, трябва да използвате бързодействащо инхалаторно лекарство (като салбутамол). Ако нямате бързодействащо инхалаторно лекарство, свържете се с Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ANORO ELLIPTA

Не използвайте ANORO ELLIPTA:

- ако сте **алергични** към умеклидиниум, вилантерол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако смятате, че това се отнася за Вас, **не използвайте** това лекарство преди да сте го обсъдили с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство:

- ако имате **астма** (Не използвайте ANORO ELLIPTA за лечение на астма)
- ако имате **проблеми със сърцето** или **високо кръвно налягане**
- ако имате проблем с очите, наречен **закритоъгълна глаукома**
- ако имате **увеличена простата, затруднено уриниране** или **запушване на пикочния мехур**
- ако страдате от **епилепсия**
- ако имате **проблеми с щитовидната жлеза**
- ако **съдържанието на калий** в кръвта Ви е **ниско**
- ако имате **диабет**
- ако имате **тежки чернодробни проблеми**.

Консултирайте се с Вашия лекар ако смятате, че нещо от изброеното по-горе се отнася за Вас.

Проблеми с дишането непосредствено след приложение

Ако получите стягане в гърдите, кашлица, хрипове или затруднено дишане, непосредствено след използване на Вашия инхалатор ANORO ELLIPTA:

спрете да използвате това лекарство и незабавно потърсете медицинска помощ, тъй като може да имате сериозно състояние, наречено парадоксален бронхоспазм.

Проблеми с очите по време на лечение с ANORO ELLIPTA

Ако получите болка в окото или дискомфорт, временно замъгляване на зрението, зрителни ореоли или цветни образи в комбинация със зачервяване на очите по време на лечение с ANORO ELLIPTA:

спрете да използвате това лекарство и незабавно потърсете медицинска помощ. Това може да са признаци на остър пристъп на закритоъгълна глаукома.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на **деца или юноши на възраст под 18 години**.

Други лекарства и ANORO ELLIPTA

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Ако не сте сигурни какво съдържа Вашето лекарство, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

Някои лекарства могат да повлияят начина, по който това лекарство действа или да увеличат вероятността за поява на нежелани лекарствени реакции. Те включват:

- лекарства, наречени бета-блокери (като пропранолол), използвани за лечение на **високо кръвно налягане** или **други сърдечни заболявания**
- кетоконазол или итраконазол, използвани за лечение на **гъбични инфекции**
- кларитромицин или телитромицин, използвани за лечение на **бактериални инфекции**
- ритонавир, използван за лечение на **HIV инфекция**

- лекарства, намаляващи количеството на калия в кръвта, като някои диуретици (обезводняващи таблетки) или някои лекарства, използвани за лечение на астма (като метилксантини или стероиди)
- други дългодействащи лекарства, подобни на това лекарство, които се използват за лечение на проблеми с дишането, напр. тиотропиум, индакатерол. Не използвайте ANORO ELLIPTA, ако вече приемате някое от тези лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от тези лекарства. Вашият лекар може да пожелае да Ви наблюдава внимателно, ако приемате някое от тези лекарства, тъй като те може да увеличат нежеланите реакции на ANORO ELLIPTA.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, **посъветвайте се с Вашия лекар** преди употребата на това лекарство. Не използвайте това лекарство ако сте бременна, освен ако Вашият лекар Ви каже, че може.

Не е известно дали съставките на ANORO ELLIPTA могат да преминат в кърмата. **Ако кърмите, трябва да се консултирате с Вашия лекар** преди да приемете ANORO ELLIPTA. Не използвайте това лекарство ако кърмите, освен ако Вашият лекар Ви каже, че може.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е ANORO ELLIPTA да засегне способността Ви за шофиране или работа с машини.

ANORO ELLIPTA съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да използвате това лекарство.

3. Как да използвате ANORO ELLIPTA

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една инхалация всеки ден по едно и също време на деня. Трябва да инхалирате само веднъж дневно, защото действието на това лекарство продължава 24 часа. **Не използвайте по-голяма доза от предписаната от Вашия лекар.**

Използвайте ANORO ELLIPTA редовно

Много важно е да използвате ANORO ELLIPTA всеки ден, точно както Ви е казал Вашият лекар. Това ще спомогне да нямате симптоми през деня и през нощта.

ANORO ELLIPTA **не** трябва да се прилага за облекчаване на **внезапен пристъп на задъх или хрипове**. Ако получите такъв пристъп, трябва да използвате инхалатор с бързодействащо лекарство за облекчаване на симптомите (като например салбутамол).

Как да използвате инхалатора

За пълна информация вижте „Инструкции стъпка по стъпка” в края на тази листовка.

ANORO ELLIPTA е за инхалаторно приложение. За да приложите ANORO ELLIPTA, Ви е вдишвате лекарството в белите дробове през устата, като използвате инхалатора ELLIPTA.

Ако симптомите Ви не се подобряват

Ако симптомите на ХОББ (задъх, хрипове, кашлица) не се подобряват или се влошават, или ако използвате по-често лекарство за бързо облекчаване на симптомите:

консултирайте се с Вашия лекар възможно най-бързо.

Ако сте използвали повече от необходимата доза ANORO ELLIPTA

Ако случайно приемете прекалено голяма доза от това лекарство, **незабавно се обърнете за съвет към Вашия лекар или фармацевт**, тъй като може да се нуждаете от медицинска помощ. Ако е възможно, покажете им инхалатора, опаковката или тази листовка. Може да усетите, че сърцето Ви бие по-бързо от обикновено, че треперите, имате зрителни нарушения, сухота в устата или главоболие.

Ако сте пропуснали да приемете ANORO ELLIPTA

Не инхалирайте допълнителна доза, за да компенсирате пропуснатата. Инхалирайте следващата доза в обичайното време. Ако получите хрипове или задух, използвайте бързодействащо инхалаторно лекарство (като салбутамол) и след това потърсете медицинска помощ.

Ако спрете употребата на ANORO ELLIPTA

Използвайте това лекарство толкова дълго, колкото Ви препоръча Вашият лекар. Лекарството ще бъде ефективно, само докато го използвате. Не спирайте лечението дори ако се чувствате по-добре, освен ако Вашият лекар Ви посъветва, защото симптомите Ви могат да се влошат.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Ако имате някой от следните симптоми след прием на ANORO ELLIPTA, **спрете да използвате това лекарство и незабавно уведомете Вашия лекар.**

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- кожен обрив (уртикария) или зачервяване

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- подуване, понякога на лицето или устата (ангиоедем)
- силни хрипове, кашлица или затруднено дишане
- внезапно чувство на слабост или замаяност (което може да доведе до колапс или загуба на съзнание)

Проблеми с дишането непосредствено след приложение

Проблемите с дишането непосредствено след приложение на ANORO ELLIPTA са редки. Ако получите стягане в гърдите, кашлица, хрипове или задух непосредствено след използване на това лекарство:

спрете да приемате това лекарство и незабавно потърсете медицинска помощ, тъй като може да имате сериозно състояние, наречено парадоксален бронхоспазм.

Други нежелани реакции

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- болезнено и често уриниране (може да са признаци на инфекция на пикочните пътища)
- комбинация от възпалено гърло и секреция от носа
- възпалено гърло
- усещане за натиск или болка в областта на бузите и челото (може да са признаци на възпаление на синусите, наречено синусит)

- главоболие
- кашлица
- болка и дразнене в задната част на устата и гърлото
- запек
- сухота в устата
- инфекция на горните дихателни пътища.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- неправилен сърдечен ритъм
- ускорен сърдечен ритъм
- усещане за сърцебиене (*палпитации*)
- мускулни спазми
- треперене
- нарушение на вкуса
- дрезгав глас.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- замъглено зрение
- повишаване на измереното вътреочно налягане
- намаляване на зрението или болка в очите (възможни признаци на глаукома)
- трудно и болезнено уриниране – това могат да бъдат признаци на обструкция на пикочния мехур или задържане на урина.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- замаяност.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ANORO ELLIPTA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, гнездото и инхалатора след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте инхалатора в запечатаното гнездо, за да се предпази от влага, и го извадете непосредствено преди първата употреба. След отваряне на гнездото инхалаторът може да се използва до 6 седмици, считано от датата на отваряне на гнездото. Напишете датата, след която инхалаторът трябва да се изхвърли, на предвиденото за това място върху етикета. Датата трябва да се напише веднага след изваждане на инхалатора от гнездото.

Да не се съхранява над 30 °C.

Ако се съхранява в хладилник, инхалаторът трябва да се остави на стайна температура най-малко един час преди употреба.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ANORO ELLIPTA

Активните вещества са умеклидиниев бромид и вилантерол.

Всяка инхалация доставя една освободена доза (дозата, която се освобождава от мундшука) от 55 микрограма умеклидиниум (еквивалентно на 65 микрограма умеклидиниев бромид) и 22 микрограма вилантерол (като трифенатат).

Другите съставки са лактоза монохидрат (вижте „ANORO ELLIPTA съдържа лактоза“ в точка 2) и магнезиев стеарат.

Как изглежда ANORO ELLIPTA и какво съдържа опаковката

ANORO ELLIPTA е прах за инхалация, предварително дозиран.

Инхалаторът Ellipta се състои от светлосиво пластмасово тяло, червен капак на мундшука и брояч на дозите. Опакован е в гнездо от ламинирано фолио, с отлепващо се покритие от фолио. Гнездото съдържа саше със сушител за намаляване на влагата в опаковката.

Активните вещества са под формата на бял прах в отделни блистери, поставени в инхалатора. ANORO ELLIPTA се предлага в опаковки с 1 инхалатор, съдържащ 7 или 30 дози, и в групови опаковки, съдържащи 90 (3 инхалатора по 30) дози. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба:

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

Производител:

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

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

Ελλάδα

Menarini Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 83161 11-13

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 774 1111

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: +357 80070017

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подrobна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Инструкции стъпка по стъпка

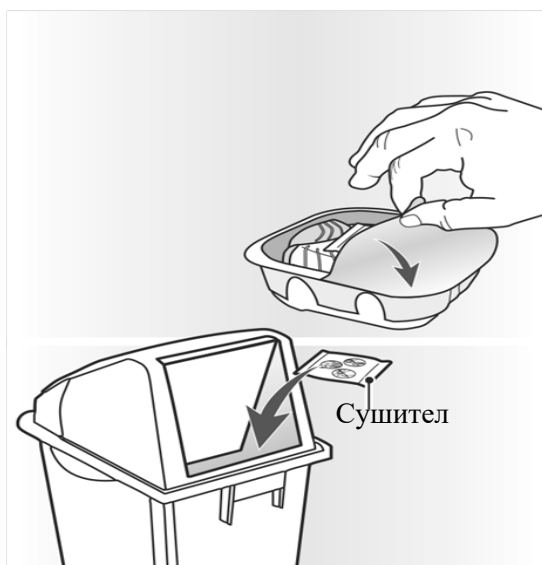
Какво представлява инхалаторът ELLIPTA?

Когато за първи път използвате ANORO ELLIPTA няма нужда да проверявате дали инхалаторът работи правилно; той съдържа предварително дозирани дози и е готов за употреба веднага.

Картонената кутия на Вашия инхалатор ANORO ELLIPTA съдържа



Инхалаторът е опакован в гнездо. **Не отваряйте гнездото, докато не сте готови да започнете да използвате Вашия нов инхалатор.** Когато сте готови да използвате Вашия инхалатор, отстранете покритието, за да отворите гнездото. Гнездото съдържа саше със **сушител** за намаляване на влагата. Изхвърлете това саше със сушител – **не** го отваряйте, **не** го поглъщайте и **не** го инхалирайте.



Когато извадите инхалатора от гнездото, той ще бъде в позиция „затворен”. **Не отваряйте инхалатора, докато не сте готови да инхалирате доза от лекарството.** Когато отворите гнездото, напишете на предвиденото за това място върху етикета на инхалатора („Използвайте до:“) датата за изхвърляне. Датата за изхвърляне е 6 седмици след датата на отваряне на

гнездото. Инхалаторът не трябва повече да се използва след тази дата. Гнездото може да се изхвърли след първото отваряне.

Ако се съхранява в хладилник, най-малко един час преди употреба инхалаторът трябва да се извади и да се остави да достигне стайна температура.

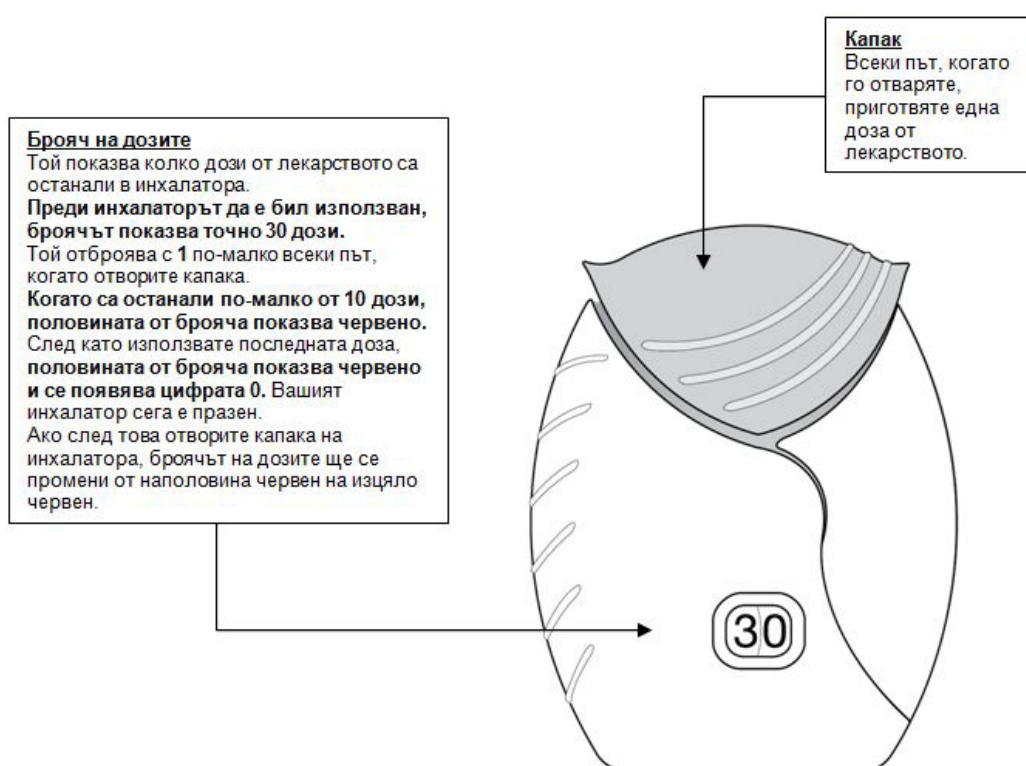
Инструкциите за употреба на инхалатора стъпка по стъпка, дадени по-долу, могат да се използват и за 30-дозовия инхалатор (количество за 30 дни), и за 7-дозовия инхалатор (количество за 7 дни).

1) Прочетете това преди да започнете

Ако капакът на инхалатора се отвори и затвори без да се инхалира лекарство, дозата ще бъде загубена.

Загубената доза ще бъде задържана в инхалатора, но вече няма да може да бъде инхалирана.

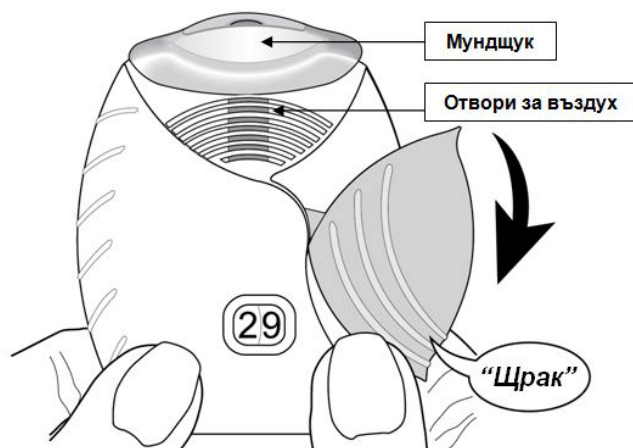
Не е възможно по случайност с една инхалация да приемете надвишаващо дозата количество от лекарството или двойна доза.



2) Подготовка на доза

Отворете капака, когато сте готови да инхалирате доза.
Не разклащайте инхалатора.

- Плъзнете капака надолу, докато чуete щракване.



Сега лекарството е готово за инхалиране.

За потвърждение броячът на дозите отброява с 1 по-малко.

- Ако броячът не отброи, когато чуete щракването, инхалаторът няма да освободи лекарство.
Занесете го обратно на фармацевта и се посъветвайте с него.

3) Инхалирайте Вашето лекарство

- Докато държите инхалатора далече от устата си, издишайте колкото е възможно.
Не издишвайте в инхалатора.
- Сложете мундшука между устните си и ги затворете плътно около него.
Не покривайте с пръсти отворите за въздух.

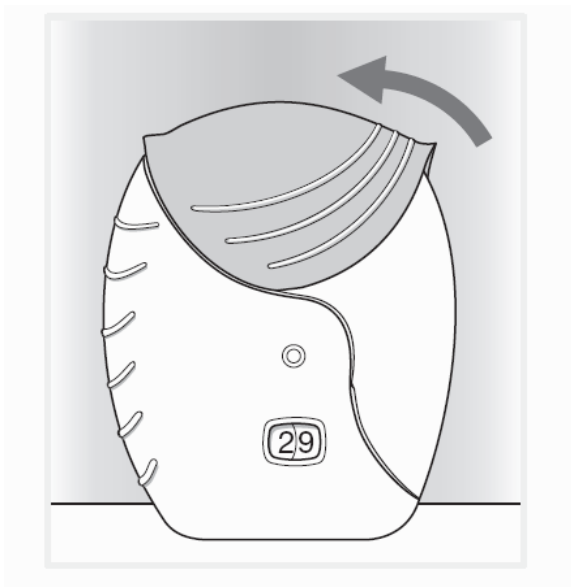


- Вдишайте продължително, равномерно и дълбоко. Задръжте дъха си, колкото можете (най-малко 3-4 секунди).
- Отстранете инхалатора от устата си.
- Издишайте бавно и спокойно.

Възможно е да не усетите лекарството или вкуса му, дори когато използвате инхалатора правилно.

Ако искате да почистите мундшука, използвайте **суха кърпа, преди** да затворите капака.

4) Затворете инхалатора



Плъзнете капака нагоре докъдето може, за да покрие мундщука.

Приложение IV

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC във връзка с окончателния доклад от наложеното неинтервенционно постмаркетингово проучване за безопасност (PASS) за горепосочените лекарствени продукти, научните заключения на CHMP са, както следва:

Rolufta Ellipta, Incruse Ellipta, Anoro Ellipta и Laventair Ellipta (умеклидиниев бромид, умеклидиниев бромид/вилантерол) се премахват от списъка за допълнително наблюдение, тъй като е изпълнено условието на разрешението за употреба. То се отнася до провеждането на постмаркетингово обсервационно кохортно проучване за безопасност за определяне на честотата и сравняване на безопасността по отношение на избрани сърдечносъдови и мозъчносъдови събития (инфаркт на миокарда, инсулт, сърдечна недостатъчност или внезапна сърдечна смърт) при пациенти с ХОББ, използващи инхалаторно комбинацията UMEC/VI или инхалаторно UMEC в сравнение с тиотропиум (проучване 201038), наложено като условие на разрешението за употреба (PASS категория 1) поради съображения, свързани със сърдечносъдовата и мозъчносъдовата безопасност. Съгласно протокола коефициентът на риск (HR) и 95% CI са изчислени за сравнението на всяко от леченията; критерият за неинфериорност е горната граница на двустранния 95%-ен доверителен интервал (CI) на коефициента на риск да не надвишава 2,0 и долната граница на 95% CI да не надвишава 1,0. Проучени са и други вторични крайни точки за безопасност. Оценени са и резултати за ефективност, като продължаваща употреба на проучваното лекарство, честота на обострянията.

Коригираният HR (95% CI) за съставния резултат е 1,254 (0,830; 1,896) за кохортите UMEC спрямо тиотропиум и 1,352 (0,952; 1,922) за UMEC/VI спрямо тиотропиум. Коригираният HR за UMEC/VI спрямо тиотропиум е не статистически значим, но близко до определените граници. В кохортата на UMEC/VI се наблюдава повишен риск от инфаркт на миокарда в сравнение с тиотропиум: коригиран HR 2,195 (1,053; 4,575). Рискът от инфаркт на миокарда е по-нисък при сравнението на UMEC с тиотропиум (коригиран HR (95% CI) 1,754 (0,748; 4,115)). Трябва да се има предвид, че проучването е със статистическа мощност, достатъчна само за тестване за разлики между кохортите по отношение на първичната съставна крайна точка, а не за тестване за неинфериорност по отношение на вторичните крайни точки; въпреки това трябва да се отбележи тази разлика в риска от инфаркт на миокарда.

ХОББ, пневмония и инфекция на долните дихателни пътища са най-често съобщаваните събития при пациенти, които са получавали UMEC/VI по-дълго от една година. Повечето от сериозните събития се отдават на обостряне, усложняващо ХОББ в напреднал стадий в повечето случаи; изключва се потенциална връзка с лечението с UMEC/VI.

В заключение PRAC счита, че съотношението полза/риск за съответните лекарствени продукти е непроменено.

Това PASS проучване е било условие на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи активното вещество умеклидиниев бромид, умеклидиниев бромид/вилантерол. Сега това условие се счита за изпълнено и съответно се препоръчва актуализиране на точка „Условия или ограничения за безопасна и ефективна употреба на лекарствения продукт“ в Приложение II с премахване на това условие, както и заличаване на текстовете относно допълнително наблюдение в Приложения I и III.

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за умеклидиниев бромид, умеклидиниев бромид/вилантерол СНМР счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) умеклидиниев бромид, умеклидиниев бромид/вилантерол, е непроменено с предложените промени в продуктова информация.

СНМР препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.