

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

ANORO ELLIPTA 55 míkrog/22 míkrog innöndunarduft, afmældir skammtar

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver stök innöndun gefur skammt (skammt sem fer í gegnum munnstykkið) sem er 65 míkrog af umeclidiniumbrómíði sem jafngildir 55 míkrog af umeclidiniumi og 22 míkrog af vílanteróli (sem trífenatat). Þetta samsvarar afmældum skammti sem er 74,2 míkrog af umeclidiniumbrómíði sem jafngildir 62,5 míkrog af umeclidiniumi og 25 míkrog af vílanteróli (sem trífenatat).

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver gefinn skammtur inniheldur u.þ.b. 25 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innöndunarduft, afmældir skammtar (innöndunarduft).

Hvít duft í ljósgráu innöndunartæki (ELLIPTA) með rauðu loki á munnstykki og skammtateljara.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

ANORO ELLIPTA er ætlað til notkunar sem berkjuvíkkandi viðhaldsmeðferð gegn einkennum hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna lungnateppu.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

##### *Fullorðnir*

Ráðlagður skammtur er ein innöndun af ANORO ELLIPTA 55/22 míkrog einu sinni á dag.

ANORO ELLIPTA skal gefa á sama tíma dag hvern til að viðhalda berkjuvíkkun. Hámarksskammtur er einn innöndunarskammtur af ANORO ELLIPTA 55/22 míkrog einu sinni á dag.

##### *Sérstakir sjúklingahópar*

##### *Aldraðir sjúklingar*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

## Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsalvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Notkun ANORO ELLIPTA hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og skal gæta varúðar við notkun þess.

## Börn

Notkun ANORO ELLIPTA við ábendingunni langvinnri lungnateppu á ekki við hjá börnum (yngri en 18 ára).

## Lyfjagjöf

ANORO ELLIPTA er aðeins til innöndunar.

Leiðbeiningarnar hér á eftir fyrir 30 skammta innöndunartæki (30 daga birgðir) eiga einnig við um 7 skammta innöndunartækið (7 daga birgðir).

ELLIPTA innöndunartækið inniheldur afmælda skammta og er tilbúið til notkunar.

Innöndunartækinu er pakkað í bakka sem inniheldur þurrkpoka til að minnka raka. Hendið þurrkpokanum og ekki má opna hann, borða eða anda honum að sér. Ráðleggja skal sjúklingi að opna ekki bakkann fyrr en hann er tilbúinn að anda inn skammti.

Innöndunartækið er lokað þegar það er fyrst tekið úr lokaða bakkanum. „Fargist“ dagsetning skal skráð á miðann á innöndunartækinu, í rýmið sem til þess er ætlað. „Fargist“ dagsetningin er 6 vikum eftir að bakkinn er opnaður. Eftir það á ekki lengur að nota innöndunartækið. Farga má bakkanum eftir að hann hefur verið opnaður.

Ef lokið á innöndunartækinu er opnað og því lokað án þess að lyfinu sé andað inn, tapast skammturinn. Skammturinn sem tapast er örugglega geymdur í innöndunartækinu, en verður ekki lengur aðgengilegur til innöndunar.

Það er ekki hægt að taka af slyzni viðbótarmagn af lyfinu eða tvöfaldan skammt í einni innöndun.

## Leiðbeiningar um notkun:

### a) Skammtur undirbúinn

Opnaðu lokið þegar anda á inn skammti. Ekki hrista innöndunartækið.

Renndu lokinu niður þar til heyrst „smellur“. Lyfið er nú tilbúið til innöndunar.

Skammtateljarinn telur niður um 1 því til staðfestingar. Ef skammtateljarinn telur ekki niður þegar „smellur“ heyrst gefur innöndunartækið ekki lyf. Skilið því aftur í apótekið og fáið ráðleggingar.

### b) Hvernig á að anda lyfinu inn

Haltu innöndunartækinu langt frá munninum og andaðu eins vel frá þér og þú getur með góðu móti. Ekki anda frá þér í gegnum innöndunartækið.

Settu munnstykkið á milli varanna og lokaðu munninum þétt umhverfis það. Ekki teppa loftopin með fingrunum.

- Andaðu rólega, jafnt og djúpt að þér. Haltu niðri í þér andanum eins lengi og þú getur (a.m.k. 3-4 sekúndur).
- Taktu innöndunartækið frá munninum.
- Andaðu hægt og rólega frá þér.

Ekki er víst að þú finnr fyrir bragði eða áferð lyfsins, jafnvel þótt innöndunartækið sé notað á réttan hátt.

Munnstykkið á innöndunartækinu má hreinsa með þurri bréfpurrku áður en lokinu er rennt til baka.

### c) **Lokaðu innöndunartækinu**

Renndu lokinu upp eins langt og það kemst til að hylja munnstykkið.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Astmi

Ekki skal nota umeclidinium/vílanteról hjá sjúklingum með astma þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum hópi sjúklinga.

#### Óvæntur berkjukrampi

Gjöf umeclidiniums/vílanteróls getur valdið óvæntum berkjukrampa sem getur verið lífshættulegur. Hætta skal meðferð með umeclidiniumi/vílanteróli strax ef óvæntur berkjukrampi kemur fram og hefja aðra meðferð ef þörf krefur.

#### Ekki til notkunar í bráðatilvikum

Umeclidinium/vílanteról er ekki ætlað til meðferðar við bráðum berkjukrampa.

#### Sjúkdómsversnun

Aukin notkun skjótvirkra berkjuvikkandi lyfja gegn einkennum bendir til verri sjúkdómsstjórnunar. Ef langvinn lungnateppa versnar meðan á meðferð með umeclidiniumi/vílanteróli stendur skal endurmeta sjúklinginn og meðferðaráætlunina gegn langvinnu lungnateppunni.

#### Áhrif á hjarta og æðar

Áhrif á hjarta og æðar, svo sem hjartsláttartruflanir t.d. gáttatif og hraðtaktur, geta komið fram eftir gjöf múskarínviðtakablokka og adrenvirkra lyfja þ.m.t. umeclidiniums/vílanteróls. Sjúklingar með klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm sem ekki náðist stjórn á voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Því skal gæta varúðar við notkun umeclidiniums/vílanteróls hjá sjúklingum með alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma.

#### Andmúskarínvirkni

Vegna andmúskarínvirkni umeclidiniums/vílanteróls skal gæta varúðar við notkun hjá sjúklingum með þvagteppu eða þrönghornsgláku.

#### Blóðkalíumlækkun

Beta<sub>2</sub>-adrenvirkir örvar geta valdið verulegri blóðkalíumlækkun hjá sumum sjúklingum, sem getur valdið aukaverkunum á hjarta og æðar. Lækkun kalíums í sermi er yfirleitt skammvinn og krefst ekki uppbótarmeðferðar.

Engin áhrif af klínískri þýðingu komu fram af völdum blóðkalíumlækkunar í klínískum rannsóknum með umeclidiniumi/vílanteróli við notkun ráðlagðra skammta. Gæta skal varúðar þegar umeclidinium/vílanteról er notað ásamt öðrum lyfjum sem einnig geta valdið blóðkalíumlækkun (sjá kafla 4.5).

#### Blóðsykurshækkun

Beta<sub>2</sub>-adrenvirkir örvar geta valdið skammvinnri blóðsykurshækkun hjá sumum sjúklingum.

Engin áhrif af klínískri þýðingu á glúkósa í plasma komu fram í klínískum rannsóknum á umeclidiniumi/vílanteróli við notkun ráðlagðra skammta. Þegar meðferð með umeclidiniumi/vílanteróli er hafin skal hafa nákvæmara eftirlit með glúkósa í plasma hjá sjúklingum með sykursýki.

#### Undirliggjandi sjúkdómar

Gæta skal varúðar við notkun umeclidiniums/vílanteróls hjá sjúklingum með krampasjúkdóma eða skjaldvakaeytrun og hjá sjúklingum sem eru óvenjunæmir fyrir beta<sub>2</sub>-adrenvirkum örvum.

#### Hjálparefni

Þetta lyf inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Beta-adrenvirkir blokkar

Lyf sem innihalda beta-adrenvirka blokka geta dregið úr eða hindrað áhrif beta<sub>2</sub>-adrenvirkra örva, svo sem vílanteróls. Samhliða notkun hvort sem er ósértæks eða sértæks beta-adrenvirks blokka skal forðast nema slík notkun sé mjög brýn.

#### Milliverkanir tengdar umbrotum og ferjum

Vílanteról er hvarfefni sýtókróms P450 3A4 (CYP3A4). Samhliða gjöf öflugra CYP3A4-hemla (t.d. ketókónazóls, klaritrómýcíns, ítrakónazóls, rítónavírs, telitrómýcíns) getur hindrað umbrot og aukið altæka útsetningu fyrir vílanteróli. Gjöf samhliða ketókónazóli (400 mg) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jók AUC<sub>(0-t)</sub> fyrir vílanteról um að meðaltali 65% og C<sub>max</sub> um að meðaltali 22%. Aukningin í útsetningu vílanteróls tengdist ekki auknum beta-adrenvirkum altækum áhrifum á hjartsláttartíðni, kalíum í blóði eða QT bil (leiðrétt skv. aðferð Fridericia). Ráðlagt er að gæta varúðar þegar umeclidinium/vílanteról er gefið ásamt ketókónazóli og öðrum þekktum öflugum CYP3A4-hemlum þar sem hættu er á aukinni altækri útsetningu fyrir vílanteróli, sem getur aukið hættu á aukaverkunum. Verapamíl, miðlungsöflugur CYP3A4-hemill, hafði ekki veruleg áhrif á lyfjahvörf vílanteróls.

Umeclidinium er hvarfefni sýtókróms P450 2D6 (CYP2D6). Lyfjahvörf umeclidiniums við stöðuga þéttni voru metin hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem skorti CYP2D6 (einstaklingar með skert umbrot). Engin áhrif komu fram á AUC eða C<sub>max</sub> fyrir umeclidinium við 8-faldan skammt. U.þ.b. 1,3-föld aukning á AUC fyrir umeclidinium kom fram við 16-faldan skammt, án áhrifa á C<sub>max</sub> fyrir umeclidinium. Miðað við stærðargráðu þessara breytinga er ekki búist við neinum lyfjahvarfamilliverkunum sem hafa klíníska þýðingu við gjöf umeclidiniums/vílanteróls samhliða CYP2D6-hemlum eða við notkun hjá sjúklingum með meðfæddan skort á virkni CYP2D6 (með skert umbrot).

Bæði umeclidinium og vílanteról eru hvarfefni P-glykópróteinferja (P-gp). Áhrif miðlungsöfluga P-gp-hemilsins verapamíls (240 mg einu sinni á dag) á lyfjahvörf umeclidiniums og vílanteróls við stöðuga þéttni voru metin hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Engin áhrif komu fram af völdum verapamíls á C<sub>max</sub> fyrir umeclidinium eða vílanteról. U.þ.b. 1,4-föld aukning kom fram á AUC fyrir umeclidinium, en engin áhrif á AUC fyrir vílanteról. Miðað við stærðargráðu þessara breytinga er ekki búist við neinum lyfjahvarfamilliverkunum af klínískri þýðingu við gjöf umeclidiniums/vílanteróls samhliða P-gp-hemlum.

#### Önnur andmúskarín- og adrenhermandi lyf

Gjöf umeclidiniums/vílanteróls samhliða öðrum langverkandi múskarínblokkum, langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkum örvum eða lyfjum sem innihalda annað þessara efna hefur ekki verið rannsökuð og er því ekki ráðlögð þar sem það getur aukið líkur á þekktum aukaverkunum múskarínblokka eða beta<sub>2</sub>-adrenvirkara örva (sjá kafla 4.4 og 4.9).

### Blóðkalíumlækkun

Samhliða blóðkalíumlækkandi meðferð með metýlxantínafléiðum, sterum eða þvagræsilyfjum sem ekki eru kalíumsparandi getur aukið hugsanleg blóðkalíumlækkandi áhrif beta<sub>2</sub>-adrenvirkra örva og skal því gæta varúðar við notkun þeirra (sjá kafla 4.4).

### Önnur lyf við langvinnri lungnateppu

Þó engar formlegar milliverkanarannsóknir hafi verið gerðar *in vivo*, hefur umeclidinium/vílanteról verið notað samhliða öðrum lyfjum við langvinnri lungnateppu, þ.m.t. skjótvirkum adrenvirkum berkjuvíkkandi lyfjum og barksterum til innöndunar, án klínískra vísbendinga um milliverkanir.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun umeclidiniums/vílanteróls hjá barnshafandi konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun við útsetningu sem ekki hefur klíníska þýðingu eftir gjöf vílanteróls (sjá kafla 5.3).

Aðeins skal nota umeclidinium/vílanteról á meðgöngu ef ætlaður ávinningur fyrir móðurina réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort umeclidinium eða vílanteról skiljast út í brjóstamjólk. Aðrir beta<sub>2</sub>-adrenvirkir örvar greinast í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu hjá nýburum/ungbörnum. Taka skal ákvörðun um hvort hætta skuli brjóstgjöf eða meðferð með umeclidiniumi/vílanteróli að teknu tilliti til ávinnings af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinnings móðurinnar af meðferð.

### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif umeclidinium/vílanteróls á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir benda hvorki til að umeclidinium né vílanteról hafi áhrif á frjósemi.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Umeclidinium/vílanteról hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggisupplýsingum

Nefkoksbólga (9%) var algengasta aukaverkunin sem greint var frá við notkun umeclidiniums/vílanteróls.

### Tafla yfir aukaverkanir

Öryggisupplýsingar ANORO ELLIPTA byggja á reynslu af notkun umeclidiniums/vílanteróls og efnanna hvors um sig í klínísku þróunaráætluninni sem náði til 6.855 sjúklinga með langvinna lungnateppu og á aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu. Klíníska þróunaráætlunin náði til 2.354 sjúklinga sem fengu umeclidinium/vílanteról einu sinni á dag í III. stigs rannsóknnum sem stóðu yfir í 24 vikur eða lengur. Af þeim fengu 1.296 sjúklingar ráðlagðan skammt, 55/22 míkróg í 24 vikna rannsóknnum, 832 sjúklingar fengu stærri skammt, 113/22 míkróg í 24 vikna rannsóknnum og 226 sjúklingar fengu 113/22 míkróg í 12-mánaða rannsókn.

Tíðni aukaverkana í töflunni hér á eftir byggir á óleiðréttum (crude) tíðnihlutföllum sem komu fram í sameinuðum niðurstöðum fimm 24-vikna rannsóknnum og í 12-mánaða rannsókninni.

Tíði aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $\leq 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Þvagfærasýking Skútabólga Nefkoksbólga Kokbólga Efri öndunarfærasýking	Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar
Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð þ.m.t.:  Útbrot  Bráðaofnæmi, ofnæmisbjúgur og ofsakláði	Sjaldgæfar   Mjög sjaldgæfar
Taugakerfi	Höfuðverkur Skjálfti Truflanir á bragðskyni Sundl	Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt
Augu	Þokusýn Gláka Aukinn augnþrýstingur Augnverkur	Mjög sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar
Hjarta	Gáttatif Ofanslegilshraðtaktur Sleglasértaktur Hraðtaktur Ofanslegla aukaslög Hjartsláttarónot	Sjaldgæfar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti Verkur í munnkoki Raddtruflun Óvæntur berkjukrampi	Algengar Algengar Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar
Meltingarfæri	Hægðatregða Munnþurrkur	Algengar Algengar
Húð og undir húð	Útbrot	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvakrampar	Sjaldgæfar
Nýru og þvagfæri	Þvagteppa Þvaglátstregða Tæmingarhindrun þvagblöðru	Mjög sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

#### **4.9 Ofskömmun**

Ofskömmun umeclidiniams/vílanteróls veldur líklega einkennum af völdum verkunar hvors efnis um sig, svipuðum þekktum aukaverkunum múskarínblokka (t.d. munnþurrki, vandamálum við aðlögun sjónar og hraðtakti) eða þeim er fylgja ofskömmun annarra beta<sub>2</sub>-adrenvirkra örva (t.d. hjartsláttartruflunum, skjálfta, höfuðverk, hjartsláttarónotum, ógleði, of háum blóðsykri og blóðkaliumlækkun).

Við ofskömmun skal sjúklingur fá viðeigandi stuðningsmeðferð ásamt eftirliti eftir þörfum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við teppusjúkdómum í öndunarvegi, adrenvirk lyf í blöndu með andkólínvirkum lyfjum, þ.m.t. þriggja lyfja blanda með barksterum, ATC-flokkur: R03AL03

#### Verkunarháttur

Umeclidinium/vílanteról er samsettur langverkandi múskarínviðtakablokki/langverkandi beta<sub>2</sub>-adrenvirkur örvi (LAMA/LABA) til innöndunar. Eftir innöndun hafa bæði lyfin staðbundin berkjuvíkkandi áhrif í öndunarvegi, hvort með sínum hætti.

#### *Umeclidinium*

Umeclidinium er langverkandi múskarínviðtakablokki (einnig kallaður andkólínvirkur-hemill). Það er kínuclidínafleiða sem er virk á ýmsar undirtegundir múskarínvirkra viðtaka. Umeclidinium hefur berkjuvíkkandi áhrif með samkeppnishindrun á bindingu acetýlkólíns við múskarínvirka viðtaka í sléttum vöðvum í öndunarvegi. Hæg afturkræfni kemur fram við múskarínviðtaka í undirflokki M3 hjá mönnum *in vitro* og löng verkun *in vivo* við gjöf beint í lungu í forklínískum líkönum.

#### *Vílanteról*

Vílanteról er sértækur langverkandi, beta<sub>2</sub>-adrenvirkur viðtakaörvi (beta<sub>2</sub>-adrenvirkur örvi). Lyfjafræðileg áhrif beta<sub>2</sub>-adrenvirkra örva, þ.m.t. vílanteról eru a.m.k. að hluta vegna örvunar adenýlatcýklasa innan frumna, ensímsins sem hvetur umbreytingu adenósínþrífosfats (ATP) yfir í hringlaga-3', 5'-adenósíneinfosfat (hringlaga AMP). Aukin þéttni hringlaga AMP veldur slökun í sléttum vöðvum í berkjum og hindrar losun miðla fyrir skyndilegt ofnæmi úr frumum, einkum mastfrumum.

#### Lyfhrif

Í 6 mánaða III. stigs rannsókn kom fram bati á lungnastarfsemi af klínísku mikilvægi við notkun umeclidiniums/vílanteróls miðað við lyfleysu (mældur sem útöndunarrúmmál á 1 sekúndu [FEV<sub>1</sub>]) á 24 klst. eftir gjöf einu sinni á dag, sem var greinilegur 15 mínútum eftir gjöf fyrsta skammtsins (112 ml aukning miðað við lyfleysu ( $p < 0.001^1$ )). Mesta aukning á FEV<sub>1</sub> á fyrstu 6 klst. eftir gjöf skammts miðað við lyfleysu var að meðaltali 224 ml ( $p < 0,001$ ) í viku 24. Engar vísbendingar voru um að verkun ANORO ELLIPTA minnkaði með tímanum.

#### *Raflífeðlisfræði hjartans*

Áhrif umeclidinium/vílanteróls á QT bil voru metin í rannsókn á QT bili, með samanburði við lyfleysu og með virkum samanburði (moxifloxacin) með gjöf umeclidiniums/vílanteróls 113/22 míkrog eða 500/100 míkrog (afmældur átta sinnum ráðlagður skammtur af umeclidinium og fjórum sinnum ráðlagður skammtur af vílanteróli) einu sinni á dag í 10 daga hjá 103 heilbrigðum sjálfboðaliðum. Meðalmunur á hámarks lengingu QT bils (leiðréttu samkvæmt aðferð Fridericia, QT<sub>cF</sub>) miðað við lyfleysu eftir leiðréttingu miðað við grunnildi var 4,3 (90% CI=2,2 til 6,4) millisekúndur sem kom fram 10 mínútum eftir gjöf umeclidiniums/vílanteróls 113/22 míkrog og 8,2 (90% CI=6,2 til 10,2) millisekúndur sem kom fram 30 mínútum eftir gjöf umeclidiniums/vílanteróls 500/100 míkrog. Engin áhrif af klínískri þýðingu er auka hjartsláttartruflanir tengdar lengingu QT bils komu fram með umeclidiniumi/vílanteróli 113/22 míkrog.

Skammtaháð aukning í hjartsláttartíðni kom einnig fram. Meðalmunur á hjartsláttartíðni miðað við lyfleysu þegar leiðrétt hafði verið miðað við grunnildi, var að hámarki 8,4 (90% CI=7,0 - 9,8) slög/mínútu 10 mínútum eftir gjöf umeclidiniums/vílanteróls 113/22 míkrog og 20,3 (90% CI=18,9 - 21,7) 10 mínútum eftir gjöf umeclidiniums/vílanteróls 500/100 míkrog.

Engin klínísk marktæk áhrif komu fram á hjartsláttartíðni í 24-klst. Holter sírita hjá 53 sjúklingum með langvinna lungnateppu sem fengu meðferð með umeclidiniumi/vílanteróli 55/22 míkrog einu

---

\* Þessi rannsókn var gerð með tölfræðilegri þrepaaðferð (step-down statistical testing procedure) og reyndist munurinn ekki tölfræðilega marktækur. Því er ekki hægt að draga ályktanir varðandi tölfræðilega þýðingu.



sinni á dag í einni 6 mánaða rannsókn, eða hjá 55 sjúklingum til viðbótar sem fengu 113/22 míkróg einu sinni á dag í annarri 6 mánaða rannsókn og 226 sjúklingum sem fengu 113/22 míkróg einu sinni á dag í 12 mánaða rannsókninni.

#### Verkun og öryggi

Lagt var mat á verkun umeclidiniums/vílanteróls við gjöf einu sinni á dag í átta III. stigs rannsóknum hjá 6.835 fullorðnum sjúklingum með klínískt greinda langvinna lungnateppu; 5.618 sjúklingar úr fimm 6-mánaða rannsóknum (tveimur með samanburði við lyfleysu og þremur með virkum samanburði [tíótrópíum]), 655 sjúklingar úr tveimur 3-mánaða rannsóknum á áreynsluþoli/lungnastarfsemi og 562 sjúklingar úr 12 mánaða stuðningsrannsókn.

#### *Áhrif á lungnastarfsemi*

Við notkun ANORO ELLIPTA kom fram bati á lungnastarfsemi (skilgreindur sem breyting á lággildi FEV<sub>1</sub> frá grunnildi) í nokkrum rannsóknum. Í einni 6 mánaða III. stigs rannsókn reyndist ANORO ELLIPTA hafa tölfraðilega marktæk áhrif á hækkun lággildis FEV<sub>1</sub> (aðalendapunktur) í viku 24 miðað við lyfleysu og báða eins lyfs meðferðararmana. Auk þess var sýnt fram á klínískt mikilvæga og tölfraðilega marktæka hækkun á lággildi FEV<sub>1</sub> með ANORO ELLIPTA samanborið við tíótrópíum í tveimur af þremur 6-mánaða rannsóknunum með virkum samanburði og tölulega meiri hækkun miðað við tíótrópíum í þriðju rannsókninni með virkum samanburði (sjá töflu 1). Ekkert dró úr berkjuvikkandi áhrifum með tímanum.

#### *Áhrif á einkenni*

Mæði:

Áhrif ANORO ELLIPTA 55/22 míkróg gegn mæði reyndust tölfraðilega marktæk og af klínísku mikilvægi miðað við hækkun á TDI mælikvarðanum (focal score) í viku 24 (lykilaukaendapunktur) samanborið við lyfleysu (sjá töflu 1). Framfarir samkvæmt TDI mælikvarða samanborið við hvort virka efni um sig og tíótrópíum voru ekki tölfraðilega marktækar (sjá töflu 1).

Hlutfall sjúklinga sem svaraði með a.m.k. klínískt mikilvægum lágmarksmun (MCID), 1 stigi á TDI mælikvarða í viku 24, var hærra fyrir ANORO ELLIPTA (58%) samanborið við lyfleysu (41%) og hvort virka efnið um sig (53% fyrir umeclidinium og 51% fyrir vílanteról).

Heilsutengd lífsgæði:

ANORO ELLIPTA hefur einnig reynst bæta heilsutengd lífsgæði mæld samkvæmt SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) sem kemur fram með lækkun á heildarskori samkvæmt SGRQ í viku 24 samanborið við lyfleysu og hvort virka efnið um sig (sjá töflu 1). Tölfraðilega marktæk lækkun á SGRQ heildarskori kom fram við notkun ANORO ELLIPTA samanborið við tíótrópíum í einni af rannsóknunum þremur með virkum samanburði (sjá töflu 1).

Hlutfall sjúklinga sem svaraði með a.m.k. MCID samkvæmt SGRQ kvarða (skilgreint sem lækkun um 4 stig frá grunnildi) í viku 24 var hærra fyrir ANORO ELLIPTA (49%) samanborið við lyfleysu (34%) og hvort virka efnið um sig (44% fyrir umeclidinium og 48% fyrir vílanteról). Í einni rannsókn með virkum samanburði svaraði hærra hlutfall sjúklinga sem fengu ANORO ELLIPTA með bata samkvæmt SGRQ skori sem hafði klíníska þýðingu í viku 24 (53%) samanborið við tíótrópíum (46%). Í hinum tveimur rannsóknunum með virkum samanburði náði svipað hlutfall sjúklinga a.m.k. MCID með ANORO ELLIPTA og tíótrópíum; 49% og 54% fyrir ANORO ELLIPTA 55/22 míkróg og 52% og 55% fyrir tíótrópíum.

#### *Notkun bráðalyfs*

ANORO ELLIPTA dró úr notkun bráðalyfs (salbútamóls) á 1.-24. viku samanborið við lyfleysu og umeclidinium (sjá töflu 1) og sýndi aukið hlutfall daga sem ekki var þörf fyrir bráðalyf (að meðaltali 11,1%) frá upphafsgildi samanborið við lækkun frá upphafsgildi fyrir lyfleysu (að meðaltali 0,9%).

Í 6 mánaða rannsóknunum þremur með samanburði við lyfleysu minnkaði ANORO ELLIPTA notkun bráðalyfs (salbútamóls) samanborið við tíótrópíum. Tölfraðilega marktæk minnkun kom fram í tveimur af rannsóknunum (sjá töflu 1). Hlutfall daga þar sem ekki var þörf fyrir bráðalyf (að meðaltali

á bilinu 17,6% til 21,5%) jókst meira frá upphafsgildi við notkun ANORO ELLIPTA samanborið við tíótrópíum (að meðaltali á bilinu 11,7% til 13,4%) í öllum rannsóknunum þremur.

**Tafla 1. Niðurstöður hvað varðar lungnastarfsemi, einkenni og heilsutengd lífsgæði í viku 24**

Meðferð með ANORO ELLIPTA 55/22 míkróg	Meðferðarmunur <sup>1</sup> (95% öryggisbil, p-gildi)			
	Lággildi FEV <sub>1</sub> (ml)	TDI mælikvarði (focal score)	SGRQ heildarskor	Notkun bráðalyfs <sup>3</sup>
ANORO ELLIPTA (N = 413) miðað við lyfleysu (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) miðað við umeclidinium 55 míkróg (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) miðað við vílanteról 22 míkróg (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) miðað við tíótrópíum 18 míkróg (ZEP117115 rannsóknin)	112 (81, 144) <0,001	ekki metið	-2,10 (-3,61; -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7; -0,2) <0,001
ANORO ELLIPTA (N=207) miðað við tíótrópíum 18 míkróg (N = 203) (DB2113360 rannsóknin)	90 (39, 141) <0,001	0,1 <sup>2</sup> (-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) miðað við tíótrópíum 18 míkróg (N = 215) (DB2113374 rannsóknin)	60 (10, 109) 0,018*		-0,17 (-2,85; 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2; 0,0) 0,069

N= stærð þýðis sem ætlunin var að meðhöndla

1. Meðaltöl minnstu kvaðrata (least squares mean)
2. Samanteknar upplýsingar úr rannsóknunum DB2113360 og DB2113374
3. Munur á meðalfjölda innandaðra skammta á vikum 1-24

Stærri skammtur af umeclidiniumi/vílanteróli (113/22 míkróg) var einnig rannsakaður í 24-vikna klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu og í tveimur af 24-vikna rannsóknunum þremur með virkum samanburði. Niðurstöðurnar voru svipaðar og þær voru fyrir ANORO ELLIPTA skammtinn og studdu enn frekar upplýsingar um verkun ANORO ELLIPTA.

#### Versnun langvinnrar lungnateppu

Í 24 vikna rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með einkenni langvinnrar lungnateppu minnkaði ANORO ELLIPTA hættuna á miðlungsalvarlegri/alvarlegri versnun langvinnrar lungnateppu um 50% miðað við lyfleysu (samkvæmt greiningu á tíma að fyrstu versnun: Áhættuhlutfall (HR) 0,5; 95% CI: 0,3; 0,8; p=0,004\*); um 20% miðað við umeclidinium (HR 0,8; 95% CI: 0,5; 1,3 p=0,391); og um 30% samanborið við vílanteról (HR 0,7; 95% CI: 0,4; 1,1; p=0,121). Í rannsóknunum þremur með virkum samanburði hjá sjúklingum með einkenni langvinnrar lungnateppu minnkaði hættan á miðlungsalvarlegri/alvarlegri versnun langvinnrar lungnateppu um

\* Þessi rannsókn var gerð með tölfræðilegri þrepaaðferð (step-down statistical testing procedure) og reyndist munurinn ekki tölfræðilega marktækur. Því er ekki hægt að draga ályktanir varðandi tölfræðilega þýðingu.

50% samanborið við tíótrópíum (HR 0,5; 95% CI: 0,3; 1,0; p=0,044) í einni rannsókn. Í hinum tveimur rannsóknunum jókst hættan á miðlungsalvarlegri/alvarlegri versnun langvinnrar lungnateppu um annars vegar 20% (HR 1,2; 95% CI: 0,5; 2,6; p=0,709) og hins vegar 90% (HR 1,9; 95% CI: 1,0; 3,6; p=0,062). Þessar rannsóknir voru ekki hannaðar sérstaklega til að meta áhrif meðferðar á versnun langvinnrar lungnateppu og sjúklingar voru látnir hætta þátttöku þegar versnun kom fram.

#### *Stuðningsrannsóknir á verkun*

Í slembiraðaðri, tvíblindri 52 vikna rannsókn (CTT116855, IMPACT) var 10.355 fullorðnum sjúklingum með einkenni langvinnrar lungnateppu og sögu um 1 eða fleiri miðlungsalvarlega/alvarlega versnun á undangengnum 12 mánuðum slembiraðað (1:2:2) til að fá meðferð með umeclidinium/vílanteról (UMEC/VI 55/22 míkrog), flútíkasónfúróat/umeclidinium/vílanteról (FF/UMEC/VI 92/55/22 míkrog) eða flútíkasónfúróat/vílanteról (FF/VI 92/22 míkrog) einu sinni á dag í einu innöndunartæki. Aðalendapunkturinn var árleg tíðni miðlungsalvarlegrar og alvarlegrar versnunar hjá þeim sem voru á meðferð með FF/UMEC/VI samanborið við FF/VI eða UMEC/VI. Árleg meðaltíðni versnunar var 0,91 fyrir FF/UMEC/VI, 1,07 fyrir FF/VI og 1,21 fyrir UMEC/VI

Samanburðurinn á FF/UMEC/VI við FF/VI og UMEC/VI leiddi í ljós tölfræðilega marktæka 14,8% minnkun á hættunni á miðlungsalvarlegri/alvarlegri versnun (samkvæmt greiningu á tíma að fyrstu versnun) (áhættuhlutfall 0,85; 95% CI: 0,80; 0,91; p<0,001) og 16,0% minnkun á hættunni á miðlungsalvarlegri/alvarlegri versnun (samkvæmt greiningu á tíma að fyrstu versnun) (áhættuhlutfall 0,84; 95% CI: 0,78; 0,91; p<0,001), tilgreint í sömu röð.

#### *Áreynsluþol og lungnarúmmál*

ANORO ELLIPTA 55/22 míkrog bætti áreynsluþol samanborið við lyfleysu samkvæmt ESWT (Endurance Shuttle Walk Test) í fyrri rannsókninni en ekki þeirri seinni og jók mælt rúmmál lungna samanborið við lyfleysu í báðum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna lungnateppu og ofurþan (hyperinflation) (slakmál, [FRC] >120%). Í fyrri rannsókninni með ANORO ELLIPTA 55/22 míkrog fékkst tölfræðilega marktæk og af klínískri þýðingu, lenging (miðað við mikilvægan lágmarksmun (MCID á milli 45 til 85 sekúndur) á áreynsluþolstíma (EET (Exercise Endurance Time)) samanborið við lyfleysu 3 klst. eftir notkun skammts í viku 12 (69,4 sek [p=0,003]). Bættur áreynsluþolstími samanborið við lyfleysu kom fram á degi 2 og hann hélst í viku 6 og viku 12. Í seinni rannsókninni var meðferðarmunur á áreynsluþolstíma miðað við ANORO ELLIPTA og lyfleysu 21,9 sekúndur (p=0, 234) í viku 12.

Í fyrri rannsókninni á ANORO ELLIPTA 55/22 míkrog samanborið við lyfleysu, fékkst einnig tölfræðilega marktækur bati hvað varðar breytingar miðað við grunnildi á lungnarúmmáli við lággildi og 3 klst. eftir notkun skammts í viku 12 (aðmál (inspiratory capacity): 237 ml og 316 ml, loftleif (residual volume): -466 ml og -643 ml og FRC: -351 ml og -522 ml, p<0,001\* í öllum tilvikum). Í seinni rannsókninni á ANORO ELLIPTA 55/22 míkrog samanborið við lyfleysu, fékkst bati hvað varðar breytingar miðað við grunnildi á lungnarúmmáli við lággildi og 3 klst. eftir notkun skammts í viku 12 (aðmál: 198 ml og 238 ml, loftleif: -295 ml og -351 ml og FRC: -238 ml og -302 ml, p<0,001\* í öllum tilvikum).

#### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ANORO ELLIPTA hjá öllum undirhópum barna við langvinnri lungnateppu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

---

\* Þessi rannsókn var gerð með tölfræðilegri þrepaaðferð (step-down statistical testing procedure) og reyndist munurinn ekki tölfræðilega marktækur. Því er ekki hægt að draga ályktanir varðandi tölfræðilega þýðingu.

Þegar umeclidinium og vílanteról voru gefin saman til innöndunar, voru lyfjahvörf hvors þáttar um sig svipuð og komu fram við gjöf hvors virks efnis um sig. Því er hægt að fjalla um lyfjahvörf efnanna hvors í sínu lagi.

### Frásog

#### *Umeclidinium*

Eftir gjöf umeclidiniums með innöndun hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum kom  $C_{max}$  fram eftir 5 til 15 mínútur. Heildaraðgengi umeclidiniums við innöndun var að meðaltali 13% af skammtinum, en frásog frá meltingarvegi var hverfandi. Við endurtekna skömmtun umeclidiniums til innöndunar náðist stöðug þéttni innan 7 til 10 daga, með 1,5 til 1,8-faldri uppsöfnun.

#### *Vílanteról*

Eftir gjöf vílanteróls með innöndun hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, kom  $C_{max}$  fram eftir 5 til 15 mínútur. Heildaraðgengi vílanteróls eftir innöndun var 27%, en frásog frá meltingarvegi var hverfandi. Við endurtekna skömmtun vílanteróls til innöndunar náðist stöðug þéttni innan 6 daga, með allt að 2,4-faldri uppsöfnun.

### Dreifing

#### *Umeclidinium*

Eftir gjöf í bláæð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var dreifingarrúmmál að meðaltali 86 lítrar. Próteinbinding í mannplasma *in vitro* var að meðaltali 89%.

#### *Vílanteról*

Eftir gjöf á bláæð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var dreifingarrúmmál að meðaltali 165 lítrar. Próteinbinding í mannplasma *in vitro* var að meðaltali 94%.

### Umbrot

#### *Umeclidinium*

*In vitro* rannsóknir sýndu að umeclidinium er umbrotið aðallega af sýtókróm P 450 2D6 (CYP2D6) og er hvarfefni P-glýkópróteinferjunnar (P-gp). Aðalumbrotaleiðir umeclidiniums eru oxun (hýdroxylering, O-alkýlsvipting), fylgt eftir með samtengingu (samtengingu við glúkúróníð o.s.frv.), sem veldur myndun ýmissa umbrotsefna sem annaðhvort hafa minni lyfjafræðilega virkni eða sem ekki hefur verið sýnt fram á lyfjafræðilega virkni fyrir. Altæk útsetning fyrir umbrotsefnunum er lítil.

#### *Vílanteról*

*In vitro* rannsóknir sýndu að vílanteról er umbrotið aðallega af sýtókróm P 450 3A4 (CYP3A4) og er hvarfefni P-gp ferjunnar. Aðalumbrotaleiðir vílanteróls eru O-alkýlsvipting í ýmis umbrotsefni með verulega skerta beta<sub>1</sub>- og beta<sub>2</sub>-adrenvörvandi virkni. Umbrotaferlar í plasma eftir gjöf vílanteróls til inntöku í rannsókn með geislamerkingum hjá mönnum samræmdust miklum umbrotum við fyrstu umferð um lifur. Altæk útsetning fyrir umbrotsefnunum er lítil.

### Brotthvarf

#### *Umeclidinium*

Úthreinsun í plasma eftir gjöf í bláæð var 151 lítrar/klst. Eftir gjöf í bláæð voru u.þ.b. 58% af gefnum geislamerktum skammti (73% af greindri geislavirkni) skilin út í hægðum 192 klst. eftir gjöf skammts. Brotthvarf með þvagi nam 22% af gefnum geislavirkum skammti eftir 168 klst. (27% af greindri geislavirkni). Útskilnaður lyfjatengdra efna í hægðum eftir gjöf í bláæð benti til seytingar út í gall. Eftir gjöf til inntöku hjá heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum, var heildargeislavirkni skilin út aðallega í hægðum (92% af gefnum geislamerktum skammti eða 99% greindrar geislavirkni) 168 klst. eftir gjöf skammts. Innan við 1% af skammti til inntöku (1% af greindri geislavirkni) var skilið út í þvagi, sem bendir til hverfandi frásogs eftir inntöku. Brotthvarfshelmingunartími umeclidiniums í plasma eftir gjöf með innöndun í 10 daga var að meðaltali 19 klst. hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, en 3% til 4% voru skilin út óbreytt í þvagi við jafnvægi.

### *Vílanteról*

Úthreinsun vílanteróls í plasma eftir gjöf í bláæð var 108 lítrar/klst. Eftir inntöku geislamerktts vílanteróls var með massajafnvægi sýnt fram á 70% af geislamerktu efni í þvagi og 30% í hægðum. Brotthvarf vílanteróls var aðallega með umbrotum, fylgt eftir með útskilnaði umbrotsefna í þvagi og hægðum. Brotthvarfshelmingunartími vílanteróls í plasma eftir gjöf með innöndun í 10 daga var að meðaltali 11 klst.

### Sérkenni sérstakra hópa heilbrigðra sjálfboðaliða eða sjúklinga

#### *Aldraðir*

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að lyfjahvörf umeclidiniums og vílanteróls voru svipuð hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu sem voru eldri en 65 ára og þeim sem voru yngri en 65 ára.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Engar vísbendingar komu fram um aukna altæka útsetningu hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi, hvorki fyrir umeclidiniumi né vílanteróli ( $C_{\max}$  og AUC) eftir gjöf umeclidiniums/vílanteróls í skammti sem var tvöfaldur ráðlagður skammtur af umeclidiniumi og ráðlagður skammtur af vílanteróli og engar vísbendingar um breytingar í próteinbindingu milli sjúklinga með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi og heilbrigðra sjálfboðaliða.

#### *Skert lifrastarfsemi*

Hvorki komu fram vísbendingar um aukna altæka útsetningu hjá sjúklingum með miðlungsalvarlega (Child-Pugh stig B) skerðingu á lifrastarfsemi, hvorki fyrir umeclidiniumi né vílanteróli ( $C_{\max}$  og AUC) eftir gjöf umeclidiniums/vílanteróls í skammti sem var tvöfaldur ráðlagður skammtur af umeclidiniumi og ráðlagður skammtur af vílanteróli né vísbendingar um breytingar í próteinbindingu milli sjúklinga með miðlungsalvarlega skerðingu á lifrastarfsemi og heilbrigðra sjálfboðaliða. Umeclidinium/vílanteról hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi.

#### *Aðrir sérstakir sjúklingahópar*

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er ekki þörf á aðlögun skammta umeclidiniums eða vílanteróls eftir aldri, kynþætti, kyni, notkun barkstera til innöndunar, eða þyngd. Í rannsókn á einstaklingum með skert CYP2D6 umbrot, komu ekki fram neinar vísbendingar um klínísk marktæk áhrif erfðafræðilegs CYP2D6 fjölbreytileika á altæka útsetningu fyrir umeclidiniumi.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í forklínískum rannsóknum með umeclidinium og vílanteróli, einum sér og saman, voru niðurstöður sem komu fram í samræmi við helstu lyfjafræðilega eiginleika annaðhvort múskarínviðtakablokka eða beta<sub>2</sub>-adrenvirkra örva og/eða staðbundin erting. Eftirfarandi upplýsingar byggjast á rannsóknum sem gerðar voru á virku efnunum hvoru fyrir sig.

#### Eiturverkanir á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrif

Umeclidinium hafði ekki eiturverkanir á erfðaeefni í stöðluðu safni rannsókna og var ekki krabbameinsvaldandi í ævilöngum innöndunarrannsóknum hjá músum við útsetningu sem var  $\geq 26$ -föld eða rottum við útsetningu sem var  $\geq 22$ -föld klínísk útsetning við notkun umeclidiniums 55 míkrog hjá mönnum, miðað við AUC.

Í rannsóknum á eiturverkunum á erfðaeefni höfðu vílanteról (sem alfa-fenýlcinnamat) og trifenýlédiksyra ekki eiturverkanir á erfðaeefni sem bendir til að ekki sé hættá á eiturverkunum á erfðaeefni af völdum vílanteróls (sem trifenatats) hjá mönnum. Í samræmi við niðurstöður fyrir aðra beta<sub>2</sub>-örva í ævilöngum innöndunarrannsóknum hafði vílanteróltrifenatát áhrif á frumuskiptingu í æxlunarfærum kvenrottna og kvenmúsa og í heiladingli hjá rottum. Engin aukning var í tíðni æxla hjá rottum við útsetningu sem var 0,5-föld og músum við útsetningu sem var 13-föld klínísk útsetning hjá mönnum við notkun vílanteróls 22 míkrog, miðað við AUC.

### Eiturverkanir á æxlun

Umeclidinium hafði ekki vansköpunarvaldandi áhrif hjá rottum eða kaninum. Í rannsóknum sem gerðar voru fyrir og eftir fæðingu með gjöf umeclidiniums undir húð hjá rottum, kom fram minni þyngdaraukning og minni neysla fæðu hjá mæðrum og svólítið minni þyngd unga áður en þeir voru vandir af spena hjá kvendýrum sem fengu 180 míkróg/kg/dag (u.þ.b. 80 sinnum klínísk útsetning hjá mönnum við notkun umeclidiniums 55 míkróg, miðað við AUC).

Vílanteról hafði ekki vansköpunarvaldandi áhrif hjá rottum. Í innöndunarrannsóknum hjá kaninum olli vílanteróltrífenatát svipuðum áhrifum og koma fram við notkun annarra beta<sub>2</sub>-örva (klofinn gómur, opin augnlok, samvaxnir hlutar bringubeinsbols og beygðir útlímur/vansnúningur) við útsetningu sem var 6 sinnum meiri en klínísk útsetning hjá mönnum miðað við AUC. Við gjöf undir húð komu engin áhrif fram við útsetningu sem var 36 sinnum meiri en klínísk útsetning við notkun vílanteróls 22 míkróg, miðað við AUC.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Laktósaeinhýdrat  
Magnesíumsterat

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár

Geymsluþol eftir að bakkinn með innöndunartækinu hefur verið opnaður: 6 vikur

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C. Ef lyfið er geymt í kæli skal það fá að ná stofuhita í a.m.k. eina klukkustund fyrir notkun.

Geymið innöndunartækið í lokaða bakkanum til varnar gegn raka og takið það aðeins úr rétt fyrir notkun í fyrsta sinn.

Skráðið daginn sem farga skal lyfinu, í rýmið sem til þess er ætlað á miðanum. Dagsetningin skal skráð um leið og innöndunartækið er tekið úr bakkanum.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

ELLIPTA innöndunartækið er ljósgrátt, með rauðu loki yfir munnstykkið og skammtateljara og því er pakkað í lagskiptan álbakka sem inniheldur þurrkþoka með kísilhlaupi. Bakkinn er innsiglaður með filmu sem fletta má af.

Innöndunartækið er samsett úr nokkrum hlutum úr pólýprópýleni, HDPE, pólýoxýmetyleni, pólýbútýlenterepalati, akrýlónítrílbútadíenstyreni, pólýkרבónati og ryðfríu stáli.

Innöndunartækið inniheldur tvær lagskiptar álþynnur með 7 eða 30 skömmtum.

Pakkningastærðir með 7 eða 30 skammta innöndunartækjum. Fjölpakkning með 3 x 30 skammta innöndunartækjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

#### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

#### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

#### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. maí 2014  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15 Janúar 2019

#### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**



## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

### • Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

### • Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu
  - Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Að leggja fram lokaskýrslu úr klínískri öryggisrannsókn (Post-Authorisation Safety (PAS) Observational Cohort Study to Quantify the Incidence and Comparative Safety of Selected Cardiovascular and Cerebrovascular Events) hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu með Anoro Ellipta samanborið við tíótrópíum (rannsókn 201038), samkvæmt rannsóknaráætlun sem samþykkt er af PRAC.	3. ársfjórðungur 2024

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI UMBÚÐIR (PAKKNINGAR MEÐ STÖKUM EININGUM)**

55 míkróg/22 míkróg

**1. HEITI LYFS**

ANORO ELLIPTA 55 míkróg/ 22 míkróg innöndunarduft, afmældir skammtar  
umeclidinium/vilanterol

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver skammtur gefur 55 míkróg af umeclidinium (sem jafngildir 65 míkróg af umeclidiniumbrómíði)  
og 22 míkróg af vilanteróli (sem trifenatat).

**3. HJÁLPAFENI**

Hjálparefni: laktósi og magnesíumsterat.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innöndunarduft, afmældir skammtar.  
1 innöndunartæki með 7 skömmtum  
1 innöndunartæki með 30 skömmtum

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Einu sinni á dag  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til innöndunar.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/898/001 1 innöndunartæki með 7 skömmtum  
EU/1/14/898/002 1 innöndunartæki með 30 skömmtum

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

anoro ellipta

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ÁLETRUN (MEÐ BLUE BOX) Á FJÖLPAKKNINGAR**

55 míkróg/22 míkróg

**1. HEITI LYFS**

ANORO ELLIPTA 55 míkróg/ 22 míkróg innöndunarduft, afmældir skammtar umeclidinium/vilanterol

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver skammtur gefur 55 míkróg af umeclidinium (sem jafngildir 65 míkróg af umeclidiniumbrómíði) og 22 míkróg af vilanteróli (sem trifenatát).

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: laktósi og magnesíumsterat.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innöndunarduft, afmældir skammtar.  
Fjölpakkning: 90 skammtar (3 innöndunartæki með 30)

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Einu sinni á dag  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til innöndunar.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/898/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

anoro ellipta

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**MILLIASKJA (ÁN BLUE BOX - AÐEINS FJÖLPAKKNING)**

**55 míkróg/22 míkróg**

**1. HEITI LYFS**

ANORO ELLIPTA 55 míkróg/ 22 míkróg innöndunarduft, afmældir skammtar umeclidinium/vilanterol

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver skammtur gefur 55 míkróg af umeclidinium (sem jafngildir 65 míkróg af umeclidiniumbrómíði) og 22 míkróg af vilanteróli (sem trifenatat).

**3. HJÁLPAEFNI**

Hjálparefni: laktósi og magnesíumsterat.  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innöndunarduft, afmældir skammtar  
1 innöndunartæki með 30 skömmtum  
Hluti fjölpakkingar, má ekki selja einan sér.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Einu sinni á dag  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til innöndunar.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur.



**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/898/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

anoro ellipta

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNA Á LOKI LAGSKIPTS BAKKA**

55 míkróg/22 míkróg

**1. HEITI LYFS**

ANORO ELLIPTA 55/22 míkróg innöndunarduft  
umeclidinium/vilanterol

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Ekki opna fyrr en þú ert tilbúin/n til að anda inn.

Geymsluþöl eftir að notkun er hafin: 6 vikur.

7 skammtar

30 skammtar

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA**

**MÍÐI Á INNÖNDUNARTÆKI**

55 míkróg/22 míkróg

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

ANORO ELLIPTA 55/22 míkróg innöndunarduft  
umeclidinium/vilanterol  
Til innöndunar

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Geymsluþol eftir að notkun er hafin: 6 vikur.  
Fargist:

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA**

7 skammtar  
30 skammtar

**6. ANNAÐ**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### ANORO ELLIPTA 55 míkróg/22 míkróg innöndunarduft, afmældir skammtar umeclidinium/vílanteról

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um ANORO ELLIPTA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ANORO ELLIPTA
3. Hvernig nota á ANORO ELLIPTA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ANORO ELLIPTA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar  
Leiðbeiningar, skref fyrir skref

### 1. Upplýsingar um ANORO ELLIPTA og við hverju það er notað

#### Upplýsingar um ANORO ELLIPTA

ANORO ELLIPTA inniheldur tvö virk efni umeclidiniumbrómíð og vílanteról. Þau tilheyra flokki lyfja sem kallast berkjuvíkkandi lyf.

#### Við hverju er ANORO ELLIPTA notað

ANORO ELLIPTA er notað til meðferðar við langvinnri lungnateppu hjá fullorðnum. Langvinn lungnateppa er langvinnur sjúkdómur sem einkennist af öndunarerfiðleikum sem versna smám saman.

Við langvinna lungnateppu dragast vöðvarnir í öndunarveginum saman. Þetta lyf hindrar samdrátt þessara vöðva í lungum og auðveldar þannig loftinu að komast til og frá lungum. Þegar lyfið er notað reglulega hjálpar það við að ná stjórn á öndunarerfiðleikunum og minnkar áhrif langvinnrar lungnateppu á daglegt líf.

**ANORO ELLIPTA skal ekki nota við skyndilegri mæði eða blísturshljóðum við öndun.** Ef þú færð slíkt kast verður þú að nota skjótvirkt berkjuvíkkandi lyf (svo sem salbútamól). Ef þú átt ekki skjótvirkt berkjuvíkkandi lyf skaltu hafa samband við lækninn.

### 2. Áður en byrjað er að nota ANORO ELLIPTA

#### Ekki má nota ANORO ELLIPTA:

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir umeclidiniumi, vílanteróli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú heldur að þetta eigi við um þig skalt þú **ekki nota** lyfið fyrr en þú hefur rætt við lækninn.

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en lyfið er notað:

- ef þú ert með **astma** (ekki nota ANORO ELLIPTA til meðferðar við astma)
- ef þú ert með **hjartavandamál** eða **háan blóðþrýsting**
- ef þú ert með augnvandamál sem kallast **þrönghornsgláka**
- ef þú ert með stækkaðan **blöðruhálskirtil**, **þvaglátavandamál** eða **teppu í þvagblöðru**
- ef þú ert með **flogaveiki**
- ef þú ert með **skjaldkirtilsvandamál**
- ef þú ert með **sykursýki**
- ef þú ert með **alvarleg lifrарvandamál**

**Ræddu við lækinn** ef þú heldur að eitthvað af þessu eigi við um þig.

## Bráð öndunarvandamál

Ef þú færð þyngsli fyrir brjóst, hósta, blísturshljóð við öndun eða mæði strax eftir notkun ANORO ELLIPTA innöndunartækisins:

**Hættu strax að nota lyfið og leitaðu eftir lækni** á meðan þú ert með **ástand sem kallast óvæntur berkjukrampi** getur verið að ræða.

## Augnvandamál meðan á meðferð með ANORO ELLIPTA stendur

Ef þú færð verk eða finnur fyrir óþægindum í auga, færð tímabundna þokusýn, sérð ljósbauga eða liti og augun verða rauð meðan á meðferð með ANORO ELLIPTA stendur:

**Hættu að nota lyfið og leitaðu strax til læknis**, þetta geta verið einkenni bráðrar þrönghornsgláku.

## Börn og unglingar

Ekki gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára þetta lyf.

## Notkun annarra lyfja samhliða ANORO ELLIPTA

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Ef þú ert ekki viss um hvað þitt lyf inniheldur skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Sum lyf geta haft áhrif á hvernig þetta lyf verkar eða aukið líkur á aukaverkunum. Þetta eru m.a.:

- lyf sem kallast beta-blokkar (svo sem própranolól), til meðferðar við **háum blóðþrýstingi** eða öðrum **hjartavandamálum**
- ketókónazól eða ítrakónazól, við **sveppasýkingum**
- klaritrómýcín eða telitrómýcín, við **bakteríusýkingum**
- rítónavír, við **HIV sýkingu**
- lyf sem lækka þéttni kalíums í blóðinu, svo sem sum þvagræsilyf (vatnslosandi töflur) eða sum lyf sem eru notuð til að meðhöndla astma (svo sem metýlxantín eða sterar)
- önnur langverkandi lyf svipuð og þetta lyf sem eru notuð við öndunarvandamálum, t.d. tíótrópíum, indaceteról. Ekki nota ANORO ELLIPTA ef þú ert að nota þessi lyf.

**Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita** ef þú notar eitthvert þessara lyfja.

## Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal **leita ráða hjá læknum** áður en lyfið er notað. Ekki nota lyfið ef þú ert barnshafandi nema lækinn segi þér að gera það.

Það er ekki vitað hvort innihaldsefni ANORO ELLIPTA geta borist í brjóstamjólk. **Ef þú ert með barn á brjósti skalt þú leita ráða hjá læknum** áður en þú notar ANORO ELLIPTA. Ekki nota lyfið ef þú ert með barn á brjósti nema læknirinn segi þér að gera það.

#### **Akstur og notkun véla**

Það er ekki líklegt að ANORO ELLIPTA hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### **ANORO ELLIPTA inniheldur laktósa**

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við læknum áður en lyfið er tekið inn.

### **3. Hvernig nota á ANORO ELLIPTA**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

**Ráðlagður skammtur** er ein innöndun á hverjum degi, á sama tíma dag hvern. Þar sem lyfið verkar í 24 klst. dugur ein innöndun á dag.

**Ekki nota meira en læknirinn segir þér að nota.**

#### **Notið ANORO ELLIPTA reglulega**

Það er mjög mikilvægt að nota ANORO ELLIPTA á hverjum degi samkvæmt fyrirmælum læknisins. Það hjálpar við að halda einkennunum niðri allan daginn og nóttina.

**Ekki skal nota ANORO ELLIPTA gegn skyndilegri mæði eða blísturshljóðum við öndun.** Ef þú færð slíkt kast verður þú að nota innöndunartæki með skjótvirku lyfi (svo sem salbútamóli).

#### **Hvernig nota skal innöndunartækið**

Sjá „Leiðbeiningar, skref fyrir skref“ í þessum fylgiseðli.

ANORO ELLIPTA er til innöndunar. Við notkun ANORO ELLIPTA er því andað um munn ofan í lungu með ELLIPTA innöndunartækinu.

#### **Ef einkennin batna ekki**

Ef einkenni langvinnu lungnateppunnar (mæði, blísturshljóð við öndun, hósti) batna ekki eða versna, eða ef þú notar skjótvirka innöndunarlyfið oftari en áður:

**Hafðu samband við læknum eins fljótt og hægt er.**

#### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú notar af slysi of mikið af lyfinu **skalt þú strax leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi**. Sýndu þeim ef unnt er innöndunartækið, umbúðirnar eða þennan fylgiseðil. Þú gætir fundið fyrir hraðari hjartslætti, skjálfta, sjóntruflunum, munnþurrki eða höfuðverk.

#### **Ef gleymist að nota ANORO ELLIPTA**

**Ekki anda inn viðbótarskammti til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.** Andaðu aðeins næsta skammti inn á venjulegum tíma. Ef blísturshljóð við öndun eða mæði koma fram skalt þú nota innöndunartæki með skjótvirku lyfi (svo sem salbútamóli) og leita ráða hjá lækni.

#### **Ef hætt er að nota ANORO ELLIPTA**

Notið lyfið eins lengi og læknirinn ráðleggur það. Það verkar aðeins þegar það er notað. Ekki hætta nema samkvæmt ráðleggingum læknisins, jafnvel þó þér líði betur, þar sem einkennin geta versnað.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

##### **Ofnæmisviðbrögð**

Ef þú færð eitthvert eftirtalinna einkenna eftir notkun ANORO ELLIPTA **skaltu hætta að nota lyfið og láta lækinn strax vita.**

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- húðútbrot (ofsakláði) eða roði

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- þroti, stundum í andliti eða munni (ofnæmisbjúgur)
- mikil blísturshljóð við öndun, hósti eða öndunarerfiðleikar
- skyndilegt máttleysi eða aðsvif (sem getur leitt til losts eða meðvitundarleysis)

##### **Skyndilegir öndunarerfiðleikar**

Skyndilegir öndunarerfiðleikar eftir notkun ANORO ELLIPTA eru mjög sjaldgæfir. Ef þú færð þyngsli fyrir brjosti, hósta, blísturshljóð við öndun eða mæði strax eftir notkun lyfsins:

**Hættu að nota lyfið og leitaðu strax lækni aðstoðar, þar sem um alvarlegt ástand sem kallast óvæntur berkjukrampi getur verið að ræða.**

##### **Aðrar aukaverkanir**

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sársaukafull og tíð þvaglát (geta verið einkenni þvagfærasýkingar)
- særindi í hálsi samhliða nefrennsli
- særindi í hálsi
- þrýstingstilfinning eða verkur í kinnum og enni (geta verið einkenni skútabólgu)
- höfuðverkur
- hósti
- verkur og erting aftarlega í munni og koki
- hægðatregða
- munnþurrkur
- efri öndunarfærasýking

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- óreglulegur hjartsláttur
- hraðari hjartsláttur
- hjartsláttarónot
- útbrot
- vöðvakrampar
- skjálfti
- truflanir á bragðskyni
- hæsi.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- þokusýn
- aukinn augnþrýstingur
- minnkuð sjón eða verkir í augum vegna hás þrýstings (hugsanleg einkenni gláku)
- erfiðleikar og verkur við þvaglát – getur verið vísbending um stíflu í þvagblöðru eða þvagteppu.

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- sundl.



## Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á ANORO ELLIPTA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, bakkanum og innöndunartækinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið innöndunartækið í innsiglaða bakkanum til varnar gegn raka og ekki taka það úr honum fyrr en rétt fyrir fyrstu notkun. Nota má lyfið í allt að 6 vikur eftir að bakkin er opnaður. Skráið daginn sem farga skal lyfinu, í rýmið sem til þess er ætlað á miðanum. Dagsetningin skal skráð um leið og innöndunartækið er tekið úr bakkanum.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ef innöndunartækið er geymt í kæli skal leyfa því að ná stofuhita í a.m.k. eina klukkustund fyrir notkun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### ANORO ELLIPTA inniheldur

Virku innihaldsefnin eru umeclidiniumbrómið og vílanteról.

Hver stök innöndun gefur skammt (skammt sem fer í gegnum munnstykkið) sem er 55 míkróg af umeclidiniumi (jafngildir 65 míkróg af umeclidiniumbrómíði) og 22 míkróg af vílanteróli (sem trífenatát).

Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2 undir „ANORO ELLIPTA inniheldur laktósa“) og magnesíumsterat.

### Lýsing á útliti ANORO ELLIPTA og pakkningastærðir

ANORO ELLIPTA er innöndunarduft, afmældir skammtar.

Ellipta innöndunartækið samanstendur af ljósgráum meginhluta, rauðu loki yfir munnstykkið og skammtateljara. Því er pakkað inn í lagskiptan álbakka með þynnuloki sem fletta má af. Bakkinn inniheldur poka með þurrkefni til að minnka rakann í pakkningunni.

Virku efnin eru til staðar sem hvítt duft í aðskildum þynnum innan í innöndunartækinu. Hvert innöndunartæki inniheldur annaðhvort 7 eða 30 skammta. Fjölpakkning sem inniheldur 90 skammta (3 innöndunartæki með 30 skömmtum) fæst einnig. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi:

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus

Dublin 24  
Írland

**Framleiðandi:**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +356 80065004

**Deutschland**

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

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Eesti**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**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 7741111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

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

**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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

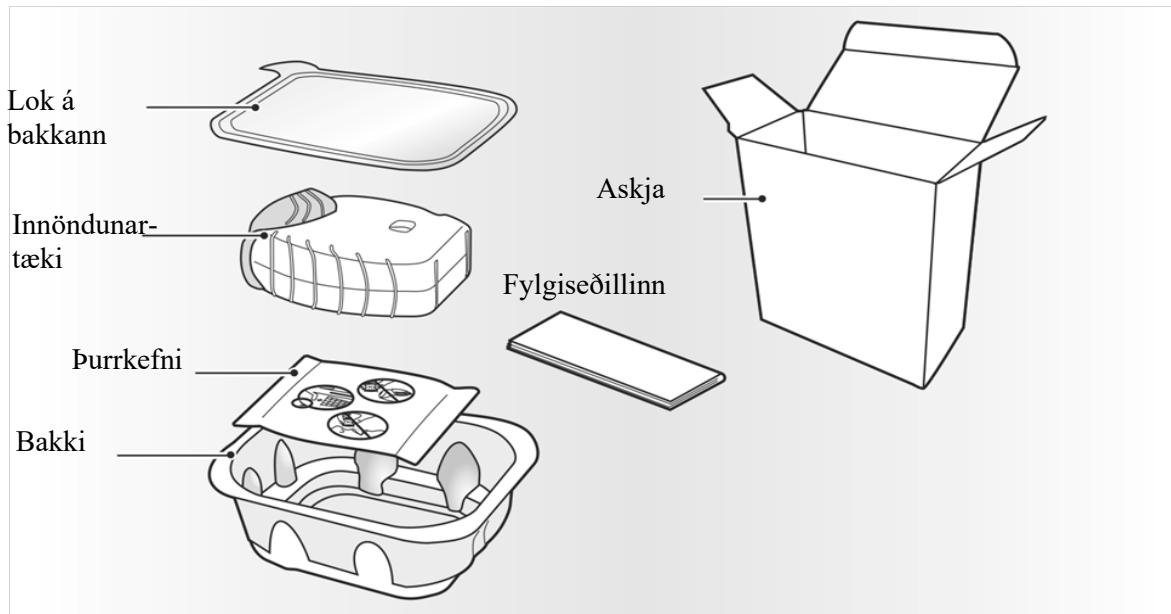
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## Leiðbeiningar, skref fyrir skref

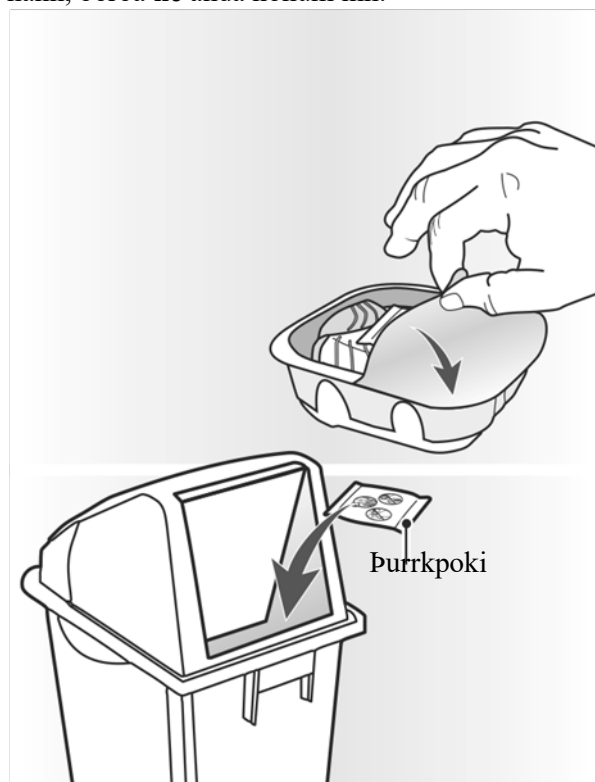
### Upplýsingar um innöndunartækið

Þegar ANORO ELLIPTA er notað í fyrsta skipti þarf ekki að athuga hvort innöndunartækið virki rétt; það inniheldur afmælda skammta og er tilbúið til notkunar strax.

### Askjan með ANORO ELLIPTA innöndunartækinu inniheldur



Innöndunartækinu er pakkað í bakka. **Ekki opna bakkann fyrr en þú ert tilbúin/n að byrja að nota nýja innöndunartækið.** Rífuð lokið af til að opna bakkann þegar þú ætlar að nota innöndunarlyfið. Bakkinn inniheldur þoka af þurrkefni til að minnka raka. Hentu þurrkpokanum - það má **hvorki** opna hann, borða **né** anda honum inn.



Þegar innöndunartækið er tekið úr bakkanum er það lokað. **Ekki opna innöndunartækið fyrr en þú ert tilbúin/n til að nota lyfið.** Þegar bakkinn hefur verið opnaður skaltu skrá „Fargist“ dagsetninguna

á miðann á tækinu, í rýmið sem til þess er ætlað. „Fargist“ dagsetningin er 6 vikum eftir að þú opnar bakkann. Eftir það skal lyfið ekki lengur notað. Bakkanum má farga þegar búið er að opna hann.

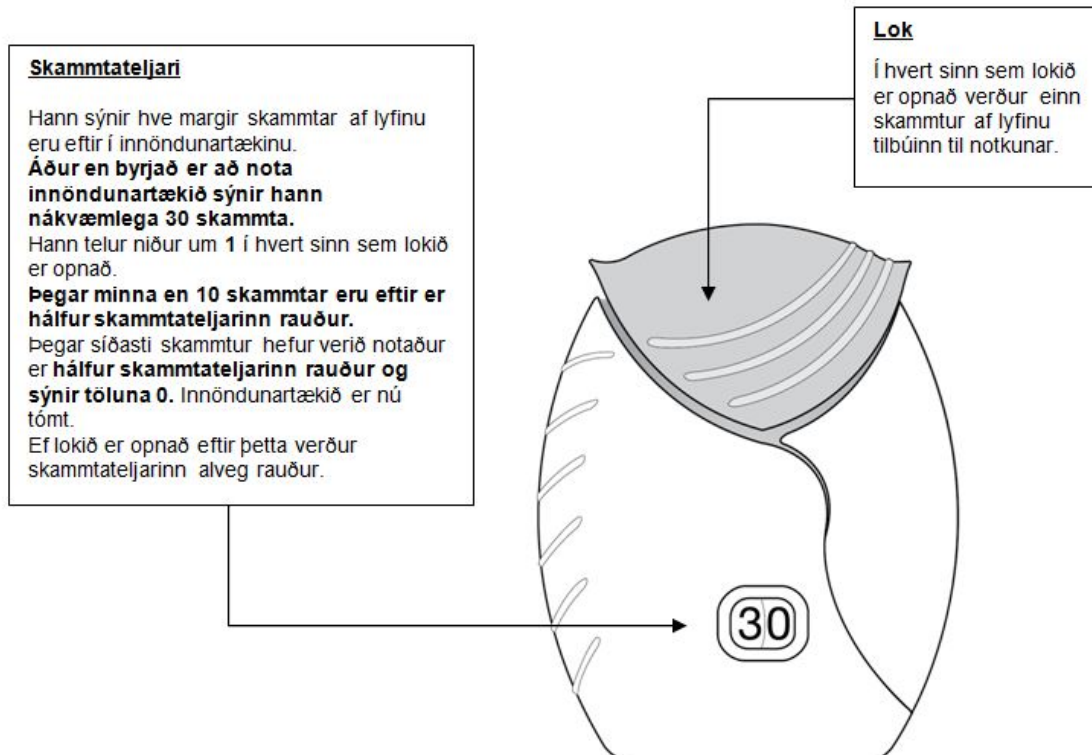
Leiðbeiningarnar um notkun innöndunartækisins hér á eftir eiga bæði við um innöndunartæki með 30 skömmtum (30 daga birgðir) og 7 skömmtum (7 daga birgðir).

### 1) Lesið þetta áður en byrjað er

**Ef þú opnar og lokar lokinu án þess að lyfinu sé andað inn, tapast skammturinn.**

Skammturinn sem tapast er örugglega geymdur innan í innöndunartækinu, en verður ekki lengur aðgengilegur til innöndunar.

Það er ekki hægt að taka af slysi viðbótarmagn af lyfinu eða tvöfaldan skammt í einni innöndun.

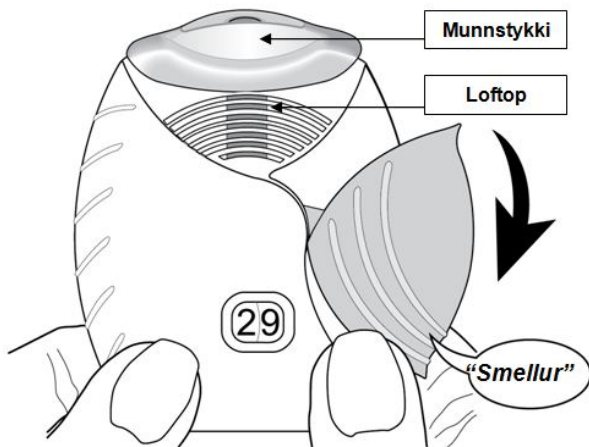


### 2) Skammtur undirbúinn

**Ekki opna lokið fyrr en þú ert tilbúin/n til að anda að þér skammtinum.**

**Ekki hrista innöndunartækið.**

- Renndu lokinu niður þar til heyrst „smellur“.



Lyfið er nú tilbúið til innöndunar.

Skammtateljarinn telur niður um 1 því til staðfestingar.

- Ef skammtateljarinn telur ekki niður þegar þú heyrir „smell“ gefur innöndunartækið ekki skammt.  
Skilaðu því aftur í apótekið og fáðu ráðleggingar.

### 3) Andaðu lyfinu að þér

- Haltu innöndunartækinu langt frá munninum og andaðu eins vel frá þér og þú getur með góðu móti.  
Ekki anda frá þér í gegnum innöndunartækið.
- Settu munnstykkið á milli varanna og lokaðu munninum þétt umhverfis það.  
Ekki teppa loftopin með fingrunum.

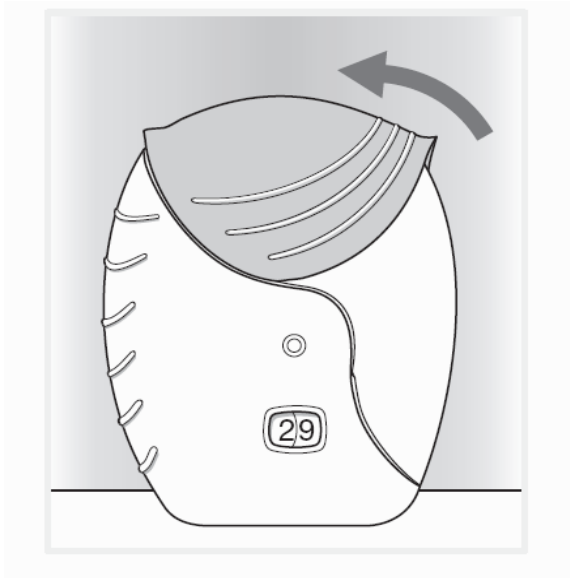


- Andaðu einu sinni rólega, jafnt og djúpt að þér. Haltu niðri í þér andanum eins lengi og þú getur (a.m.k. 3-4 sekúndur).
- Taktu innöndunartækið frá munninum.
- Andaðu hægt og rólega frá þér.

Ekki er víst að þú finnr fyrir bragði eða áferð lyfsins, jafnvel þótt innöndunartækið sé notað á réttan hátt.

Notaðu **purra bréfpurrku** ef þú vilt hreinsa munnstykkið **áður** en lokinu er rennt til baka.

#### 4) Lokaðu innöndunartækinu



Renndu lokinu upp eins langt og það kemst til að hylja munnstykkið.

#### **VIÐAUKI IV**

### **VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS**



## Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir umeclidiniumbrómíð/vílanteról eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

1) Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um hættu á vöðvakrampa samkvæmt tilkynningum eftir markaðssetningu, þar sem í sumum tilvikum gengu einkenni til baka þegar notkun lyfsins var hætt og einkenni komu aftur þegar meðferð var hafin að nýju, og í ljósi þekktra tengsla á milli vöðvakrampa og annarra langverkandi beta<sup>2</sup> adrenvirkra örva, telur PRAC að orsakasamhengi milli umeclidiniums/vílanteróls og vöðvakrampa sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta eigi lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda umeclidinium í samræmi við þetta.

Uppfæra skal kafla 4.8 í Samantekt á eiginleikum lyfs og nauðsynlegt er að bæta aukaverkuninni „vöðvakrampi“ við í líffæraflokkinn „Stoðkerfi og bandvefur“ með tíðninni „sjaldgæfar“. Uppfæra skal fylgiseðil í samræmi við þetta.

2) Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um hættu á augnverk samkvæmt tilkynningum eftir markaðssetningu, þar sem í sumum tilvikum tengdist tíminn þar til aukaverkunin hófst líklega í sumum tilvikum áhrifum lyfsins og því að einkenni gengu til baka þegar notkun lyfsins var hætt og komu aftur þegar meðferð var hafin að nýju og í ljósi þekktra tengsla á milli áhrifa á augu og annarra langverkandi beta<sup>2</sup> adrenvirkra örva, telur PRAC að orsakasamhengi milli umeclidiniums/vílanteróls og augnverks sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta eigi lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda umeclidinium í samræmi við þetta.

Uppfæra skal kafla 4.8 í Samantekt á eiginleikum lyfs og nauðsynlegt er að bæta aukaverkuninni „augnverkur“ við í líffæraflokkinn „Augu“ með tíðninni „mjög sjaldgæfar“. Uppfæra skal fylgiseðil í samræmi við þetta.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC

### Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir umeclidiniumbrómíð/vílanteról telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur umeclidiniumbrómíð/vílanteról, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.