

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ANORO ELLIPTA 55 micrograme/22 micrograme pulbere unidoză de inhalat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză administrată (doza care este eliberată prin piesa bucală) conține bromură de umeclidinium 65 micrograme, echivalent cu umeclidinium 55 micrograme și vilanterol (sub formă de trifenatat de vilanterol) 22 micrograme. Aceasta corespunde unei unidoze de bromură de umeclidinium de 74,2 micrograme, echivalent cu umeclidinium 62,5 micrograme și vilanterol (sub formă de trifenatat de vilanterol) 25 micrograme.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare doză eliberată conține lactoză (sub formă de lactoză monohidrat) aproximativ 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere unidoză de inhalat (pulbere de inhalat).

Pulbere de culoare albă într-un inhalator de culoare gri deschis (ELLIPTA), cu un capac de culoare roșie pentru piesa bucală și un dispozitiv de numărare a dozelor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ANORO ELLIPTA este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza recomandată este de o inhalare de ANORO ELLIPTA 55/22 micrograme o dată pe zi.

ANORO ELLIPTA trebuie administrat la aceeași oră în fiecare zi pentru a menține bronhodilatația.

Doza maximă este de o inhalare de ANORO ELLIPTA 55/22 micrograme o dată pe zi.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Utilizarea ANORO ELLIPTA nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă și trebuie utilizat cu precauție.

Copii și adolescenți

Utilizarea ANORO ELLIPTA nu este relevantă la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) pentru indicația de BPOC.

Mod de administrare

ANORO ELLIPTA este doar pentru administrare inhalatorie.

Instrucțiunile de utilizare prezentate mai jos pentru inhalatorul cu 30 doze (administrare pentru 30 de zile) sunt valabile și pentru inhalatorul cu 7 doze (administrare pentru 7 zile).

Inhalatorul ELLIPTA conține unidoze și este gata de utilizare.

Inhalatorul este ambalat într-o tăviță ce conține un pliculeț cu desicant pentru reducerea umidității. După deschidere, pliculețul cu desicant trebuie aruncat și nu trebuie deschis, ingerat sau inhalat. Pacientul trebuie sfătuit să nu deschidă tăvița până când nu este gata să inhaleze o doză.

Când inhalatorul este scos din tăviță prima dată, acesta va fi în poziția “închis”. Spațiul alocat pe eticheta inhalatorului pentru „A se folosi până la” trebuie completat cu data corespunzătoare. Data de completat în dreptul „A se folosi până la” este de 6 săptămâni de la data deschiderii tăviței. După această dată, inhalatorul nu mai trebuie să fie folosit. Tăvița poate fi aruncată după deschidere.

În cazul în care se deschide și se închide capacul inhalatorului fără ca pacientul să inhaleze medicamentul, doza se va pierde. Doza pierdută va rămâne în siguranță în interiorul inhalatorului, dar nu va mai fi disponibilă pentru a fi inhalată.

Nu există posibilitatea de a utiliza în mod accidental o cantitate mai mare de medicament sau o doză dublă într-o singură inhalare.

Instrucțiuni de utilizare:

a) Cum se pregătește o doză

Pacientul va deschide capacul atunci când este pregătit să inhaleze o doză. A nu se agita inhalatorul.

Se glisează capacul în jos până când se aude un “click”. Medicamentul este acum pregătit pentru inhalare.

Dispozitivul de numărare a dozelor va indica scăderea cu 1 unitate, pentru confirmarea utilizării dozei. În cazul în care dispozitivul de numărare a dozelor nu indică o scădere după ce s-a auzit “click-ul”, inhalatorul nu va elibera doza de medicament și pacientul trebuie să meargă cu medicamentul înapoi la farmacist pentru recomandări.

b) Cum se inhalează medicamentul

Pacientul ține inhalatorul la distanță de gură și expiră atât cât se simte confortabil. Pacientul nu trebuie să expire în inhalator.

Pacientul trebuie să pună piesa bucală între buze și să strângă buzele ferm împrejurul acesteia. A nu se bloca orificiile de aerisire cu degetele.

- Pacientul trebuie să inspire lung, ferm și profund. Pacientul trebuie să își țină respirația cât mai mult timp posibil (cel puțin 3-4 secunde).
- Pacientul îndepărtează inhalatorul de la gură.
- Pacientul expiră încet și ușor.

Pacientul nu va percepe gustul medicamentului, chiar și atunci când inhalatorul este utilizat corect.

Pentru curățarea piesei bucale, se utilizează un șervețel uscat, înainte de a închide capacul.

c) **Închiderea inhalatorului**

Se glisează capacul în sus până când acesta va acoperi piesa bucală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Astm bronșic

Combi-nația umeclidinium/vilanterol nu trebuie utilizată la pacienții cu astm bronșic, deoarece nu a fost studiată la această categorie de pacienți.

Bronhospasm paradoxal

Administrarea combinației umeclidinium/vilanterol poate produce bronhospasm paradoxal, care poate avea potențial letal. Tratamentul cu combinația umeclidinium/vilanterol trebuie întrerupt imediat dacă apare bronhospasmul paradoxal și trebuie instituită terapie alternativă, dacă este cazul.

A nu se utiliza în fază acută

Combi-nația umeclidinium/vilanterol nu este indicată pentru tratamentul episoadelor acute de bronhospasm.

Agravare a bolii

Creșterea frecvenței utilizării bronhodilatatoarelor cu durată scurtă de acțiune pentru ameliorarea simptomelor indică deteriorarea controlului asupra bolii. În cazul agravării BPOC în timpul tratamentului cu combinația umeclidinium/vilanterol, trebuie efectuată o re-evaluare a pacientului și a schemei de tratament a BPOC.

Efecte cardiovasculare

După administrarea de antagoniști ai receptorilor muscarinici și de simpatomimetice, inclusiv umeclidinium/vilanterol pot fi observate efecte cardiovasculare, cum sunt, de exemplu, aritmii cardiace, fibrilație atrială și tahicardie. Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare clinic semnificative, insuficient controlate prin terapie au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, combinația umeclidinium/vilanterol trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare severe.

Activitate antimuscarinică

În concordanță cu activitatea sa antimuscarinică, combinația umeclidinium/vilanterol trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu retenție urinară sau cu glaucom cu unghi îngust.

Hipokaliemie

La unii pacienți, agoniștii β_2 -adrenergici pot produce hipokaliemie semnificativă, care poate duce la reacții adverse cardiovasculare. Scăderea potasemiei este de obicei trecătoare și nu necesită aport suplimentar.

Nu au fost observate efecte clinice relevante ale hipokaliemiei în cursul studiilor clinice efectuate cu combinația umeclidinium/vilanterol la dozele terapeutice recomandate. Trebuie luate măsuri de

precauție atunci când combinația umeclidinium/vilanterol este utilizată concomitent cu alte medicamente cu potențial hipokaliemiant (vezi pct. 4.5).

Hiperglicemie

La unii pacienți, agonistii β_2 -adrenergici pot produce hiperglicemie trecătoare.

Nu au fost observate modificări ale glicemiei care să determine efecte clinice relevante în cursul studiilor clinice efectuate cu combinația umeclidinium/vilanterol la dozele terapeutice recomandate. La începerea tratamentului cu combinația umeclidinium/vilanterol, glicemia trebuie monitorizată mai atent la pacienții cu diabet zaharat.

Afecțiuni coexistente

Combinația umeclidinium/vilanterol trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu tulburări convulsive sau tireotxicoză și la pacienții care nu răspund de regulă la tratamentul cu agonști β_2 -adrenergici.

Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază total sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Blocante beta-adrenergice

Medicamentele care conțin blocante beta-adrenergice pot reduce sau antagoniza efectul agonștilor beta₂-adrenergici, cum este vilanterol. Utilizarea concomitentă a beta-adrenergicelor neselective sau selective trebuie evitată, cu excepția cazului în care există motive întemeiate pentru utilizarea acestora.

Interacțiuni metabolice și asociate transportorului

Vilanterol este un substrat al citocromului P450 3A4 (CYP3A4). Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, claritromicină, itraconazol, ritonavir, telitromicină) poate inhiba metabolizarea și poate crește expunerea sistemică la vilanterol. La voluntari sănătoși, administrarea concomitentă cu ketoconazol (400 mg) a crescut media $ASC_{(0-t)}$ și C_{max} ale vilanterol cu 65% și respectiv 22 %. Creșterea expunerii la vilanterol nu a fost asociată cu o creștere a efectelor sistemice a agonștilor beta-adrenergici asupra ritmului cardiac, potasemiei sau intervalului QT (corectat prin metoda Fridericia). Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente a combinației umeclidinium/vilanterol cu ketoconazol și alți inhibitori puternici cunoscuți ai CYP3A4, deoarece există un potențial de creștere a expunerii sistemice la vilanterol, care ar putea duce la o creștere a riscului de reacții adverse. Verapamilul, un inhibitor moderat al CYP3A4, nu a influențat în mod semnificativ farmacocinetica vilanterolului.

Umeclidinium este un substrat al citocromului P450 2D6 (CYP2D6). Farmacocinetica umeclidiniumului la starea de echilibru a fost evaluată la voluntari sănătoși, cu deficit genetic privind activitatea CYP2D6 (metabolizatori lenți). Nu a fost observat niciun efect asupra ASC sau C_{max} ale umeclidinium la o doză mai mare de 8 ori. O creștere de aproximativ 1,3 ori a ASC a umeclidinium a fost observată la doze mai mari de 16 ori, fără niciun efect asupra C_{max} pentru umeclidinium. Având în vedere amploarea acestor modificări, nu se preconizează nicio interacțiune medicamentoasă semnificativă clinic în cazul în care combinația umeclidinium/vilanterol este administrată concomitent cu inhibitori ai CYP2D6 sau atunci când este administrată la pacienți cu deficit genetic privind activitatea CYP2D6 (metabolizatori lenți).

Atât umeclidinium cât și vilanterol sunt substraturi ale transportorului glicoproteinei P (P-gp). Efectul inhibitorului moderat al P-gp verapamil (240 mg o dată pe zi) asupra farmacocineticii la starea de echilibru a umeclidiniumului și vilanterolului a fost evaluată la voluntari sănătoși. Nu a fost observat niciun efect al verapamilului asupra C_{max} a umeclidinium sau vilanterolului. S-a observat o creștere de aproximativ 1,4 ori a ASC a umeclidinium, fără niciun efect asupra ASC a vilanterolului. Având în vedere amploarea acestor modificări, nu se preconizează nicio interacțiune medicamentoasă

semnificativă clinic, în cazul în care combinația umeclidinium/vilanterol este administrată concomitent cu inhibitori ai P-gp.

Alte antimuscarinice și simpatomimetice

Administrarea concomitentă a combinației umeclidinium/vilanterol cu alți antagoniști muscarinici cu durată lungă de acțiune, cu agoniști beta₂-adrenergici cu durată lungă de acțiune sau cu medicamente care conțin oricare dintre acești agenți nu a fost studiată și nu este recomandată, deoarece pot potența reacțiile adverse cunoscute la antagoniștii muscarinici cu administrare inhalatorie și la alți agoniști beta₂-adrenergici (vezi punctele 4.4 și 4.9).

Hipokaliemia

Administrarea concomitentă a tratamentului cu derivați de metilxantină, corticosteroidi sau diuretice care elimină potasiu, cu efect de reducere a potasemiei, poate potența posibilul efect hipokaliemiant al agoniștilor beta₂-adrenergici și, ca urmare, aceste medicamente trebuie utilizate cu precauție (vezi pct. 4.4).

Alte medicamente pentru BPOC

Deși nu au fost efectuate studii oficiale *in vivo* privind interacțiunile medicamentoase, terapia inhalatorie cu combinația umeclidinium/vilanterol a fost utilizată concomitent cu alte medicamente pentru BPOC, inclusiv bronhodilatatoare simpatomimetice cu durată scurtă de acțiune și corticosteroidi cu administrare inhalatorie, fără dovezi clinice de interacțiuni medicamentoase.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea combinației umeclidinium/vilanterol la femeile gravide. După administrarea de vilanterol, studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, la expuneri care nu sunt relevante clinic (vezi pct. 5.3).

Combinația umeclidinium/vilanterol trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiul preconizat pentru mamă justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă umeclidinium sau vilanterol sunt excretate în laptele matern. Cu toate acestea, alți agoniști beta₂-adrenergici sunt detectați în laptele uman. Nu se poate exclude riscul pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu combinația umeclidinium/vilanterol, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele combinației umeclidinium/vilanterol asupra fertilității la om. Studiile la animale nu indică efecte ale umeclidinium sau vilanterol asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Combinația umeclidinium/vilanterol nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă raportată la utilizarea combinației umeclidinium/vilanterol a fost rinofaringita (9%).

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Profilul de siguranță al ANORO ELLIPTA este bazat pe experiența privind siguranța utilizării combinației umeclidinium/vilanterol și a componentelor individuale din programul de dezvoltare

clinică care a inclus 6855 pacienți cu BPOC și pe datele provenite din raportările spontane. Programul de dezvoltare clinică a inclus 2354 pacienți care au utilizat combinația umeclidinium/vilanterol o dată pe zi în cadrul studiilor de fază III cu durata de 24 săptămâni sau mai mult, din care 1296 pacienți au utilizat doza recomandată de 55/22 micrograme în studii cu durata de 24 săptămâni, 832 pacienți care au utilizat doza mai mare de 113/22 micrograme în studii cu durata de 24 săptămâni și 226 pacienți au utilizat 113/22 micrograme într-un studiu cu durata de 12 luni.

Frecvențele atribuite reacțiilor adverse identificate în tabelul de mai jos reprezintă ratele de incidență brute, observate din integrarea a cinci studii cu durata de 24 săptămâni și a unui studiu de siguranță cu durata de 12 luni.

Frecvența reacțiilor adverse este definită folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Infecții și infestări	Infecții ale tractului urinar	Frecvente
	Sinuzită	Frecvente
	Rinofaringită	Frecvente
	Faringită	Frecvente
	Infecții ale căilor respiratorii superioare	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate incluzând:	
	Erupecie cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente
	Anafilaxie, angioedem și urticarie	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Tremor	Mai puțin frecvente
	Disgeuzie	Mai puțin frecvente
	Amețeală	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Vedere încețoșată	Rare
	Glaucom	Rare
	Tensiune intraoculară crescută	Rare
	Durere oculară	Rare
Tulburări cardiace	Fibrilație atrială	Mai puțin frecvente
	Tahicardie supraventriculară	Mai puțin frecvente
	Ritm idioventricular	Mai puțin frecvente
	Tahicardie	Mai puțin frecvente
	Extrasistole supraventriculare	Mai puțin frecvente
	Palpitații	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Frecvente
	Dureri orofaringiene	Frecvente
	Disfonie	Mai puțin frecvente
	Bronhospasm paradoxal	Rare
Tulburări gastro-intestinale	Constipație	Frecvente
	Xerostomie	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupecie cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Retenție urinară	Rare
	Disurie	Rare
	Obstrucție subvezicală	Rare

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu combinația umeclidinium/vilanterol va produce, probabil, semne și simptome cauzate de acțiunea componentelor individuale, în concordanță cu reacțiile adverse cunoscute la antagoniștii muscarinici cu administrare inhalatorie (de exemplu, xerostomie, tulburări de acomodare vizuală și tahicardie) sau reacțiile observate în caz de supradozaj cu alți agoniști beta₂-adrenergici (de exemplu, aritmii, tremor, cefalee, palpitații, greață, hiperglicemie și hipopotasemie).

În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat suportiv și monitorizat adecvat, dacă este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru afecțiuni obstructive ale căilor respiratorii, adrenergice în combinație cu anticolinergice, inclusiv combinații triple cu corticosteroizi, codul ATC: R03AL03.

Mecanism de acțiune

Umeclidinium/vilanterol este o combinație cu administrare inhalatorie ce conține un antagonist al receptorilor muscarinici cu durată lungă de acțiune/un agonist beta₂- adrenergic cu durată lungă de acțiune (AMDLA/BADLA). După administrarea inhalatorie pe cale orală, ambele substanțe acționează local la nivelul căilor respiratorii, determinând bronhodilatație prin mecanisme diferite.

Umeclidinium

Umeclidinium este un antagonist al receptorilor muscarinici cu durată lungă de acțiune (denumit și anticolinergic). Acesta este un derivat de chinuclidină, cu activitate pe mai multe subtipuri de receptori muscarinici. Umeclidinium își exercită activitatea bronhodilatatorie prin inhibarea competitivă a legării acetilcolinei de receptorii muscarinici din musculatura netedă de la nivelul căilor respiratorii. Aceasta demonstrează reversibilitate lentă *in vitro* la subtipul receptorului muscarinic uman M3 și o durată lungă de acțiune *in vivo* dacă se administrează direct la nivel pulmonar, în modele preclinice.

Vilanterol

Vilanterol este un agonist selectiv al receptorilor beta₂ –adrenergici cu acțiune de lungă durată (agonist beta₂ - adrenergic).

Efectele farmacologice ale agoniștilor beta₂-adrenergici, inclusiv ale vilanterolului, sunt cel puțin parțial atribuite stimulării adenilatociclazei intracelulare, enzima care catalizează conversia adenosin trifosfat (ATP) la 3',5'adenozin monofosfat ciclic (AMP ciclic). Creșterea concentrației AMP ciclic duce la relaxarea musculaturii netede bronșice și la inhibarea eliberării de mediatori de hipersensibilitate imediată din celule, în special din mastocite.

Efecte farmacodinamice

În studiile de fază III, cu durată de 6 luni, combinația umeclidinium/vilanterol a determinat îmbunătățiri clinic semnificative comparativ cu placebo în ceea ce privește funcția pulmonară (măsurată prin volumul expirator forțat într-o secundă [VEMS]) în decurs de 24 de ore după administrare o dată pe zi, care au fost evidente la 15 minute după administrarea primei doze (îmbunătățirea comparativ cu placebo a fost de 112 ml (p< 0,001*)).

* În acest studiu s-a folosit o procedură de testare statistică tip „stepdown”, iar această comparație a urmat unei comparații care nu a atins semnificație statistică. Prin urmare, pentru această comparație nu se poate concluziona asupra semnificației statistice.

Îmbunătățirea medie a valorilor maxime ale VEMS în primele 6 ore după administrarea dozei, comparativ cu placebo, a fost de 224 ml ($p < 0,001^*$) în Săptămâna 24. Nu a existat nicio dovadă de tahifilaxie în timp cauzată de utilizarea ANORO ELLIPTA.

Electrofiziologie cardiacă

Efectul combinației umeclidinium/vilanterol asupra intervalului QT a fost evaluat în cadrul unui studiu privind intervalul QT, controlat placebo și controlat activ (moxifloxacin), care implică administrarea o dată pe zi a unor unidoze de combinație umeclidinium/vilanterol 113/22 micrograme sau 500/100 micrograme (unidoza de umeclidinium de opt ori mai mare decât cea recomandată, iar cea de vilanterol de patru ori mai mare), timp de 10 zile, la 103 voluntari sănătoși. Diferența maximă medie pentru prelungirea intervalului QT (corectat folosind metoda Fridericia, QTcF) comparativ cu placebo, după corecția de la momentul inițial a fost de 4,3 milisekunde (Î 90%= 2,2 – 6,4) observată la 10 minute după administrarea combinației umeclidinium/vilanterol 113/22 micrograme și de 8,2 milisekunde (Î 90%= 6,2-10,2) observată la 30 de minute după administrare combinației umeclidinium/vilanterol 500/100 micrograme. Prin urmare, nu s-a observat un potențial proaritmie relevant clinic, asociat cu prelungirea intervalului QT, în contextul administrării combinației umeclidinium/vilanterol 113/22 micrograme.

S-a observat, de asemenea, o creștere dependentă de doză a frecvenței cardiace. Diferența maximă medie a frecvenței cardiace, comparativ cu placebo, după corecția de la momentul inițial a fost de 8,4 bătăi /minut (Î 90%=7,0 – 9,8) și de 20, 3 bătăi/minut (Î 90%= 18,9- 21,7), observată la 10 minute după administrarea unor unidoze de combinație umeclidinium/vilanterol 113/22 micrograme și respectiv, 500/100 micrograme.

În plus, nu s-au observat efecte semnificative clinic asupra ritmului cardiac la monitorizarea Holter timp de 24 de ore, la 53 pacienți cu BPOC, care au fost tratați cu combinația umeclidinium/vilanterol 55/22 micrograme o dată pe zi într-un studiu cu durata de 6 luni sau la 55 pacienți care au utilizat combinația umeclidinium/vilanterol 113/22 micrograme o dată pe zi într-un alt studiu cu durata de 6 luni precum și la 226 pacienți care au fost tratați cu doza de 113/22 micrograme o dată pe zi, în studiul cu durata de 12 luni.

Eficacitate clinică și siguranță

Eficacitatea clinică a combinației umeclidinium/vilanterol administrată o dată pe zi a fost evaluată în cadrul a opt studii clinice de fază III, la 6835 de pacienți adulți cu diagnostic clinic de BPOC; 5618 pacienți din cinci studii cu durata de 6 luni (două controlate placebo și trei controlate cu comparator activ [tiotropium]), 655 pacienți din două studii cu durata de 3 luni cu privire la rezistența la efortul fizic/funcția pulmonară și 562 pacienți din studiul cu durata de 12 luni .

Efecte asupra funcției pulmonare

ANORO ELLIPTA a demonstrat îmbunătățiri ale funcției pulmonare (definite prin modificarea VEMS mediu anterior administrării dozei, față de valoarea inițială) în câteva studii. Într-un studiu de fază III, cu durata de 6 luni, ANORO ELLIPTA a demonstrat îmbunătățiri statistice semnificative ale VEMS (criteriul final principal de evaluare) la Săptămâna 24, comparativ cu placebo și cu fiecare braț de tratament în care s-a administrat fiecare componentă în monoterapie. În plus, ANORO ELLIPTA a demonstrat îmbunătățiri statistice și clinic semnificative ale VEMS, comparativ cu tiotropium, în cadrul a două din trei studii cu durata de 6 luni cu comparator activ și îmbunătățiri numerice mai mari comparativ cu tiotropium în celălalt studiu cu comparator activ (vezi Tabelul 1). Nu a existat nicio atenuare a efectului bronhodilatator în timp.

* În acest studiu s-a folosit o procedură de testare statistică tip „stepdown”, iar această comparație a urmat unei comparații care nu a atins semnificație statistică. Prin urmare, pentru această comparație nu se poate concluziona asupra semnificației statistice.

Rezultate pentru simptomatologie

Dispnee:

ANORO ELLIPTA a demonstrat o reducere semnificativă statistic și clinic semnificativă a dispneei, evaluată prin creșterea scorului focal TDI, în Săptămâna 24 (criteriu final secundar de evaluare), comparativ cu placebo (vezi Tabelul 1). Îmbunătățirile scorului focal TDI, comparativ cu administrarea fiecărei componente în monoterapie și utilizarea de tiotropium nu au fost semnificative statistic (vezi Tabelul 1).

Procentul de pacienți care au răspuns cu cel puțin diferența minimă importantă clinic (MCID) de 1 unitate la scorul focal TDI, în Săptămâna 24 a fost mai mare în cazul utilizării ANORO ELLIPTA (58%), comparativ cu placebo (41%) și fiecare componentă administrată în monoterapie (53% pentru umeclidinium și de 51% pentru vilanterol).

Calitatea vieții, corelată cu starea de sănătate:

ANORO ELLIPTA a demonstrat, de asemenea, o îmbunătățire a calității vieții, corelate cu starea de sănătate, măsurată cu ajutorul chestionarului respirator St. George (SGRQ), așa cum este indicat printr-o reducere a scorului total SGRQ, în Săptămâna 24, comparativ cu placebo și administrarea fiecărei componente în monoterapie (vezi Tabelul 1). ANORO ELLIPTA a demonstrat o reducere semnificativă statistic a scorului total SGRQ, comparativ cu tiotropium, în unul din cele trei studii cu comparator activ (vezi Tabelul 1).

Procentul de pacienți care au răspuns cu cel puțin MCID în scorul SGRQ (definit ca o scădere de 4 unități față de valoarea inițială) la Săptămâna 24 a fost mai mare pentru ANORO ELLIPTA (49%), comparativ cu placebo (34%) și fiecare componentă utilizată în monoterapie (44% pentru umeclidinium și 48% pentru vilanterol). Într-unul din studiile cu comparator activ, un procent mai mare de pacienți care au utilizat ANORO ELLIPTA au răspuns cu o îmbunătățire semnificativă clinic în scorul SGRQ la Săptămâna 24 (53%), comparativ cu tiotropium (46%). În cele două studii cu comparator activ, un procent similar de pacienți au atins cel puțin MCID cu ANORO ELLIPTA și tiotropium; 49% și 54% pentru ANORO ELLIPTA 55/22 micrograme și 52% și 55% pentru tiotropium.

Utilizarea medicației de urgență

În săptămânile 1-24, administrarea ANORO ELLIPTA a redus utilizarea medicației de urgență și anume salbutamol, comparativ cu placebo și umeclidinium (vezi Tabelul 1) și a demonstrat o creștere față de valorile la inițierea studiului în ceea ce privește proporția de zile când nu a fost necesară utilizarea medicației de urgență (în medie 11,1%), comparativ cu o scădere față de valorile la inițierea studiului în cazul utilizării placebo (în medie 0,9%).

În cele trei studii controlate cu comparator activ, cu durata de 6 luni, ANORO ELLIPTA a redus utilizarea medicației de urgență, și anume salbutamol, comparativ cu tiotropium, cu reduceri semnificative statistic observate în două studii (vezi Tabelul 1). ANORO ELLIPTA a demonstrat, de asemenea, în toate cele trei studii, o creștere mai mare față de valorile la inițierea studiului în ceea ce privește proporția de zile când nu a fost necesară utilizarea medicației de urgență (cu media cuprinsă între 17,6% și 21,5%), comparativ cu tiotropium (cu media cuprinsă între 11,7% și 13,4%) .

Tabel 1. Rezultatele asupra funcției pulmonare, cele pentru simptomatologie și cele ale calității vieții corelate cu starea de sănătate, la Săptămâna 24

Tratament comparativ cu ANORO ELLIPTA 55/22 mcg	Diferențele de tratament ¹ (interval de confidență 95%, valoarea p)			
	VEMS mediu anterior administrării dozei	Scorul focal TDI	Scorul Total SGRQ	Utilizarea medicației de urgență ³
ANORO ELLIPTA (N=413) comparativ cu placebo (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) comparativ cu Umeclidinium 55 mcg (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) comparativ cu Vilanterol 22 mcg (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) comparativ cu tiotropium 18 mcg (N=451) (Studiul 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) comparativ cu tiotropium 18 mcg (N=203) (Studiul 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) comparativ cu tiotropium 18 mcg (N=215) (Studiul DB2113374)	60 (10, 109) 0,018*		-0,17 (-2,85, 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2, 0,0) 0,069

* În acest studiu s-a folosit o procedură de testare statistică tip „stepdown”, iar această comparație a urmat unei comparații care nu a atins semnificație statistică. Prin urmare, pentru această comparație nu se poate concluziona asupra semnificației statistice.

N= numărul de subiecți incluși în populația în intenție de tratament

mcg = micrograme

n/e = neevaluat

1. Media celor mai mici pătrate
2. Datele cumulate din Studiul DB2113360 și Studiul DB2113374
3. Diferența dintre numărul mediu de puff-uri administrate într-o zi în Săptămânile 1-24

De asemenea, în cadrul unui studiu clinic controlat placebo cu durata de 24 săptămâni și în cadrul a două din trei studii cu comparator activ cu durata de 24 săptămâni, a fost studiată o doză mai mare a combinației umeclidinium/vilanterol (113/22 micrograme). Rezultatele au fost similare celor obținute cu ANORO ELLIPTA la doza recomandată și au furnizat dovezi suplimentare de susținere a eficacității ANORO ELLIPTA.

Exacerbările BPOC

Într-un studiu clinic controlat cu placebo, cu durata de 24 de săptămâni efectuat la pacienți cu BPOC simptomatică, ANORO ELLIPTA a redus cu 50% riscul de apariție a exacerbărilor BPOC moderate/severe, comparativ cu administrarea placebo (pe baza analizei duratei de timp până la prima exacerbare BPOC: Risc Relativ (RR) 0,5; Î 95%: 0,3, 0,8; $p=0,004^*$) cu 20%, comparativ cu administrarea umeclidinium (RR 0,8; Î 95%: 0,5, 1,3; $p=0,391$) și cu 30% comparativ cu administrarea vilanterol (RR 0,7; Î 95%: 0,4, 1,1; $p=0,121$). Din cele trei studii efectuate cu comparator activ la pacienți cu BPOC simptomatică, riscul de apariție a exacerbărilor BPOC moderate/severe a fost redus cu 50% comparativ cu tiotropium în unul din studii (RR 0,5; Î 95%: 0,3, 1,0; $p=0,044$). În celelalte două studii, riscul exacerbărilor BPOC moderate/severe a crescut cu 20% și 90% (RR 1,2; Î 95%: 0,5, 2,6; $p=0,709$ și respectiv RR 1,9; Î 95%: 1,0, 3,6; $p=0,062$). Aceste studii nu au fost specific concepute pentru a evalua efectul tratamentului asupra exacerbărilor BPOC. Pacienții au fost retrași din studiu dacă a apărut vreo exacerbare.

Studii suport de evaluare a eficacității

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu durata de 52 de săptămâni (CTT116855, IMPACT), 10335 de pacienți adulți cu BPOC și un istoric de 1 sau mai multe exacerbări moderate sau severe cu 12 luni înainte, au fost randomizați (1:2:2) pentru a li se administra umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI 55/22 micrograme), furoat de fluticazonă/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI 92/55/22 micrograme) sau furoat de fluticazonă/vilanterol (FF/VI 92/22 micrograme) o dată pe zi, sub forma unei singure inhalări. Criteriul de evaluare final principal a fost frecvența anuală a exacerbărilor moderate/severe în timpul tratamentului la subiecții tratați cu FF/UMEC/VI comparativ cu FF/VI și UMEC/VI. Media frecvenței anuale a exacerbărilor a fost 0,91, 1,07 și 1,21 pentru FF/UMEC/VI, FF/VI și, respectiv, UMEC/VI.

Compararea FF/UMEC/VI cu FF/VI și UMEC/VI a condus la o reducere semnificativă statistic de 14,8% a riscului de apariție a unei exacerbări moderate/severe (pe baza analizei duratei de timp până la prima exacerbare) (Risc relativ 0,85%; Î 95%: 0,80; 0,91; $p<0,001$) și, respectiv, o reducere de 16,0% a riscului de apariție a unei exacerbări moderate/severe (pe baza analizei duratei de timp până la prima exacerbare) (Risc relativ 0,84%; Î 95%: 0,78; 0,91; $p<0,001$).

Rezistența la efort fizic și volumele pulmonare

ANORO ELLIPTA 55/22 micrograme a îmbunătățit timpul de rezistență la efort fizic, comparativ cu administrarea placebo, evaluat prin testul de rezistență la mersul pe jos (endurance shuttle walk test-ESWT) într-un studiu, dar nu și în al doilea, și a îmbunătățit valorile volumelor pulmonare la pacienții adulți cu BPOC cu hiperinflație (capacitatea reziduală funcțională [FRC] > 120%), comparativ cu administrarea placebo în ambele studii. În primul studiu, tratamentul cu ANORO ELLIPTA 55/22 micrograme a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistic și clinic relevante (bazate pe diferența minimă importantă clinic (MCID) între 45 și 85 de secunde) față de placebo în ceea ce privește timpul de rezistență la efort fizic (EET) calculat la 3 ore după administrare în Săptămâna 12 (69,4 secunde [$p=0,003$]). Îmbunătățirea EET, comparativ cu placebo, s-a observat în Ziua 2 și a fost susținută în Săptămâna 6 și Săptămâna 12. În al doilea studiu, diferențele de tratament în ceea ce privește EET dintre ANORO ELLIPTA 55/22 micrograme, comparativ cu placebo, au fost de 21,9 secunde ($p=0,234$) la Săptămâna 12.

În primul studiu, ANORO ELLIPTA 55/22 micrograme a demonstrat de asemenea îmbunătățiri semnificative statistic, comparativ cu placebo, în ceea ce privește modificarea față de valoarea inițială a valorilor volumelor pulmonare măsurate înainte de administrarea dozei și la 3 ore după administrarea dozei în Săptămâna 12 (capacitatea inspiratorie: 237 și respectiv 316 ml, volumul rezidual: -466 ml și respectiv -643 ml și capacitatea funcțională reziduală: -351 ml și respectiv -522 ml; pentru toate $p < 0,001$). În al doilea studiu, ANORO ELLIPTA 55/22 micrograme a demonstrat îmbunătățiri comparativ cu placebo, în ceea ce privește modificarea față de valoarea inițială a valorilor volumelor pulmonare măsurate înainte de administrarea dozei și la 3 ore după administrarea dozei în Săptămâna 12 (capacitatea inspiratorie: 198 ml și respectiv 238 ml, volumul rezidual: -295 ml și respectiv -351 și capacitatea funcțională reziduală: -238 ml și respectiv -302 ml; pentru toate $p < 0,001^*$).

* În acest studiu s-a folosit o procedură de testare statistică tip „stepdown”, iar această comparație a urmat unei comparații care nu a atins semnificație statistică. Prin urmare, pentru această comparație nu se poate concluziona asupra semnificației statistice.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ANORO ELLIPTA la toate subgrupele de copii și adolescenți în BPOC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Atunci când umeclidinium și vilanterol au fost administrate în combinație pe cale inhalatorie, farmacocinetica fiecărei componente a fost similară cu cea observată în cazul în care fiecare substanță activă a fost administrată separat. Prin urmare, în scopuri farmacocinetice, fiecare componentă poate fi evaluată separat.

Absorbție

Umeclidinium

După administrarea pe cale inhalatorie de umeclidinium la voluntari sănătoși, C_{max} s-a obținut în decurs de 5 până la 15 minute. Biodisponibilitatea absolută a umeclidinium administrat pe cale inhalatorie a fost în medie 13% din doză, cu o contribuție neglijabilă a absorbției orale. După administrarea repetată de umeclidinium pe cale inhalatorie, starea de echilibru a fost atinsă în decurs de 7 până la 10 zile, cu o acumulare între 1,5 și 1,8 ori.

Vilanterol

După administrarea pe cale inhalatorie de vilanterol la voluntari sănătoși, C_{max} s-a obținut în decurs de 5 până la 15 minute. Biodisponibilitatea absolută a vilanterol administrat pe cale inhalatorie a fost de 27%, cu o contribuție neglijabilă a absorbției orale. După administrarea repetată de vilanterol pe cale inhalatorie, starea de echilibru a fost atinsă în decurs de 6 zile, cu o acumulare de până la 2,4 ori.

Distribuție

Umeclidinium

După administrarea intravenoasă la voluntari sănătoși, volumul mediu de distribuție a fost de 86 de litri. *In vitro*, legarea de proteinele plasmaticice umane a fost în medie de 89%.

Vilanterol

După administrarea intravenoasă la voluntari sănătoși, volumul mediu de distribuție la starea de echilibru a fost de 165 de litri. *In vitro*, legarea la proteinele plasmaticice umane a fost în medie de 94%.

Metabolizare

Umeclidinium

Studiile *in vitro* au arătat că umeclidinium este metabolizat în principal de către citocromul P450 2D6 (CYP2D6) și este un substrat al transportorului glicoproteina P (P-gp). Principalele căi de metabolizare ale umeclidinium sunt cele oxidative (hidroxilare, O-dezalchilare), urmate de conjugare (glucuroconjugare, etc.), rezultând o serie de metaboliți, fie cu activitate farmacologică redusă sau pentru care nu a fost stabilită activitatea farmacologică. Expunerea sistemică la metaboliți este redusă.

Vilanterol

Studiile *in vitro* au arătat că vilanterol este metabolizat în principal de către citocromul P450 3A4 (CYP3A4) și este un substrat al transportorului P-gp. Principalele căi de metabolizare pentru vilanterol sunt O-dezalchilarea la o gamă de metaboliți cu activitate semnificativ redusă la nivelul agoniștilor beta₁ - și beta₂ - adrenergici. Profilele metabolice plasmatică după administrarea orală de vilanterol marcat radioactiv într-un studiu efectuat la om au fost în concordanță cu o metabolizare intensă la nivelul primului pasaj hepatic. Expunerea sistemică la metaboliți este redusă.

Eliminare

Umeclidinium

Clearance-ul plasmatic după administrarea intravenoasă a fost de 151 litri/oră. După administrarea intravenoasă, aproximativ 58% din doza administrată marcată radioactiv (sau 73% din radioactivitatea recuperată) a fost eliminată prin materiile fecale la 192 de ore de la administrare. Eliminarea pe cale urinară a reprezentat 22% din doza radiomarcată administrată, la 168 de ore (27% din radioactivitatea recuperată). Excreția de substanțe medicamentoase înrudite în materiile fecale, după administrare intravenoasă, a indicat secreția la nivelul vezicii biliare. După administrarea orală la voluntari sănătoși de sex masculin, radioactivitatea totală a fost eliminată în principal prin materiile fecale (92% din doza marcată radioactiv administrată sau 99% din radioactivitatea recuperată), la 168 de ore după administrarea dozei. Mai puțin de 1% din doza administrată oral (1% din radioactivitatea recuperată) a fost excretată în urină, sugerând o absorbție neglijabilă ca urmare a administrării pe cale orală. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al umeclidinium după administrarea inhalatorie a dozelor timp de 10 zile, la voluntari sănătoși, a fost în medie de 19 ore, cu un procent între 3% și 4% din medicament excretat sub formă nemodificată în urină, la starea de echilibru.

Vilanterol

Clearance-ul plasmatic al vilanterol după administrare intravenoasă a fost de 108 litri/oră. După administrarea orală de vilanterol marcat radioactiv, bilanțul maselor era de 70% din radioactivitate în urină și de 30% în materiile fecale. Eliminarea principală a vilanterol a fost prin metabolizare, urmată de excreția metaboliților în urină și materii fecale. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al vilanterol după administrarea inhalatorie a dozelor timp de 10 zile, a fost în medie de 11 ore.

Caracteristici la anumite grupuri de voluntari sănătoși sau pacienți

Vârșnici

O analiză de farmacocinetică populațională a arătat că farmacocinetica umeclidinium și vilanterol este similară la pacienții cu BPOC cu vârsta de 65 ani și peste, comparativ cu cei cu vârsta sub 65 de ani.

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală severă nu au prezentat o creștere a expunerii sistemice la umeclidinium sau vilanterol (C_{max} și ASC) după administrarea combinației umeclidinium/vilanterol, în cadrul căreia valoarea dozei de umeclidinium era de două ori doza recomandată, iar vilanterolul a fost utilizat la doza recomandată și nu a existat nicio modificare a legării de proteine plasmatică între pacienții cu insuficiență renală severă și voluntarii sănătoși.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh Class B) nu au prezentat nicio dovadă de o creștere a expunerii sistemice la umeclidinium sau la vilanterol (C_{max} și ASC) după administrarea

combinației umeclidinium/vilanterol, în cadrul căreia valoarea dozei de umeclidinium era de două ori doza recomandată, iar vilanterolul a fost utilizat la doza recomandată și nu a existat nicio modificare a legării de proteinele plasmatică între pacienții cu insuficiență hepatică moderată și voluntarii sănătoși. Administrarea combinației umeclidinium/vilanterol nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Alte categorii speciale de pacienți

O analiză farmacocinetică populațională a arătat că nu este necesară ajustarea dozelor de umeclidinium sau vilanterol în funcție de vârstă, rasă, sex, utilizarea de corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie, sau în funcție de greutate. Un studiu efectuat la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2D6 nu a evidențiat un efect semnificativ clinic al polimorfismului genetic CYP2D6 asupra expunerii sistemice la umeclidinium.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice efectuate cu umeclidinium și vilanterol, cu administrare în monoterapie și în combinație, rezultatele au fost cele asociate de obicei cu farmacologia primară a antagoniștilor receptorilor muscarinici sau, respectiv, agoniștilor beta₂-adrenergici și/sau iritație locală. Următoarele afirmații provin din studiile efectuate cu fiecare componentă în parte.

Genotoxicitatea și carcinogenitatea

Umeclidinium nu a demonstrat potențial genotoxic într-o baterie standard de studii și nu s-a dovedit carcinogen în studii cu administrare inhalatorie pe durata vieții la șoareci sau șobolani, la expuneri ≥ 26 sau ≥ 22 ori față de expunerea clinică la om în cazul utilizării dozei de umeclidinium 55 micrograme, luându-se în calcul ASC.

În studiile de toxicitate genetică, vilanterol (sub formă de alfa-fenilcinamat) și acid trifenilacetic nu au demonstrat potențial genotoxic, ceea ce indică faptul că vilanterol (sub formă de trifenat) nu reprezintă un risc genotoxic la om. În concordanță cu rezultatele pentru alți agoniști beta₂-adrenergici în studii cu administrare inhalatorie pe durata vieții, vilanterol trifenat a demonstrat efecte proliferative la nivelul organelor de reproducere la femelele de șobolan și șoarece și în glanda pituitară la șobolan. Nu a existat o creștere a incidenței tumorilor la șobolani sau șoareci, la expuneri între 0,5 - 13 ori față de expunerea clinică la om în cazul utilizării dozei de vilanterol 22 de micrograme, luându-se în calcul ASC.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Umeclidinium nu a fost teratogen la șobolani sau șoareci. Într-un studiu pre- și post-natal, administrarea subcutanată de umeclidinium la șobolani a avut ca rezultat o creștere mai mică a greutateii corporale materne și a consumului de hrană și o ușoară scădere a greutateii corporale înainte de înțarcarea puilor ale căror mame fuseseră tratate cu doza de 180 micrograme/kg și zi (care a determinat o expunere de aproximativ 80 de ori mai mare decât expunerea clinică la om în cazul utilizării dozei de umeclidinium 55 micrograme, luându-se în calcul ASC).

Vilanterol nu a fost teratogen la șobolani. În studii cu administrare inhalatorie la iepuri, vilanterol a cauzat efecte similare celor observate cu alți agoniști beta₂-adrenergici (palatoschizis, pleoape deschise, fuziune sternbrală și flexia/malrotația membrelor) în cazul în care s-au administrat doze care au determinat expuneri de 6 ori mai mari decât expunerea clinică la om, pe baza ASC. După administrarea subcutanată a unor doze ce au determinat expuneri de 36 de ori mai mari decât expunerea clinică la om în cazul utilizării dozei de vilanterol 22 micrograme, luându-se în calcul ASC, nu au existat efecte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Perioada de valabilitate după deschiderea tăviței: 6 săptămâni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C. Dacă este păstrat la frigider, a se lăsa inhalatorul timp de cel puțin o oră înainte de utilizare, pentru a ajunge la temperatura camerei.

A se păstra inhalatorul în tăvița sigilată, pentru a fi protejat de umiditate; inhalatorul trebuie scos din tăviță imediat înainte de prima utilizare.

În spațiul alocat pe eticheta inhalatorului se va scrie data la care acesta trebuie aruncat. Data trebuie completată imediat ce a fost scos inhalatorul din tăviță.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Inhalatorul ELLIPTA este format dintr-un corp de culoare gri deschis, un capac de culoare roșie pentru piesa bucală și un dispozitiv de numărare a dozelor și este ambalat într-o tăviță laminată ce conține un pliculeț cu desicant silicagel. Tăvița este sigilată cu o folie detașabilă.

Inhalatorul este un dispozitiv multi-component, fabricat din polipropilenă, polietilenă de înaltă densitate, polioximetilenă, polibutilentereftalat, acrilonitril-butadienă-stirenă, policarbonat și oțel inoxidabil.

Inhalatorul conține două blistere laminate din aluminiu a câte 7 sau 30 doze.

Ambalaj cu 1 inhalator cu 7 sau 30 doze.

Ambalaj multiplu cu 3 inhalatoare x 30 doze.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/898/001

EU/1/14/898/002

EU/1/14/898/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 08 mai 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 ianuarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Depunerea raportului clinic final al unui studiu de tip cohortă, observațional, de siguranță post-autorizare (PAS - <i>Post-Authorisation Safety</i>) pentru a cuantifica incidența și siguranța comparativă a evenimentelor cardiovasculare și cerebrovasculare selectate la pacienți cu BPOC la care s-a administrat ANORO ELLIPTA comparativ cu tiotropium (studiul 201038), în acord cu un protocol agreat cu PRAC.	Până în trimestrul 3 2024

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ (AMBALAJ UNIC)

55 micrograme/22 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ANORO ELLIPTA 55 micrograme/22 micrograme pulbere unidoză de inhalat
umeclidinium/vilanterol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare doză administrată conține umeclidinium 55 micrograme (echivalent cu bromură de umeclidinium 65 micrograme) și vilanterol (sub formă de trifenatat) 22 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: lactoză și stearat de magneziu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere unidoză de inhalat.
1 inhalator cu 7 doze
1 inhalator cu 30 doze

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

O dată pe zi
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare inhalatorie.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Perioada de valabilitate după deschidere: 6 săptămâni.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/898/001 1 inhalator cu 7 doze

EU/1/14/898/002 1 inhalator cu 30 doze

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

anoro elipta

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETA AMBALAJULUI (CU CHENAR ALBASTRU - AMBALAJ MULTIPLU)

55 micrograme/22 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ANORO ELLIPTA 55 micrograme/22 micrograme pulbere unidoză de inhalat
umeclidinium/vilanterol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare doză administrată conține umeclidinium 55 micrograme (echivalent cu bromură de umeclidinium 65 micrograme) și vilanterol (sub formă de trifenatat) 22 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: lactoză și stearat de magneziu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere unidoză de inhalat.
Ambalaj multiplu: 90 doze (3 inhalatoare a câte 30 doze)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

O dată pe zi
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare inhalatorie.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Perioada de valabilitate după deschidere: 6 săptămâni.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/898/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

anoro ellipta

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ INTERMEDIARĂ (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU – DOAR AMBALAJ MULTIPLU)**

55 micrograme /22 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ANORO ELLIPTA 55 micrograme/22 micrograme pulbere unidoză de inhalat
umeclidinium/vilanterol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare doză administrată conține umeclidinium 55 micrograme (echivalent cu bromură de umeclidinium 65 micrograme) și vilanterol (sub formă de trifenatat) 22 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: lactoză și stearat de magneziu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere unidoză de inhalat

1 inhalator cu 30 doze

Parte componentă a unui ambalaj multiplu, nu se comercializează separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

O dată pe zi

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare inhalatorie.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Perioada de valabilitate după deschidere: 6 săptămâni.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/898/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

anoro elipta

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

FOLIA LAMINATĂ A TĂVIȚEI

55 micrograme/22 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ANORO ELLIPTA 55/22 micrograme pulbere de inhalat
umeclidinium/vilanterol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

A nu se deschide până când nu sunteți pregătit pentru inhalare.

Perioada de valabilitate după deschidere: 6 săptămâni.

7 doze

30 doze

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA INHALATORULUI

55 micrograme /22 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ANORO ELLIPTA 55/22 mcg pulbere de inhalat
umeclidinium/vilanterol

Administrare inhalatorie

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

Perioada de valabilitate după deschidere: 6 săptămâni.

A se folosi până la:

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

7 doze

30 doze

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator
ANORO ELLIPTA 55 micrograme/22 micrograme pulbere unidoză de inhalat
umeclidinium/vilanterol

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este ANORO ELLIPTA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ANORO ELLIPTA
3. Cum să utilizați ANORO ELLIPTA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ANORO ELLIPTA
6. Conținutul ambalajului și alte informații
Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este ANORO ELLIPTA și pentru ce se utilizează

Ce este ANORO ELLIPTA

ANORO ELLIPTA conține două substanțe active, bromură de umeclidinium și vilanterol. Acestea aparțin unui grup de medicamente denumite bronhodilatatoare.

Pentru ce se utilizează ANORO ELLIPTA

ANORO ELLIPTA este utilizat pentru a trata boala pulmonară obstructivă cronică (**BPOC**) la adulți. BPOC este o afecțiune cronică, caracterizată prin dificultăți la respirație, care se agravează treptat.

În BPOC, mușchii situați la nivelul căilor respiratorii se contractă. Acest medicament blochează contractarea mușchilor la nivel pulmonar, iar acest lucru ajută la deschiderea căilor respiratorii ușurând astfel inspirarea și expirarea aerului din plămâni. Atunci când este utilizat în mod regulat, poate ajuta la controlul dificultăților respiratorii și reduce efectele BPOC din viața de zi cu zi.

ANORO ELLIPTA nu trebuie utilizat pentru a calma un episod brusc de lipsă de aer sau respirație șuierătoare.

Dacă aveți un astfel de episod, trebuie să utilizați un inhalator calmant, cu acțiune rapidă (cum este salbutamol). Dacă nu aveți un inhalator cu acțiune rapidă, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ANORO ELLIPTA

Nu utilizați ANORO ELLIPTA:

- dacă sunteți **alergic** la umeclidinium, vilanterol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

În cazul în care credeți că acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră, **nu utilizați** acest medicament până când nu discutați cu medicul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament:

- dacă aveți **astm bronșic** (nu utilizați ANORO ELLIPTA în tratamentul astmului bronșic)
- dacă aveți **probleme cu inima** sau **tensiune arterială mare**
- dacă aveți o problemă la nivelul ochilor numită **glaucom cu unghi îngust**
- dacă aveți **prostata mărită, dificultăți la urinare** sau **blocaj la nivelul vezicii urinare**
- dacă aveți **epilepsie**
- dacă aveți **probleme cu glanda tiroidă**
- dacă aveți **diabet zaharat**
- dacă aveți **probleme severe la ficat**.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă credeți că oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră.

Dificultăți imediate la respirație

Dacă imediat după utilizarea inhalatorului dumneavoastră ANORO ELLIPTA aveți senzație de apăsare în piept, tuse, respirație șuierătoare sau dificultăți respiratorii:

Nu mai utilizați acest medicament și solicitați imediat îngrijiri medicale, deoarece este posibil să aveți o afecțiune gravă denumită bronhospasm paradoxal.

Probleme cu ochii în timpul tratamentului cu ANORO ELLIPTA

Dacă prezentați durere sau disconfort la nivelul ochilor, încețoșare temporară a vederii, vederea de halouri în jurul obiectelor sau imagini colorate însoțite de înroșire a ochilor în timpul tratamentului cu ANORO ELLIPTA:

Nu mai utilizați acest medicament și solicitați imediat îngrijiri medicale, acestea pot fi semnele unui episod acut de glaucom cu unghi îngust.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la **copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani**.

Alte medicamente și ANORO ELLIPTA

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Dacă nu sunteți sigur de ceea ce conține medicamentul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Unele medicamente pot afecta modul în care acționează acest medicament, sau pot face mult mai probabilă apariția reacțiilor adverse. Aceste medicamente includ:

- medicamente numite beta-blocante (cum este propranolol), pentru tratamentul **tensiunii arteriale mari** sau a altor **afecțiuni ale inimii**
- ketoconazol sau itraconazol, pentru tratamentul **infecțiilor fungice**
- claritromicină sau telitromicină, pentru tratamentul **infecțiilor bacteriene**
- ritonavir, pentru tratamentul **infecției HIV**
- medicamente care scad cantitatea de potasiu din sânge, cum sunt diureticele sau anumite medicamente utilizate pentru a trata astmul bronșic (cum ar fi metilxantina sau steroizi)

- alte medicamente cu durată lungă de acțiune similare acestui medicament care sunt folosite pentru a trata probleme respiratorii, de exemplu, tiotropium, indacaterol. Nu utilizați ANORO ELLIPTA dacă utilizați deja aceste medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre acestea.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, **adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări** înainte de a lua acest medicament. Nu folosiți acest medicament dacă sunteți gravidă, decât dacă medicul dumneavoastră vă spune că puteți să îl folosiți.

Nu se cunoaște dacă ingredientele din ANORO ELLIPTA pot trece în laptele matern. **Dacă alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră** înainte de a utiliza ANORO ELLIPTA. Nu folosiți acest medicament dacă alăptați, decât dacă medicul dumneavoastră vă spune că puteți să îl folosiți.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca ANORO ELLIPTA să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

ANORO ELLIPTA conține lactoză

Dacă vi s-a spus de către medicul dumneavoastră că aveți o intoleranță la anumite glucide, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament.

3. Cum să utilizați ANORO ELLIPTA

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de o inhalare pe zi, la aceeași oră în fiecare zi. Este suficientă o singură inhalare pe zi, deoarece efectul acestui medicament durează 24 de ore.

Nu folosiți mai mult decât vă recomandă medicul dumneavoastră.

Utilizați regulat ANORO ELLIPTA

Este foarte important să utilizați ANORO ELLIPTA în fiecare zi, conform instrucțiunilor primite de la medicul dumneavoastră. Acest lucru vă va ajuta să nu prezentați simptome pe întreg parcursul zilei și noaptea.

ANORO ELLIPTA **nu** trebuie utilizat pentru a calma **un episod brusc de lipsă de aer sau respirație șuierătoare**. Dacă aveți un astfel de episod trebuie să utilizați un inhalator calmant, cu acțiune rapidă (cum este salbutamol).

Modul de utilizare a inhalatorului

Pentru mai multe informații citiți "Instrucțiuni de utilizare" din acest prospect.

ANORO ELLIPTA este pentru utilizare inhalatorie. Pentru a utiliza ANORO ELLIPTA, trebuie să îl inhalați în plămâni, pe gură, cu ajutorul inhalatorului ELLIPTA.

Dacă simptomele nu se ameliorează

Dacă simptomele dumneavoastră de BPOC (dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, tuse) nu se ameliorează sau se agravează, sau dacă folosiți inhalatorul cu acțiune rapidă mai frecvent:

adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Dacă utilizați mai mult ANORO ELLIPTA decât trebuie

Dacă utilizați accidental prea mult din acest medicament, **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări**, deoarece s-ar putea să aveți nevoie de

supraveghere medicală. Dacă este posibil, arătați-le inhalatorul, cutia sau acest prospect. Puteți observa bătăi ale inimii mai rapide decât de obicei, o stare de slăbiciune, tulburări de vedere, senzație de gură uscată sau dureri de cap.

Dacă uitați să utilizați ANORO ELLIPTA

Nu inhalați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată. Trebuie doar să inhalați doza următoare, la ora obișnuită.

Dacă prezentați respirație șuierătoare sau dificultăți la respirație, folosiți inhalatorul calmant cu acțiune rapidă (cum este salbutamol), apoi cereți sfatul medicului.

Dacă încetați să utilizați ANORO ELLIPTA

Utilizați acest medicament atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Acesta va fi eficient atât timp cât îl utilizați. Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu opriți utilizarea acestuia decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru, deoarece altfel simptomele dumneavoastră se pot agrava.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

Dacă aveți oricare dintre următoarele simptome după ce luați ANORO ELLIPTA, **nu mai utilizați acest medicament și spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- erupție trecătoare pe piele (urticarie) sau roșeață

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

- umflare, uneori a feței sau a gurii (angioedem)
- prezentați respirație șuierătoare, tușiți sau aveți dificultăți la respirație
- prezentați brusc o stare de slăbiciune sau deveniți confuz (aceasta poate duce la leșin sau la pierderea conștienței)

Dificultăți imediate la respirație

Dificultățile imediate la respirație după utilizarea ANORO ELLIPTA sunt rare. Dacă imediat după utilizarea acestui medicament aveți senzație de apăsare în piept, tuse, respirație șuierătoare sau dificultăți la respirație:

Nu mai utilizați acest medicament și solicitați imediat îngrijiri medicale, deoarece este posibil să aveți o afecțiune gravă denumită bronhospasm paradoxal.

Alte reacții adverse

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere și urinări frecvente (pot fi semne de infecție a tractului urinar)
- combinație de durere în gât și secreții nazale
- durere în gât
- senzație de presiune sau durere la nivelul obrajilor și frunții (pot fi semne de inflamație a sinusurilor, afecțiune numită sinuzită)
- durere de cap
- tuse
- durere și iritație la nivelul gurii și a gâtului

- constipație
- gură uscată
- infecție a căilor respiratorii superioare.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- bătăi neregulate ale inimii
- bătăi rapide ale inimii
- percepere a bătăilor inimii (*palpitații*)
- erupții trecătoare pe piele
- spasme musculare
- tremurături
- afectare a gustului
- răgușeală.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- vedere încețoșată
- creștere a tensiunii măsurate la nivelul ochiului
- scădere a acuității vizuale sau durere la nivelul ochilor (posibile semne de glaucom)
- dificultate și durere la urinare – acestea pot fi semne ale obstrucției vezicii urinare sau ale retenției de urină.

Cu frecvență necunoscută (frecvența acestora nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

- amețală.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ANORO ELLIPTA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, tăviță și inhalator după "EXP". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra inhalatorul în tăvița sigilată, pentru a fi protejat de umiditate; inhalatorul trebuie scos din tăviță imediat înainte de prima utilizare. Odată ce tăvița este deschisă, inhalatorul mai poate fi folosit timp de 6 săptămâni de la data deschiderii acesteia. Scrieți în spațiul alocat pe eticheta inhalatorului data la care acesta trebuie aruncat. Data trebuie completată imediat ce a fost scos inhalatorul din tăviță.

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Dacă este păstrat în frigider, înainte de utilizare lăsați inhalatorul timp de cel puțin o oră să ajungă la temperatura camerei.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Acest lucru va ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ANORO ELLIPTA

Substanțele active sunt bromură de umeclidinium și vilanterol.

Fiecare doză administrată (doza care este eliberată prin piesa bucală) conține umeclidinium 55 micrograme (echivalent cu bromură de umeclidinium 65 micrograme) și vilanterol (sub formă de trifenat de vilanterol) 22 micrograme.

Celelalte componente sunt lactoză monohidrat (vezi pct. 2, “ANORO ELLIPTA conține lactoză”) și stearat de magneziu.

Cum arată ANORO ELLIPTA și conținutul ambalajului

ANORO ELLIPTA este o pulbere unidoză de inhalat.

Inhalatorul Ellipta este format dintr-un corp de culoare gri deschis, un capac de culoare roșie pentru piesa bucală și un dispozitiv de numărare a dozelor. Este ambalat într-o tăviță laminată care este sigilată cu o folie detașabilă. Tăvița conține un pliculeț cu desicant, pentru a reduce umiditatea din interiorul ambalajului.

Substanțele active sunt prezente în interiorul inhalatorului sub formă de pulbere de culoare albă, în blistere separate. Fiecare inhalator conține câte 7 sau 30 doze. Sunt disponibile, de asemenea, și ambalaje multiple ce conțin 90 de doze (3 inhalatoare x 30). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +356 80065004

Danmark

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Deutschland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +40 800672524

Hrvatska

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

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana
d.o.o.
Tel: +386 (01) 300 2160
slovenia@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

Lietuva

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

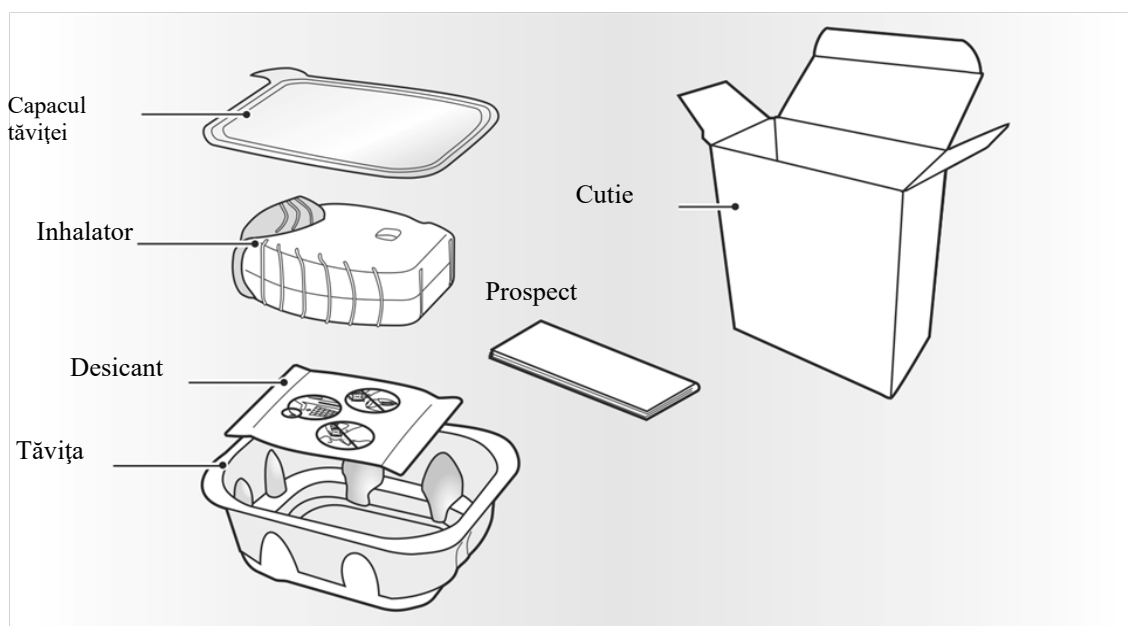
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni de utilizare

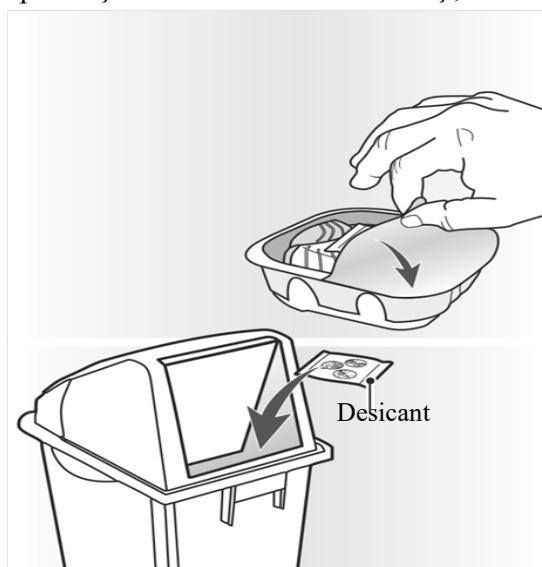
Ce este inhalatorul?

Prima dată când utilizați ANORO ELLIPTA nu este necesar să verificați dacă funcționează corespunzător; acesta conține doze pregătite și este gata de utilizare imediat.

Cutia inhalatorului ANORO ELLIPTA conține:



Inhalatorul este ambalat într-o tăviță. **Nu deschideți tăvița până când nu sunteți pregătit să începeți utilizarea noului dumneavoastră inhalator.** Când sunteți gata să utilizați inhalatorul, rupeți folia pentru a deschide tăvița. Tăvița conține un pliculeț cu **desicant** pentru reducerea umidității. Aruncați acest pliculeț cu desicant - **nu** îl deschideți, **nu** îl consumați și **nu** îl inhalați.



Când scoateți inhalatorul din tăvița sa, acesta va fi în poziția “închis”. **Nu deschideți inhalatorul până când nu sunteți pregătit să inhalați o doză de medicament.** Când deschideți tăvița, notați în

spațiul special alocat pe eticheta inhalatorului data corespunzătoare pentru „A se folosi până la”. Data corespunzătoare pentru „A se folosi până la” este de 6 săptămâni de la data deschiderii tăviței. După această dată, inhalatorul nu mai trebuie folosit. Tăvița poate fi aruncată după prima deschidere.

Instrucțiunile de utilizare prezentate mai jos pentru inhalator sunt valabile atât pentru inhalatorul cu 30 doze (administrare pentru 30 de zile), cât și pentru inhalatorul cu 7 doze (administrare pentru 7 zile).

1) Citiți aceste instrucțiuni înainte să începeți

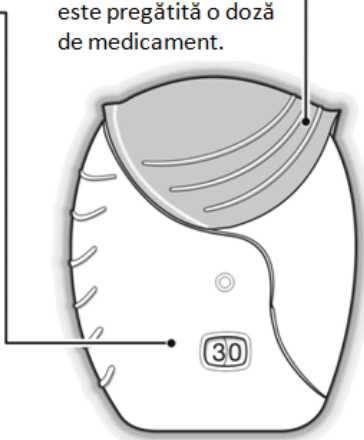
Dacă deschideți și închideți capacul inhalatorului fără să inhalați medicamentul, doza se va pierde. Doza pierdută va rămâne în siguranță în interiorul inhalatorului, dar nu va mai fi disponibilă. Nu există posibilitatea de a lua în mod accidental o cantitate mai mare de medicament sau o doză dublă într-o singură inhalare.

Contor doze

Acesta indică numărul de doze de medicament rămase în inhalator.
Înainte de prima utilizare a inhalatorului, contorul indică exact 30 de doze. De fiecare dată când deschideți capacul, contorul va indica o scădere cu o doză. **Când rămân mai puțin de 10 doze, jumătate din imaginea contorului devine roșie.** După ce ați utilizat ultima doză, **jumătate din imaginea contorului este roșie și este afișată cifra 0.** Inhalatorul dumneavoastră este acum gol. Dacă ulterior deschideți capacul imaginea contorului va fi complet roșie.

Capac

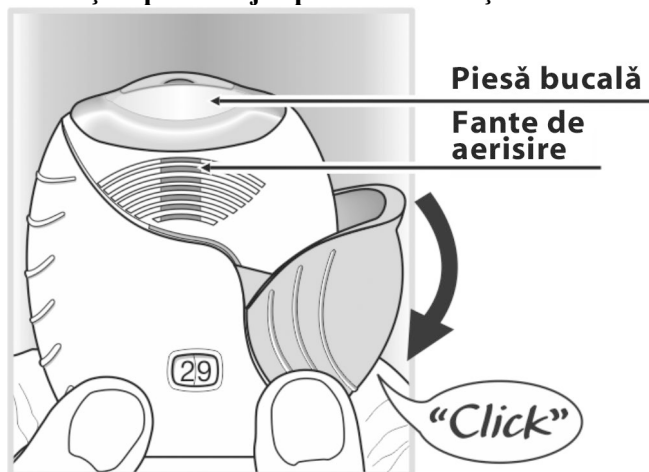
De fiecare dată când deschideți capacul, este pregătită o doză de medicament.



2) Pregătiți o doză

Deschideți capacul atunci când sunteți pregătiți să vă inhalați doza. Nu agitați inhalatorul.

- Glisați capacul în jos până când auziți un “click”.



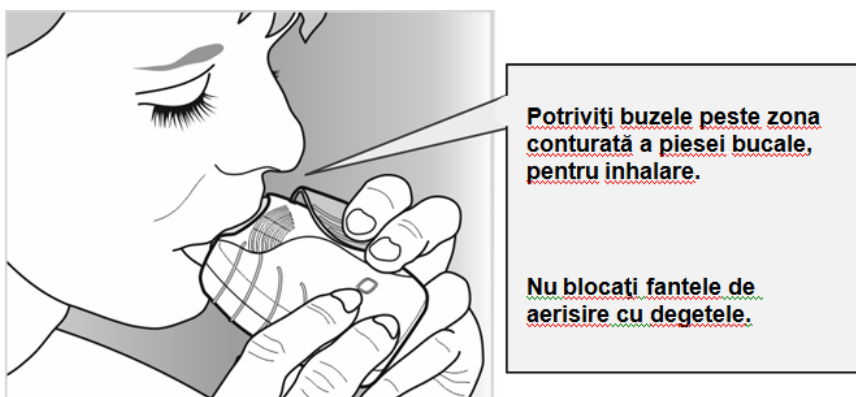
Medicamentul este acum gata de inhalare.

Dispozitivul de numărare a dozelor va indica o scădere cu 1 unitate, pentru a confirma utilizarea dozei.

- În cazul în care dispozitivul de numărare a dozelor nu indică o scădere cu 1 unitate după ce ați auzit click-ul, inhalatorul nu va elibera doza de medicament.
Mergeți cu inhalatorul înapoi la farmacist pentru recomandări.

3) Inhalați medicamentul

- Ținând inhalatorul la distanță de gură, expirați cât vă simțiți confortabil.
Nu expirați în inhalator.
- Puneți piesa bucală între buze și strângeți buzele ferm împrejurul acesteia.
Nu blocați orificiile de aerisire cu degetele.

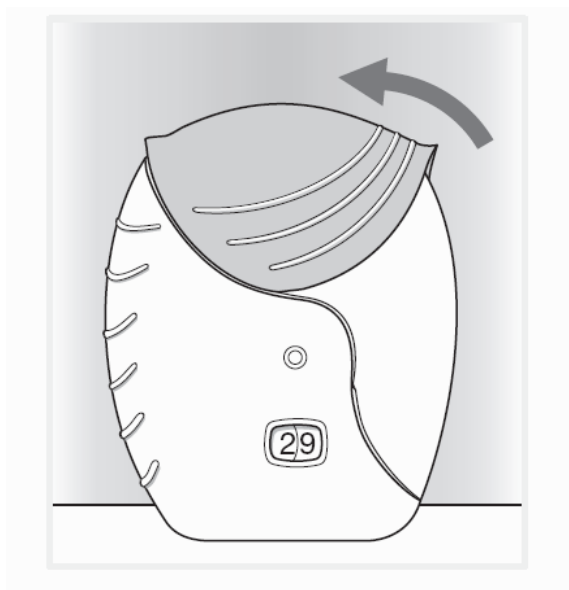


- Inspirați lung, ferm și profund. Țineți-vă respirația cât mai mult timp posibil (cel puțin 3-4 secunde).
- Îndepărtați inhalatorul de la gură.
- Expirați încet și ușor.

Nu veți putea simți gustul medicamentului, chiar și atunci când inhalatorul este utilizat corect.

Dacă doriți să curățați piesa bucală, folosiți un șervețel uscat, înainte de a închide capacul.

4) Închideți inhalatorul



Glisați capacul în sus cât de mult se poate, până când acesta acoperă piesa bucală.

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru bromură de umeclidiniu/ vilanterol, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

1) Având în vedere datele disponibile referitoare la riscul de spasm muscular din raportările spontane din supravegherea după punerea pe piață, inclusiv, în unele cazuri, experiența pozitivă în urma întreruperii administrării și a reluării administrării, și având în vedere relația cunoscută dintre spasmul/crampele musculare și alte BADLA, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între bromura de umeclidiniu/vilanterol și spasmul muscular reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre produs ale medicamentelor care conțin bromură de umeclidiniu/vilanterol trebuie modificate în consecință.

Este necesară actualizarea pct. 4.8 din RCP pentru a adăuga reacția adversă “Spasm muscular” în cadrul SOC “Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv”, cu o frecvență mai puțin frecventă. Prospectul este actualizat în mod corespunzător.

2) Având în vedere datele disponibile referitoare la riscul de durere oculară din raportările spontane din supravegherea după punerea pe piață, inclusiv, în unele cazuri, timpul plauzibil până la debut (TTO), experiența pozitivă în urma întreruperii administrării și a reluării administrării, și având în vedere relația cunoscută dintre durere oculară și alte BADLA, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între bromura de umeclidiniu/vilanterol și durere oculară reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre produs ale medicamentelor care conțin bromură de umeclidiniu/vilanterol trebuie modificate în consecință.

Este necesară actualizarea pct. 4.8 din RCP pentru a adăuga reacția adversă “Durere oculară” în cadrul SOC “Tulburări oculare”, cu o frecvență rară. Prospectul este actualizat în mod corespunzător.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru bromură de umeclidiniu/ vilanterol, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin bromură de umeclidiniu/ vilanterol este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.