|  |
| --- |
| See dokument on ravimi Anoro Ellipta heakskiidetud ravimiteave, milles kuvatakse märgituna pärast eelmist menetlust (EMEA/H/C/PSR/S/0048) tehtud muudatused, mis mõjutavad ravimiteavet.  Lisateave on Euroopa Ravimiameti veebilehel: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/anoro-ellipta> |

**I LISA**

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ANORO ELLIPTA 55 mikrogrammi/22 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber

**2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Üks inhaleeritav pihustatud annus (annus, mis väljub huulikust) sisaldab 65 mikrogrammi umeklidiiniumbromiidi (vastab 55 mikrogrammile umeklidiiniumile) ja 22 mikrogrammi vilanterooli (trifenataadina). See vastab doseeritud annusele 74,2 mikrogrammi umeklidiiniumbromiidi (vastavalt 62,5 mikrogrammi umeklidiiniumi) ja 25 mikrogrammi vilanterooli (trifenataadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks pihustatud annus sisaldab ligikaudu 24 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

**3. RAVIMVORM**

Annustatud inhalatsioonipulber (inhalatsioonipulber)

Valge pulber helehallis inhalaatoris (ELLIPTA), millel on punane huuliku kate ja annuselugeja.

**4. KLIINILISED ANDMED**

**4.1 Näidustused**

ANORO ELLIPTA on näidustatud bronhe lõõgastava säilitusravina kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) sümptomite leevendamisel täiskasvanud patsientidel.

* 1. **Annustamine ja manustamisviis**

Annustamine

Soovitatav ja maksimaalne annus on üks inhalatsioon üks kord ööpäevas.

ANORO ELLIPTAt tuleb manustada iga päev samal kellaajal, et säiliks bronhe lõõgastav toime. Kui annus jääb vahele, tuleb järgmine annus inhaleerida tavalisel ajal järgmisel päeval.

*Patsientide erirühmad*

*Eakad*

65‑aastastel või vanematel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

*Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

*Maksakahjustus*

Kerge või keskmise maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole ANORO ELLIPTA kasutamist uuritud ning seda tuleb kasutada ettevaatusega (vt lõik 5.2).

*Lapsed*

Puudub ANORO ELLIPTA asjakohane kasutus lastel (vanuses alla 18 aasta) KOKi näidustusel.

Manustamisviis

Ainult inhalatsiooni teel manustamiseks.

30 annust (30 päeva varu) sisaldava inhalaatori kohta järgnevalt toodud juhised kehtivad ka 7 annust (7 päeva varu) sisaldava inhalaatori kasutamisel.

ELLIPTA inhalaator sisaldab doseeritud annuseid ja on kasutusvalmis.

Inhalaator on pakendatud alusele, mis sisaldab niiskuse sidumiseks kuivatusaine pakikest. Kuivatusaine pakike tuleb ära visata, seda ei tohi avada, süüa ega inhaleerida. Patsienti tuleb juhendada, et ta ei avaks alust enne, kui on valmis annust inhaleerima.

Kui inhalaator eemaldatakse aluselt, on see „suletud“ asendis. Inhalaatori etiketile selleks ettenähtud kohta tuleb kirjutada „Kasutada kuni“ kuupäev. „Kasutada kuni“ kuupäev on 6 nädalat pärast aluse avamise kuupäeva. Pärast seda kuupäeva ei tohi inhalaatorit enam kasutada. Aluse võib pärast esmakordset avamist minema visata.

Kui inhalaatori kate avatakse ja suletakse ilma ravimit inhaleerimata, läheb annus kaduma. See annus jääb turvaliselt inhalaatorisse alles, kuid seda ei saa enam manustada.

Ühe inhalatsiooniga ei ole võimalik kogemata manustada liiga palju ravimpreparaati või kahekordset annust.

*Kasutusjuhend*

1. *Annuse ettevalmistamine*

Kui olete valmis annust inhaleerima, avage kate. Inhalaatorit ei tohi raputada.

Lükake kate alla, kuni kostub „klõps“. Ravim on nüüd inhaleerimiseks valmis.

Selle kinnituseks väheneb number annuselugejal 1 võrra. Kui „klõpsu“ kuuldes number annuselugejal ei vähene, siis inhalaator ravimit ei väljasta. Inhalaatoriga tuleb minna nõu küsimiseks tagasi apteeki.

1. *Kuidas ravimit inhaleerida*

Inhalaatorit tuleb hoida suust eemal ja hingata välja nii sügavalt kui on mugav. Mitte hingata välja inhalaatorisse.

Huulik tuleb panna huulte vahele ja sulgeda huuled tihedalt selle ümber. Kasutamise ajal ei tohi sulgeda sõrmedega õhuavasid.

* Hingata üks kord pikalt, ühtlaselt ja sügavalt sisse. Hoida hinge kinni nii kaua kui võimalik (vähemalt 3...4 sekundit).
* Eemaldada inhalaator suust.
* Hingata aeglaselt ja rahulikult välja.

Ravimpreparaati või selle maitset ei pruugi olla tunda, isegi kui inhalaatorit kasutatakse õigesti.

Inhalaatori huulikut võib puhastada kuiva pabersalvrätiga enne katte sulgemist.

1. *Inhalaatori sulgemine*

Lükake kate ülespoole nii kaugele kui võimalik, et huulik katta.

**4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

**4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Astma

Seda ravimpreparaati ei tohi kasutada astmahaigetel, sest seda ei ole uuritud sellel haigete populatsioonil.

Paradoksaalne bronhospasm

Umeklidiiniumi/vilanterooli manustamine võib põhjustada paradoksaalset bronhospasmi, mis võib olla eluohtlik. Paradoksaalse bronhospasmi tekkimisel tuleb ravi otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

Mitte kasutada ägedate episoodide raviks

Umeklidiinium/vilanterool ei ole näidustatud ägedate bronhospasmi episoodide raviks.

Haiguse süvenemine

Lühitoimeliste bronhodilataatorite suurenenud kasutamine sümptomite leevendamiseks näitab seisundi halvenemist. Kui KOK süveneb umeklidiiniumi/vilanterooli kasutamise ajal, tuleb uuesti hinnata patsiendi seisundit ja KOKi raviskeemi.

Kardiovaskulaarsed toimed

Muskariiniretseptorite antagonistide ja sümpatomimeetikumide, sh umeklidiiniumi/vilanterooli, kasutamisel on täheldatud kardiovaskulaarseid toimeid, näiteks südame rütmihäireid nagu kodade virvendusarütmia ja tahhükardia (vt lõik 4.8). Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel esines kliiniliselt oluline ravile halvasti alluv kardiovaskulaarne haigus. Seetõttu peab raske kardiovaskulaarse haigusega patsientidel umeklidiiniumi/vilanterooli kasutama ettevaatlikult.

Muskariiniretseptoreid blokeeriv toime

Muskariiniretseptoreid blokeeriva toime tõttu peab umeklidiiniumi/vilanterooli kasutama ettevaatlikult patsientidel, kellel esineb uriinipeetus või kitsanurga glaukoom.

Hüpokaleemia

Beeta2‑agonistid võivad mõnedel patsientidel esile kutsuda väljendunud hüpokaleemia, mis võib põhjustada kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid. Seerumi kaaliumisisalduse langus on tavaliselt mööduv ning ei vaja kaaliumi manustamist.

Umeklidiiniumi/vilanteroolikliinilistes uuringutes ei ole soovitatava terapeutilise annuse kasutamisel täheldatud kliiniliselt olulist hüpokaleemilist toimet. Ettevaatlik peab olema umeklidiiniumi/vilanterooli kasutamisel koos teiste ravimitega, mis võivad samuti põhjustada hüpokaleemiat (vt lõik 4.5).

Hüperglükeemia

Beeta2‑agonistid võivad mõnedel patsientidel esile kutsuda mööduva hüperglükeemia.

Umeklidiiniumi/vilanteroolikliinilistes uuringutes ei ole soovitatava terapeutilise annuse kasutamisel täheldatud kliiniliselt olulist toimet plasma glükoosisisaldusele. Diabeediga patsientidel tuleb pärast umeklidiiniumi/vilanterooliga ravi alustamist sagedamini jälgida plasma glükoosisisaldust.

Kaasuvad haigused

Umeklidiiniumi/vilanterooli tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esinevad krambiseisundid või türeotoksikoos, ning samuti patsientidel, kes on ebatavaliselt tundlikud beeta2‑agonistide suhtes.

Abiained

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoosi talumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos‑galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

**4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kliiniliselt oluliste koostoimete teke umeklidiiniumi/vilanterooli kliiniliste annustega ei ole tõenäoline, kuna pärast inhaleeritava annuse manustamist saavutatav plasmakontsentratsioon on madal.

Beeta‑adrenoblokaatorid

Beeta‑adrenoblokaatorid võivad nõrgestada või antagoniseerida beeta2‑agonistide (nagu vilanterooli) toimet. Mitteselektiivsete või selektiivsete beeta‑adrenoblokaatorite samaaegset kasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui nende kasutamiseks on tungivad põhjused.

Metaboolsed ja transporteritega seotud koostoimed

Vilanterool on tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) substraat. Tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt ketokonasool, klaritromütsiin, itrakonasool, ritonaviir, telitromütsiin) samaaegne manustamine võib pärssida vilanterooli metabolismi ja suurendada selle süsteemset ekspositsiooni. Tervetel vabatahtlikel suurenesid ketokonasooliga (400 mg) koosmanustamisel vilanterooli keskmised AUC(0-t) ja Cmax väärtused vastavalt 65% ja 22%. Vilanterooli ekspositsiooni suurenemist ei seostatud beeta‑agonistiga seotud süsteemsete toimete suurenemisega südame löögisagedusele, vere kaaliumisisaldusele või QT‑intervallile (Fridericia meetodil korrigeeritud QT). Ettevaatlik peab olema umeklidiiniumi/vilanterooli kasutamisel koos ketokonasooli ja teiste tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, sest esineb vilanterooli süsteemse ekspositsiooni suurenemise võimalus, mis võib viia kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemiseni. Mõõdukas CYP3A4 inhibiitor verapamiil ei mõjutanud märkimisväärselt vilanterooli farmakokineetikat.

Umeklidiinium on tsütokroom P450 2D6 (CYP2D6) substraat. Umeklidiiniumi tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat hinnati tervetel vabatahtlikel, kellel puudus CYP2D6 (aeglased metaboliseerijad). Soovitatust kaheksa korda suurema annuse kasutamisel ei täheldatud toimet umeklidiiniumi AUC või Cmax väärtustele. Kuusteist korda suurema annuse kasutamisel täheldati umeklidiiniumi AUC ligikaudu 1,3‑kordset suurenemist; Cmax väärtused ei muutunud. Nende muutuste ulatuse alusel ei ole oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid umeklidiiniumi/vilanterooli manustamisel koos CYP2D6 inhibiitoritega või patsientidele, kellel esineb CYP2D6 aktiivsuse geneetiline puudulikkus (aeglased metaboliseerijad).

Umeklidiinium ja vilanterool on mõlemad P‑glükoproteiintransporteri (P‑gp) substraadid. Tervetel vabatahtlikel hinnati mõõduka CYP3A4 inhibiitori verapamiili (240 mg üks kord ööpäevas) toimet umeklidiiniumi ja vilanterooli tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikale. Ei täheldatud verapamiili toimet umeklidiiniumi või vilanterooli Cmax väärtustele. Täheldati umeklidiiniumi AUC ligikaudu 1,4‑kordset suurenemist, samal ajal kui puudus toime vilanterooli AUC väärtustele. Nende muutuste ulatuse alusel ei ole oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid umeklidiiniumi/vilanterooli manustamisel koos P‑gp inhibiitoritega.

Teised muskariiniretseptorite antagonistid ja sümpatomimeetikumid

Umeklidiiniumi/vilanterooli kasutamist koos teiste pikatoimeliste muskariiniretseptorite antagonistide, pikatoimeliste beeta2‑agonistide või neid sisaldavate ravimitega ei ole uuritud ning see ei ole soovitatav, sest võib potentseerida inhaleeritava muskariiniretseptorite antagonisti või beeta2‑agonisti teadaolevaid kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.4 ja 4.9).

Hüpokaleemia

Samaaegne hüpokaleemiat põhjustav ravi metüülksantiini derivaatide, steroidide või kaaliumi mittesäästvate diureetikumidega võib suurendada beeta2‑agonistide võimalikku hüpokaleemilist toimet, mistõttu peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Muud KOKi ravimid

Kuigi nõuetekohaseid *in vivo* koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud, on inhaleeritavat umeklidiiniumi/vilanterooli kasutatud koos teiste KOKi ravimitega, sh bronhe lõõgastavate lühitoimeliste sümpatomimeetikumide ja inhaleeritavate kortikosteroididega ilma kliiniliselt väljendunud koostoimete tekketa.

**4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Rasedus

Umeklidiiniumi/vilanterooli kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele vilanterooli manustamise järgsete kliiniliselt mitteoluliste ekspositsiooni väärtuste puhul (vt lõik 5.3).

Umeklidiiniumi/vilanterooli tuleks raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui oodatav kasu emale ületab võimalikud ohud lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas umeklidiinium või vilanterool eritub inimese rinnapiima. Samas on teisi beeta2‑agoniste leitud rinnapiimast. Riski rinnapiimatoidul vastsündinule/imikule ei saa välistada. Tuleb teha otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi umeklidiiniumi/vilanterooliga, arvestades rinnaga toitmisest saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed umeklidiiniumi/vilanterooli toime kohta inimeste fertiilsusele. Loomkatsetes ei ilmnenud umeklidiiniumil ega vilanteroolil toimet fertiilsusele.

**4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Umeklidiinium/vilanterool ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

* 1. **Kõrvaltoimed**

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime on nasofarüngiit (9%).

Kõrvaltoimete tabelloetelu

ANORO ELLIPTA ohutusandmed on saadud umeklidiiniumi/vilanterooli ja üksikkomponentide kasutamisel kliinilise arendusprogrammi käigus, kus osales 6855 KOKiga patsienti, ja spontaansete teadete põhjal. Kliiniline arendusprogramm hõlmas 2354 patsienti, kes said umeklidiiniumi/vilanterooli üks kord ööpäevas 24‑nädalase ja pikema kestusega III faasi kliinilistes uuringutes ning kellest 1296 patsienti said soovitatavat annust 55/22 mikrogrammi 24‑nädalastes uuringutes, 832 patsienti said suuremat annust 113/22 mikrogrammi 24‑nädalastes uuringutes ja 226 patsienti said 113/22 mikrogrammi 12‑kuulises uuringus.

Allolevas tabelis loetletud kõrvaltoimetele omistatud sagedused põhinevad viie 24‑nädalase uuringu ja 12‑kuulise ohutusuuringu esinemissageduse määrade kombineerimisel.

Kõrvaltoimete esinemissageduse määratlemisel kasutatakse järgmist konventsiooni: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg‑ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000) ja teadmata sagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organsüsteemi klass** | **Kõrvaltoimed** | **Sagedus** |
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Kuseteede infektsioon  Sinusiit  Nasofarüngiit  Farüngiit  Ülemiste hingamisteede infektsioon | Sage  Sage  Sage  Sage  Sage |
| Immuunsüsteemi häired | Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas:  lööve;  anafülaksia, angioödeem ja urtikaaria | Aeg-ajalt  Harv |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu  Treemor  Düsgeusia  Pearinglus | Sage  Aeg-ajalt  Aeg-ajalt  Teadmata |
| Silma kahjustused | Ähmane nägemine  Glaukoom  Silmasisese rõhu tõus  Silmavalu | Harv  Harv  Harv  Harv |
| Südame häired | Kodade virvendusarütmia  Supraventrikulaarne tahhükardia  Idioventrikulaarne rütm  Tahhükardia  Supraventrikulaarne ekstrasüstoolia  Südamepekslemine | Aeg-ajalt  Aeg-ajalt  Aeg-ajalt  Aeg-ajalt  Aeg-ajalt  Aeg-ajalt |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Köha  Suu-neelu (orofarüngeaalne) valu  Düsfoonia  Paradoksaalne bronhospasm | Sage  Sage  Aeg-ajalt  Harv |
| Seedetrakti häired | Kõhukinnisus  Suukuivus | Sage  Sage |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Lihasspasmid | Aeg-ajalt |
| Neerude ja kuseteede häired | Kusepeetus  Düsuuria  Kusepõie väljavoolu obstruktsioon | Harv  Harv  Harv |

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc), kaudu.

**4.9 Üleannustamine**

Umeklidiiniumi/vilanterooli üleannustamisel ilmnevad tõenäoliselt üksikkomponentide toimest tingitud nähud ja sümptomid, mis on kooskõlas inhaleeritavate muskariiniretseptorite antagonistide teadaolevate kõrvaltoimetega (nt suukuivus, akommodatsiooni häired ja tahhükardia), või need, mida on täheldatud teiste beeta2‑agonistide üleannustamisel (nt südame rütmihäired, treemor, peavalu, südamepekslemine, iiveldus, hüperglükeemia ja hüpokaleemia).

Üleannustamise korral kasutatakse toetavat ravi, vajadusel koos vastava jälgimisega.

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, adrenergilised ained kombinatsioonis antikolinergiliste ainetega, k.a kolmikkombinatsioonid kortikosteroididega, ATC-kood: R03AL03

Toimemehhanism

Umeklidiinium/vilanterool on inhaleeritava pikatoimelise muskariiniretseptorite antagonisti ja pikatoimelise beeta2‑agonisti (LAMA/LABA) kombinatsioon. Pärast suu kaudu inhaleerimist avaldavad mõlemad komponendid lokaalset toimet hingamisteedele, kutsudes esile bronhodilatatsiooni erinevate mehhanismide kaudu.

*Umeklidiinium*

Umeklidiinium on pikatoimeline muskariiniretseptorite antagonist (mida nimetatakse ka antikoliinergiliseks aineks). See on kinuklidiini derivaat, mis avaldab toimet mitmetele muskariiniretseptorite alatüüpidele. Umeklidiinium avaldab bronhe lõõgastavat toimet, inhibeerides konkureerivalt atsetüülkoliini seondumist muskariiniretseptoritega hingamisteede silelihastes. Prekliinilistes mudelites täheldati ravimi manustamisel otse kopsudesse inimese M3‑muskariiniretseptoritele avaldatava toime aeglast pöörduvust *in vitro* ning pikka toime kestust *in vivo*.

*Vilanterool*

Vilanterool on selektiivne pikatoimeline beeta2‑adrenomimeetikum (LABA).

Beeta2‑agonistide, kaasa arvatud vilanterooli farmakoloogilised toimed on vähemalt osaliselt tingitud intratsellulaarse adenülaattsüklaasi stimulatsioonist. See on ensüüm, mis katalüüsib adenosiintrifosfaadi (ATP) konversiooni tsükliliseks 3’,5’‑adenosiinmonofosfaadiks (tsükliline AMP). Tsüklilise AMP sisalduse suurenemine põhjustab bronhide silelihaste lõõgastumist ja pärsib kiiret tüüpi ülitundlikkusega seotud mediaatorite vabanemist rakkudest, eeskätt nuumrakkudest.

Farmakodünaamilised toimed

III faasi 6‑kuulistes uuringutes saavutati umeklidiiniumi/vilanterooli kasutamisel kopsufunktsiooni kliiniliselt märkimisväärne paranemine (mida mõõdeti forsseeritud ekspiratoorse sekundimahu [FEV1] alusel) võrreldes platseeboga 24 tunni jooksul pärast üks kord ööpäevas manustamist, mis avaldus 15 minutit pärast esimese annuse manustamist (paranemine võrreldes platseeboga 112 ml, p < 0,001[[1]](#footnote-2)\*). FEV1 keskmine maksimaalne paranemine esimese 6 tunni jooksul pärast ravimi manustamist oli platseeboga võrreldes 224 ml (p < 0,001\*) 24. nädalal. ANORO ELLIPTA kasutamisel puudusid aja jooksul toime nõrgenemise ilmingud (tahhüfülaksia).

*Südame elektrofüsioloogia*

Umeklidiiniumi/vilanterooli toimet QT‑intervallile hinnati platseebo ja võrdlusravimi (moksifloksatsiini) kontrolliga QT‑uuringus, mille käigus manustati 103 tervele vabatahtlikule üks kord ööpäevas umeklidiiniumi/vilanterooli 113/22 mikrogrammi või 500/100 mikrogrammi (doseeritud annus, kus umeklidiiniumi annus on soovitatust kaheksa korda ja vilanterooli annus soovitatust neli korda suurem) 10 päeva jooksul. QT‑intervalli (Fridericia meetodil korrigeeritud QT, QTcF) pikenemise maksimaalne keskmine erinevus pärast ravieelset korrektsiooni võrreldes platseeboga oli 4,3 (90% CI = 2,2...6,4) millisekundit, mida täheldati 10 minutit pärast umeklidiiniumi/vilanterooli 113/22 mikrogrammi manustamist, ja 8,2 (90% CI = 6,2...10,2) millisekundit, mida täheldati 30 minutit pärast umeklidiiniumi/vilanterooli 500/100 mikrogrammi manustamist. Seega ei täheldatud umeklidiiniumi/vilanterooli 113/22 mikrogrammi puhul QT‑intervalli pikenemisega seotud kliiniliselt olulist proarütmilist toimet.

Täheldati ka annusest sõltuvat südame löögisageduse kiirenemist. Südame löögisageduse maksimaalne keskmine erinevus pärast ravieelset korrektsiooni võrreldes platseeboga oli 8,4 (90% CI = 7,0...9,8) lööki/minutis ja 20,3 (90% CI = 18,9...21,7) lööki/minutis, mida täheldati 10 minutit pärast vastavalt 113/22 mikrogrammi ja 500/100 mikrogrammi umeklidiiniumi/vilanterooli manustamist.

Lisaks ei täheldatud 24‑tunnise Holter‑monitooringu käigus kliiniliselt olulist toimet südamerütmile 53 KOKiga patsiendil, kes said ravi üks kord ööpäevas manustatud 55/22 mikrogrammi umeklidiiniumi/vilanterooliga ühes 6‑kuulises uuringus, või veel 55 patsiendil, kes said ravi üks kord ööpäevas manustatud 113/22 mikrogrammi umeklidiiniumi/vilanterooliga ühes teises 6‑kuulises uuringus, ning 226 patsiendil, kes said 113/22 mikrogrammi üks kord ööpäevas 12‑kuulises uuringus.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Üks kord ööpäevas manustatud umeklidiiniumi/vilanterooli kliinilist efektiivsust hinnati kaheksas III faasi kliinilises uuringus, kus osales 6835 KOKi kliinilise diagnoosiga täiskasvanud patsienti; 5618 patsienti osalesid viies 6‑kuulises uuringus (kaks platseebokontrolliga ja kolm võrdlusravimi [tiotroopiumi] kontrolliga uuringut), 655 patsienti kahes 3‑kuulises koormustaluvuse/kopsufunktsiooni uuringus ja 562 patsienti 12‑kuulises toetavas uuringus.

*Toime kopsufunktsioonile*

Mitmes uuringus saavutati ANORO ELLIPTA kasutamisel kopsufunktsiooni paranemine (mida määratleti kui madalaima FEV1 muutust ravieelse väärtusega võrreldes). Ühes 6‑kuulises III faasi uuringus saavutati ANORO ELLIPTA kasutamisel madalaima FEV1 (esmase tulemusnäitaja) statistiliselt oluline paranemine 24. nädalal platseebo ja mõlema monoteraapia ravirühmaga võrreldes. Lisaks saavutati ANORO ELLIPTA kasutamisel madalaima FEV1 kliiniliselt märkimisväärne ja statistiliselt oluline paranemine tiotroopiumiga võrreldes kahes 6‑kuulises võrdlusravimi kontrolliga uuringus kolmest ja madalaima FEV1 väärtuste arvuliselt suurem paranemine võrreldes tiotroopiumiga kolmandas võrdlusravimi kontrolliga uuringus (vt tabel 1). Aja jooksul ei täheldatud bronhe lõõgastava toime nõrgenemist.

*Sümptomaatilised tulemused*

Hingeldus:

ANORO ELLIPTA toimel saavutati hingelduse statistiliselt ja kliiniliselt oluline vähenemine, mida hinnati TDI (*Transitional Dyspnea Index*)skoori paranemise alusel 24. nädalal (põhiline teisene tulemusnäitaja) võrreldes platseeboga (vt tabel 1). TDI skoori paranemine võrreldes mõlema monoteraapia komponendi ja tiotroopiumiga ei olnud statistiliselt oluline (vt tabel 1).

Patsientide protsent, kes saavutasid 24. nädalal vähemalt minimaalse kliiniliselt olulise TDI skoori erinevuse (MCID) 1 ühiku võrra, oli suurem ANORO ELLIPTA puhul (58%) võrreldes platseebo (41%) ja mõlema monoteraapia komponendiga (53% umeklidiiniumi ja 51% vilanterooli puhul).

Tervisega seotud elukvaliteet:

ANORO ELLIPTA kasutamisel on täheldatud ka tervisega seotud elukvaliteedi paranemist, mille hindamiseks kasutati St. George’i respiratoorset küsimustikku (SGRQ, *St. George’s Respiratory Questionnaire*) ja mida näitas SGRQ üldskoori langus 24. nädalal võrreldes platseebo ja mõlema monoteraapia komponendiga (vt tabel 1). ANORO ELLIPTA toimel saavutati SGRQ üldskoori statistiliselt oluline langus võrreldes tiotroopiumiga ühes võrdlusravimi kontrolliga uuringus kolmest (vt tabel 1).

Patsientide protsent, kes saavutasid 24. nädalal vähemalt minimaalse kliiniliselt olulise SGRQ skoori erinevuse (MCID) (määratleti kui vähenemist 4 ühiku võrra ravieelsega võrreldes), oli suurem ANORO ELLIPTA puhul (49%) võrreldes platseebo (34%) ja mõlema monoteraapia komponendiga (44% umeklidiiniumi ja 48% vilanterooli puhul). Ühes võrdlusravimi kontrolliga uuringus saavutas suurem protsent ANORO ELLIPTAt saavaid patsiente SGRQ skoori kliiniliselt märkimisväärse paranemise 24. nädalal (53%) võrreldes tiotroopiumiga (46%). Ülejäänud kahes võrdlusravimi kontrolliga uuringus saavutas sarnane protsent patsiente vähemalt MCID ANORO ELLIPTA ja tiotroopiumi kasutamisel; 49% ja 54% ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogrammi ning 52% ja 55% tiotroopiumi puhul.

*Hooravimi (kiiretoimeline hingamisraskuse leevendaja) kasutamine*

ANORO ELLIPTA toimel vähenes 1. kuni 24. nädalal hooravimi salbutamooli kasutamine võrreldes platseeboga ja umeklidiiniumiga (vt tabel 1) ning suurenes ravieelsega võrreldud hooravimi vabade päevade osakaal (keskmiselt 11,1%) võrreldes platseebo puhul täheldatud langusega ravieelsest (keskmiselt 0,9%).

Kolmes 6‑kuulises võrdlusravimi kontrolliga uuringus vähenes ANORO ELLIPTA toimel hooravimi salbutamooli kasutamine võrreldes tiotroopiumiga; statistiliselt olulist vähenemist täheldati kahes uuringus (vt tabel 1). ANORO ELLIPTA kasutamisel täheldati ka hooravimi vabade päevade osakaalu suuremat tõusu ravieelsest kõigis kolmes uuringus (keskmiselt vahemikus 17,6%...21,5%) tiotroopiumiga võrreldes (keskmiselt vahemikus 11,7%...13,4%).

**Tabel 1. Kopsufunktsioon, sümptomaatilised ja tervisega seotud elukvaliteedi tulemused 24. nädalal**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ravivõrdlused**  **ANORO ELLIPTA 55/22 μg-ga** | **Ravierinevus1 (95% usaldusvahemikud, p-väärtus)** | | | |
|  | **Madalaim FEV1 (ml)** | **TDI**  **skoor** | **SGRQ**  **üldskoor** | **Hooravimi kasutamine3** |
| ANORO ELLIPTA (N  =  413) *vs.* platseebo (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[[2]](#footnote-3)\* |
| ANORO ELLIPTA (N  =  413) *vs.* umeklidiinium 55 μg (N  =  418) | 52  (17, 87)  0,004 | 0,3  (–0,2, 0,7)  0,244 | –0,82  (–2,90, 1,27)  0,441 | –0,6  (–1,0, –0,1)  0,014 |
| ANORO ELLIPTA (N  =  413) *vs.* vilanterool 22 μg (N  =  421) | 95  (60, 130)  < 0,001 | 0,4 (–0,1, 0,8)  0,117 | –0,32  (–2,41, 1,78)  0,767 | 0,1  (–0,3, 0,5)  0,675 |
| ANORO ELLIPTA (N  =  454) *vs.* tiotroopium 18 μg (N  =  451)  (uuring 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) *vs.* tiotroopium 18 μg (N  =  203)  (uuring DB2113360) | 90  (39, 141)  < 0,001 | 0,12  (–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) *vs.* tiotroopium 18 μg (N  =  215)  (uuring DB2113374) | 60  (10, 109)  0,018\* | –0,17  (–2,85, 2,52)  0,904 | –0,6  (–1,2, 0,0)  0,069 |

N  =  arv (ravikavatsuslikus populatsioonis)

μg  =  mikrogrammid

n/e  =  ei hinnatud

1. Vähimruutude keskmine
2. Kombineeritud andmed uuringutest DB2113360 ja DB2113374
3. Inhalatsioonide keskmise arvu erinevus päevas nädalatel 1...24

24‑nädalases platseebokontrolliga kliinilises uuringus ja kahes 24‑nädalases võrdlusravimi kontrolliga uuringus kolmest uuriti ka umeklidiiniumi/vilanterooli suuremat annust (113/22 mikrogrammi). Tulemused olid sarnased ANORO ELLIPTA annuse kasutamisel saavutatuga ning need andsid täiendavaid toetavaid andmeid ANORO ELLIPTA efektiivsuse kohta.

*KOKi ägenemised*

24‑nädalases platseebokontrolliga uuringus sümptomaatilise KOKiga patsientidel vähenes ANORO ELLIPTA toimel mõõdukate/raskete KOKi ägenemise risk 50% võrreldes platseeboga (esimese ägenemiseni kuluva aja analüüsi põhjal: riskitiheduste suhe (HR) 0,5; 95% CI: 0,3; 0,8; p = 0,004\*), 20% võrreldes umeklidiiniumiga (HR 0,8; 95% CI: 0,5; 1,3; p = 0,391) ja 30% võrreldes vilanterooliga (HR 0,7; 95% CI: 0,4; 1,1; p = 0,121). Sümptomaatilise KOKiga patsientidel läbi viidud võrdlusravimi kontrolliga kolmest uuringust saadud andmete põhjal vähenes mõõdukate/raskete KOKi ägenemise risk tiotroopiumiga võrreldes 50% ühes uuringus (HR 0,5; 95% CI: 0,3; 1,0; p = 0,044). Ülejäänud kahes uuringus suurenes mõõdukate/raskete KOKi ägenemise risk 20% ja 90% (vastavalt HR 1,2; 95% CI: 0,5; 2,6; p = 0,709 ja HR 1,9; 95% CI: 1,0; 3,6; p = 0,062). Need uuringud ei olnud spetsiaalselt kavandatud hindama ravi toimet KOKi ägenemistele ning uuringust arvati välja patsiendid, kellel tekkis ägenemine.

*Toetavad efektiivsusuuringud*

Randomiseeritud topeltpimedas 52‑nädalases uuringus (CTT116855, IMPACT), kus osalenud 10 355 sümptomaatilise KOKiga täiskasvanud patsiendil oli eelneva 12 kuu jooksul esinenud 1 või enam mõõdukat/rasket ägenemist, randomiseeriti patsiendid (1:2:2) saama umeklidiiniumi/vilanterooli (UMEC/VI 55/22 mikrogrammi), flutikasoonfuroaati/umeklidiiniumi/vilanterooli (FF/UMEC/VI 92/55/22 mikrogrammi) või flutikasoonfuroaati/vilanterooli (FF/VI 92/22 mikrogrammi), mida manustati ühest inhalaatorist üks kord ööpäevas. Esmane tulemusnäitaja oli raviaegsete mõõdukate ja raskete ägenemiste aastane esinemissagedus FF/UMEC/VI‑ga ravitud patsientidel FF/VI ja UMEC/VI‑ga võrreldes. Ägenemiste keskmine aastane esinemissagedus oli 0,91, 1,07 ja 1,21 vastavalt FF/UMEC/VI, FF/VI ja UMEC/VI puhul.

FF/UMEC/VI võrdlus FF/VI ja UMEC/VI‑ga näitas vastavalt mõõdukate/raskete ägenemiste riski statistiliselt olulist 14,8% vähenemist (esimese ägenemiseni kuluva aja analüüsi põhjal) (riskitiheduste suhe 0,85; 95% CI: 0,80; 0,91; p<0,001) ja mõõdukate/raskete ägenemiste riski 16,0% vähenemist (esimese ägenemiseni kuluva aja analüüsi põhjal) (riskitiheduste suhe 0,84; 95% CI: 0,78; 0,91; p<0,001).

*Koormustaluvus ja kopsumahud*

ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogrammi toimel pikenes platseeboga võrreldes koormustaluvuse kestus, mille hindamiseks kasutati koormustaluvuse süstikkäimise testi (ESWT, *endurance shuttle walk test*), ühes uuringus, kuid mitte teises, ning mõlemas uuringus paranesid platseeboga võrreldes kopsumahu näitajad hüperinflatsiooniga täiskasvanud KOKi haigetel (funktsionaalne residuaalkapatsiteet [FRC] > 120%). Esimeses uuringus saavutati ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogrammi kasutamisel 12. nädalal kolm tundi pärast ravimi manustamist mõõdetud koormustaluvuse kestuse statistiliselt ja kliiniliselt oluline paranemine (minimaalse kliiniliselt olulise erinevuse (MCID) vahemiku 45...85 sekundit põhjal) võrreldes platseeboga (69,4 sekundit [p = 0,003]). Koormustaluvuse kestuse pikenemist võrreldes platseeboga täheldati 2. päeval ning see püsis 6. ja 12. nädalal. Teises uuringus oli koormustaluvuse kestuse ravierinevus ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogrammi ja platseebo vahel 21,9 sekundit (p = 0,234) 12. nädalal.

Samuti täheldati esimeses uuringus ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogrammi kasutamisel platseeboga võrreldes statistiliselt oluliselt suuremat kopsumahu näitajate muutust võrreldes ravieelseid väärtusi väärtustega 12. nädalal vahetult enne ja 3 tundi pärast annuse manustamist (inspiratoorne kapatsiteet: vastavalt 237 ml ja 316 ml, jääkmaht: vastavalt –466 ml ja –643 ml ning funktsionaalne residuaalkapatsiteet: vastavalt –351 ml ja –522 ml; kõik p < 0,001). Teises uuringus täheldati ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogrammi kasutamisel platseeboga võrreldes suuremat kopsumahu näitajate muutust võrreldes ravieelseid väärtusi väärtustega 12. nädalal vahetult enne ja 3 tundi pärast annuse manustamist (inspiratoorne kapatsiteet: vastavalt 198 ml ja 238 ml, jääkmaht: vastavalt –295 ml ja –351 ml ning funktsionaalne residuaalkapatsiteet: –238 ml ja –302 ml; kõik p < 0,001[[3]](#footnote-4)\*).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ANORO ELLIPTAga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta KOKi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

Umeklidiiniumi ja vilanterooli koosmanustamisel inhalatsiooni teel oli mõlema komponendi farmakokineetika sarnane nende eraldi manustamisel täheldatuga. Seetõttu võib mõlema toimeaine farmakokineetikat käsitleda eraldi.

Imendumine

*Umeklidiinium*

Pärast umeklidiiniumi inhalatsiooni teel manustamist tervetele vabatahtlikele saabus Cmax 5...15 minuti pärast. Inhaleeritava umeklidiiniumi absoluutne biosaadavus oli keskmiselt 13% annusest, suukaudsel imendumisel oli ebaoluline roll. Pärast inhaleeritava umeklidiiniumi korduvat manustamist saavutati tasakaalukontsentratsioon 7...10 päeva jooksul 1,5...1,8‑kordse kuhjumisega.

*Vilanterool*

Pärast vilanterooli inhalatsiooni teel manustamist tervetele vabatahtlikele saabus Cmax 5...15 minuti pärast. Inhaleeritava vilanterooli absoluutne biosaadavus oli keskmiselt 27%, suukaudsel imendumisel oli ebaoluline roll. Pärast inhaleeritava vilanterooli korduvat manustamist saavutati tasakaalukontsentratsioon 6 päeva jooksul kuni 2,4‑kordse kuhjumisega.

Jaotumine

*Umeklidiinium*

Pärast intravenoosset manustamist tervetele vabatahtlikele oli keskmine jaotusruumala 86 liitrit. *In vitro* seonduvus inimese plasmavalkudega oli keskmiselt 89%.

*Vilanterool*

Pärast intravenoosset manustamist tervetele vabatahtlikele oli tasakaaluseisundi keskmine jaotusruumala 165 liitrit. Vilanterool seondub erütrotsüütidega vähesel määral. *In vitro* seonduvus inimese plasmavalkudega oli keskmiselt 94%.

Biotransformatsioon

*Umeklidiinium*

*In vitro* uuringud on näidanud, et umeklidiinium metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 2D6 (CYP2D6) vahendusel ning on P‑glükoproteiintransporteri (P‑gp) substraat. Umeklidiiniumi peamised metabolismi rajad on oksüdatiivsed (hüdroksüülimine, O‑dealküülimine), millele järgneb konjugatsioon (glükuronidatsioon jms), mille tulemusena moodustuvad erinevad metaboliidid, millel on kas väiksem farmakoloogiline aktiivsus või mille farmakoloogilist aktiivsust ei ole kindlaks tehtud. Metaboliitide süsteemne ekspositsioon on väike.

*Vilanterool*

*In vitro* uuringud on näidanud, et vilanterool metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel ning on P‑gp substraat. Vilanterooli peamine metabolismi rada on O‑dealküülimine erinevateks metaboliitideks, millel on oluliselt väiksem beeta1‑ ja beeta2‑agonisti aktiivsus. Radioaktiivselt märgistatud ravimi uuringus inimestel oli vilanterooli suukaudse manustamise järgne metaboolne profiil plasmas kooskõlas ulatusliku esmase maksapassaaži käigus toimuva metabolismiga. Metaboliitide süsteemne ekspositsioon on väike.

Eritumine

*Umeklidiinium*

Intravenoosse manustamise järgne plasma kliirens oli 151 liitrit/tunnis. Pärast intravenoosset manustamist oli ligikaudu 58% radioaktiivselt märgistatud annusest (või 73% radioaktiivsusest) eritunud roojaga 192 tunni möödudes annuse manustamisest. Uriiniga oli eritunud 22% radioaktiivselt märgistatud annusest 168 tunni möödudes (27% radioaktiivsusest). Ravimiga seotud materjali eritumine roojaga pärast intravenoosset manustamist näitas eritumist sappi. 168 tundi pärast ravimi suukaudset manustamist tervetele meessoost vabatahtlikele oli kogu radioaktiivsus eritunud peamiselt roojaga (92% manustatud radioaktiivselt märgistatud annusest või 99% radioaktiivsusest). Alla 1% suukaudselt manustatud annusest (1% radioaktiivsusest) eritus uriiniga, mis näitab ebaolulist imendumist suukaudse manustamise järgselt. Umeklidiiniumi plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast inhalatsiooni teel manustamist 10 päeva jooksul oli tervetel vabatahtlikel keskmiselt 19 tundi, tasakaaluseisundi faasis eritus 3...4% muutumatul kujul uriiniga.

*Vilanterool*

Vilanterooli plasma kliirens pärast intravenoosset manustamist oli 108 liitrit/tunnis. Pärast radioaktiivselt märgistatud vilanterooli suukaudset manustamist näitas massitasakaal 70% radioaktiivsusest uriinis ja 30% roojas. Vilanetooli esmane eliminatsioon toimus metabolismi teel, millele järgnes metaboliitide eritumine uriini ja roojaga. Vilanterooli plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast inhalatsiooni teel manustamist 10 päeva jooksul oli keskmiselt 11 tundi.

Patsientide erirühmad

*Eakad*

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et umeklidiiniumi ja vilanterooli farmakokineetika oli sarnane 65‑aastastel ja vanematel ning alla 65‑aastastel KOKiga patsientidel.

*Neerukahjustus*

Raske neerukahjustusega patsientidel ei täheldatud umeklidiiniumi/vilanterooli (umeklidiinium soovitatust kaks korda suuremas ja vilanterool soovitatud annuses) manustamise järgselt umeklidiiniumi või vilanterooli süsteemse ekspositsiooni (Cmax ja AUC) suurenemise ilminguid, samuti ei olnud seonduvus plasmavalkudega erinev raske neerukahjustusega patsientidel ja tervetel vabatahtlikel.

*Maksakahjustus*

Keskmise maksakahjustusega patsientidel (Child‑Pugh klass B) ei täheldatud umeklidiiniumi/vilanterooli (umeklidiinium soovitatust kaks korda suuremas ja vilanterool soovitatud annuses) manustamise järgselt umeklidiiniumi või vilanterooli süsteemse ekspositsiooni (Cmax ja AUC) suurenemise ilminguid, samuti ei olnud seonduvus plasmavalkudega erinev keskmise maksakahjustusega patsientidel ja tervetel vabatahtlikel. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole umeklidiiniumi/vilanterooli kasutamist hinnatud.

*Muud erirühmad*

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et vanuse, rassi, soo, inhaleeritava kortikosteroidi kasutamise või kehakaalu põhjal ei ole vaja umeklidiiniumi või vilanterooli annust kohandada. CYP2D6 aeglaste metaboliseerijate uuringus ei ilmnenud CYP2D6 geneetilise polümorfismi kliiniliselt olulist mõju umeklidiiniumi süsteemsele ekspositsioonile.

**5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Umeklidiiniumi ja vilanterooli eraldi või kombineeritud kasutamise mittekliinilistes uuringutes täheldatud leiud olid sellised, mida tüüpiliselt seostatakse kas muskariiniretseptori antagonistide või beeta2‑agonistide esmase farmakoloogilise toimega ja/või paikse ärritava toimega. Järgnevad andmed põhinevad üksikkomponentidega läbi viidud uuringutel.

Genotoksilisus ja kartsinogeensus

Umeklidiinium ei olnud genotoksiline standardsetes uuringutes ega kartsinogeenne eluaegse inhalatsiooni uuringutes hiirtel või rottidel ekspositsiooni väärtuste juures, mis on AUC põhjal vastavalt ≥ 26 või ≥ 22 korda suuremad 55 mikrogrammi umeklidiiniumi manustamise järgsetest kliinilise ekspositsiooni väärtustest inimestel.

Genotoksilisuse uuringutes ei olnud vilanterool (alfa‑fenüültsinnamaadina) ja trifenüüläädikhape genotoksilised, mis näitab, et vilanterool (trifenataadina) ei ole inimestel genotoksiline. Kooskõlas teiste beeta2‑agonistide puhul saadud leidudega, põhjustas vilanterooltrifenataat eluaegse inhalatsiooni uuringutes proliferatiivseid toimeid emaste rottide ja hiirte reproduktiivorganites ja roti hüpofüüsis. Rottidel või hiirtel ei täheldatud kasvajate esinemissageduse suurenemist ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid AUC põhjal vastavalt 0,5 ja 13 korda suuremad 22 mikrogrammi vilanterooli manustamise järgsetest kliinilise ekspositsiooni väärtustest inimestel.

Reproduktsioonitoksilisus

Umeklidiinium ei olnud teratogeenne rottidel ega küülikutel. Pre- ja postnataalses uuringus rottidel olid umeklidiiniumi subkutaanse manustamise järgselt emaslooma kaaluiive ja toidu tarbimine väiksemad ning võõrutamisele eelnev poegade kehakaal veidi väiksem, kui emasloomale manustati ravimit ööpäevases annuses 180 mikrogrammi kehakaalu kg kohta (AUC põhjal ligikaudu 80 korda suurem 55 mikrogrammi umeklidiiniumi manustamise järgsetest kliinilise ekspositsiooni väärtustest inimestel).

Vilanterool ei olnud rottidele teratogeenne. Inhalatsiooni uuringutes küülikutel põhjustas vilanterool toimeid, mis olid sarnased teiste beeta2‑agonistide puhul täheldatuga (suulaelõhe, avatud silmalaud, rinnaku arenguhäired ja jäsemete fleksioon/malrotatsioon) ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid 6 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal. Subkutaansel manustamisel puudusid toimed AUC põhjal ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid 36 korda suuremad 22 mikrogrammi vilanterooli manustamise järgsetest kliinilise ekspositsiooni väärtustest inimestel.

**6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

**6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat

**6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

Kõlblikkusaeg peale aluse avamist: 6 nädalat

**6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Kui inhalaatorit säilitatakse külmkapis, peab seda enne kasutamist vähemalt tund aega hoidma toatemperatuuril.

Hoida inhalaatorit niiskuse eest kaitstult hermeetiliselt suletud alusel ning võtta see välja alles vahetult enne esmakordset kasutamist.

Etiketile selleks ettenähtud kohta kirjutada kuupäev, mil inhalaator tuleb ära visata. Kuupäev tuleb lisada niipea, kui inhalaator on aluselt eemaldatud.

* 1. **Pakendi iseloomustus ja sisu**

ELLIPTA inhalaator koosneb helehallist korpusest, punasest huuliku kattest ja annuselugejast, mis on pakendatud fooliumlaminaadist alusele, mis sisaldab kuivatusaine (silikageel) pakikest. Alus on hermeetiliselt suletud eemaldatava fooliumkattega.

Inhalaator on mitmekomponendiline seade, mille valmistamisel kasutatud materjalid on polüpropüleen, suure tihedusega polüetüleen, polüoksümetüleen, polübutüleentereftalaat, akrüülnitriilbutadieenstüreen, polükarbonaat ja roostevaba teras.

Inhalaator sisaldab kahte alumiiniumfooliumlaminaadist blistrit 7 või 30 annusega.

Pakendi suurused: 1 inhalaator 7 või 30 annusega. Mitmikpakendis on 90 annust (kolm 30 annusega inhalaatorit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

D24 YK11

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/14/898/001

EU/1/14/898/002

EU/1/14/898/003

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8. mai 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. jaanuar 2019

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

**II LISA**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Glaxo Wellcome Production

Zone Industrielle No.2

23 Rue Lavoisier

27000 Evreux

Prantsusmaa

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

* **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

* **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

* Euroopa Ravimiameti nõudel;
* kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

**A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP (AINULT ÜKSIKPAKENDID)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ANORO ELLIPTA 55 mikrogrammi/22 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber

umeklidiinium/vilanterool

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks pihustatud annus sisaldab 55 mikrogrammi umeklidiiniumi (vastab 65 mikrogrammile umeklidiiniumbromiidile) ja 22 mikrogrammi vilanterooli (trifenataadina).

|  |
| --- |
| **3. ABIAINED** |

Abiained: laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat.

Lisateave vt pakendi infoleht.

|  |
| --- |
| **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

Annustatud inhalatsioonipulber.

Üks 7 annusega inhalaator

Üks 30 annusega inhalaator

|  |
| --- |
| **5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)** |

Üks kord ööpäevas

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon

Mitte raputada.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Desikanti mitte alla neelata.

|  |
| --- |
| **8. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

Kasutamisaegne kõlblikkusaeg: 6 nädalat.

|  |
| --- |
| **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

|  |
| --- |
| **10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE** |

|  |
| --- |
| **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/14/898/001 Üks 7 annusega inhalaator

EU/1/14/898/002 Üks 30 annusega inhalaator

|  |
| --- |
| **13. PARTII NUMBER** |

Partii nr:

|  |
| --- |
| **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

|  |
| --- |
| **15. KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| **16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

anoro ellipta

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MITMIKPAKENDI VÄLIKARP (*BLUE BOX*’IGA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ANORO ELLIPTA 55 mikrogrammi/22 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber

umeklidiinium/vilanterool

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks pihustatud annus sisaldab 55 mikrogrammi umeklidiiniumi (vastab 65 mikrogrammile umeklidiiniumbromiidile) ja 22 mikrogrammi vilanterooli (trifenataadina).

|  |
| --- |
| **3. ABIAINED** |

Abiained: laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat.

Lisateave vt pakendi infoleht.

|  |
| --- |
| **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

Annustatud inhalatsioonipulber.

Multipakend: 90 annust (kolm 30 annusega inhalaatorit)

|  |
| --- |
| **5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)** |

Üks kord ööpäevas

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon

Mitte raputada.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Desikanti mitte alla neelata.

|  |
| --- |
| **8. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

Kasutamisaegne kõlblikkusaeg: 6 nädalat.

|  |
| --- |
| **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

|  |
| --- |
| **10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE** |

|  |
| --- |
| **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/14/898/003

|  |
| --- |
| **13. PARTII NUMBER** |

Partii nr:

|  |
| --- |
| **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

|  |
| --- |
| **15. KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| **16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

anoro ellipta

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA *BLUE BOX*’ITA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ANORO ELLIPTA 55 mikrogrammi/22 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber

umeklidiinium/vilanterool

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks pihustatud annus sisaldab 55 mikrogrammi umeklidiiniumi (vastab 65 mikrogrammile umeklidiiniumbromiidile) ja 22 mikrogrammi vilanterooli (trifenataadina).

|  |
| --- |
| **3. ABIAINED** |

Abiained: laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat

Lisateave vt pakendi infoleht

|  |
| --- |
| **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

Annustatud inhalatsioonipulber

Üks 30 annusega inhalaator

Mitmikpakendi komponent, ei saa eraldi müüa.

|  |
| --- |
| **5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)** |

Üks kord ööpäevas

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon

Mitte raputada.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Desikanti mitte alla neelata.

|  |
| --- |
| **8. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

Kasutamisaegne kõlblikkusaeg: 6 nädalat.

|  |
| --- |
| **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

|  |
| --- |
| **10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE** |

|  |
| --- |
| **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

D24 YK11

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/14/898/003

|  |
| --- |
| **13. PARTII NUMBER** |

Partii nr:

|  |
| --- |
| **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

|  |
| --- |
| **15. KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| **16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

anoro ellipta

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

|  |
| --- |
| **MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**  **FOOLIUMLAMINAADIST ALUSE KATE** |

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

ANORO ELLIPTA 55/22 µg inhalatsioonipulber

umeklidiinium/vilanterool

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

|  |
| --- |
| **3. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. MUU** |

Mitte avada enne, kui olete valmis ravimit inhaleerima.

Kasutamisaegne kõlblikkusaeg: 6 nädalat.

7 annust

30 annust

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**INHALAATORI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

ANORO ELLIPTA 55/22 µg inhalatsioonipulber

umeklidiinium/vilanterool

Inhalatsioon

|  |
| --- |
| **2. MANUSTAMISVIIS** |

|  |
| --- |
| **3. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

Kasutamisaegne kõlblikkusaeg: 6 nädalat.

Kasutada kuni:

|  |
| --- |
| **4. PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI** |

7 annust

30 annust

|  |
| --- |
| **6. MUU** |

**B. PAKENDI INFOLEHT**

**Pakendi infoleht: teave kasutajale**

**ANORO ELLIPTA 55 mikrogrammi/22 mikrogrammi annustatud inhalatsioonipulber**

umeklidiinium/vilanterool

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

* Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
* Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
* Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
* Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on ANORO ELLIPTA ja milleks seda kasutatakse

2. Mida on vaja teada enne ANORO ELLIPTA kasutamist

3. Kuidas ANORO ELLIPTAt kasutada

4. Võimalikud kõrvaltoimed

1. Kuidas ANORO ELLIPTAt säilitada

6. Pakendi sisu ja muu teave

Üksikasjalik juhend

1. **Mis ravim on ANORO ELLIPTA ja milleks seda kasutatakse**

**Mis ravim on ANORO ELLIPTA**

ANORO ELLIPTA sisaldab kahte toimeainet: umeklidiiniumbromiidi ja vilanterooli. Need kuuluvad bronhilõõgastiteks nimetatud ravimite rühma.

**Milleks ANORO ELLIPTAt kasutatakse**

ANORO ELLIPTAt kasutatakse kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse**(KOK)** raviks täiskasvanutel. KOK on pikaajaline haigus, mida iseloomustavad aeglaselt süvenevad hingamisraskused.

KOKi korral pingulduvad lihased hingamisteede seintes. See ravim lõõgastab lihaseid hingamisteede seintes, kergendades õhu liikumist kopsudesse ja välja. Regulaarsel kasutamisel aitab see hoida hingamisraskused kontrolli all ja vähendab KOKi mõju igapäevaelule.

**ANORO ELLIPTAt ei tohi kasutada järsku tekkiva hingelduse või vilistava hingamise leevendamiseks.**

Kui teil tekib selline hoog, peate kasutama kiiretoimelist inhalaatorit (näiteks salbutamooli). Kui teil ei ole kiiretoimelist inhalaatorit, võtke ühendust oma arstiga.

1. **Mida on vaja teada enne ANORO ELLIPTA kasutamist**

**Ärge kasutage ANORO ELLIPTAt:**

- kui olete umeklidiiniumi, vilanterooli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

Kui arvate, et ülaltoodu kehtib teie kohta, **ärge kasutage** seda ravimit enne, kui olete nõu pidanud oma arstiga.

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne selle ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on **astma** (ärge kasutage ANORO ELLIPTAt astma raviks).

- kui teil on **probleeme südamega** või **kõrge vererõhk**.

- kui teil on silmahaigus, mida nimetatakse **kitsanurga glaukoomiks**.

- kui teil on **suurenenud** **eesnääre, raskendatud urineerimine** või **uriinipeetus**.

- kui te põete **epilepsiat**.

- kui teil on **probleeme kilpnäärmega**.

- kui teie veres on **madal kaaliumisisaldus**.

- kui teil on **suhkurtõbi**.

- kui teil on **tõsiseid probleeme maksaga.**

Kui arvate, et midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga.**

**Vahetult pärast ravimi manustamist tekkivad hingamisraskused**

Kui teil tekib pingetunne rindkeres, köha, vilistav hingamine või hingeldus vahetult pärast ANORO ELLIPTA inhalaatori kasutamist:

**lõpetage selle ravimi kasutamine ja pöörduge otsekohe arsti poole, sest tegemist võib olla**

**tõsise seisundiga, mida nimetatakse paradoksaalseks bronhospasmiks.**

**Silmaprobleemid ANORO ELLIPTA‑ravi ajal**

Kui teil tekib ANORO ELLIPTA‑ravi ajal silmavalu või ebamugavustunne silmas, mööduv ähmane nägemine, halode või värviliste kujutiste nägemine koos silmade punetusega:

**lõpetage selle ravimi kasutamine ja pöörduge otsekohe arsti poole**, sest need võivad olla

ägeda kitsanurga glaukoomi nähud.

**Lapsed ja noorukid**

Ärge andke seda ravimit **alla 18 aasta vanustele lastele või noorukitele**.

**Muud ravimid ja ANORO ELLIPTA**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Kui te pole kindel, mida teie ravim sisaldab, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Mõned ravimid võivad mõjutada selle ravimi toimet või suurendada tõenäosust kõrvaltoimete tekkeks. Nendeks on:

- beetablokaatoriteks nimetatud ravimid (nt propranolool), mida kasutatakse **kõrgvererõhu** või muude **südamehaiguste** raviks.

- ketokonasool või itrakonasool, mida kasutatakse **seennakkuste** raviks.

- klaritromütsiin või telitromütsiin, mida kasutatakse **bakteriaalsete nakkuste** raviks.

- ritonaviir, mida kasutatakse **HIV‑nakkuse** raviks.

- vere kaaliumisisaldust vähendavad ravimid, näiteks mõned diureetikumid (vett väljaviivad tabletid) või mõned astmaravimid (nt metüülksantiin või steroidid).

- muud selle ravimiga sarnased pikatoimelised ravimid, mida kasutatakse hingamisprobleemide raviks, nt tiotroopium, indakaterool. Ärge kasutage ANORO ELLIPTAt, kui te juba kasutate nimetatud ravimeid.

**Teavitage oma arsti või apteekrit** sellest, kui te kasutate mõnda neist ravimitest. Kui te võtate mõnda nimetatud ravimitest, võib arst soovida teid hoolikalt jälgida, sest nende ravimite toimel võivad sageneda ANORO ELLIPTA kõrvaltoimed.

**Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase või imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, **pidage** enne selle ravimi kasutamist **nõu oma arstiga**. Ärge kasutage seda ravimit, kui olete rase, välja arvatud juhul, kui seda lubab teha teie arst.

Ei ole teada, kas ANORO ELLIPTA koostisained erituvad rinnapiima. **Kui te toidate last rinnaga, peate** enne ANORO ELLIPTA kasutamist **nõu pidama oma arstiga**. Ärge kasutage seda ravimit, kui te imetate, välja arvatud juhul, kui seda lubab teha teie arst.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

ANORO ELLIPTA ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

**ANORO ELLIPTA sisaldab laktoosi**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima oma arstiga.

1. **Kuidas ANORO ELLIPTAt kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

**Soovitatav annus** on üks inhalatsioon iga päev ühel ja samal kellaajal. Te peate seda ravimit inhaleerima ainult üks kord ööpäevas, sest selle toime kestab 24 tundi.

**Ärge kasutage rohkem ravimit, kui arst on teile määranud.**

**Kasutage ANORO ELLIPTAt regulaarselt**

Väga tähtis on ANORO ELLIPTAt kasutada iga päev vastavalt arstilt saadud juhistele. See aitab hoida sümptomid kontrolli all nii öösel kui päeval.

ANORO ELLIPTAt **ei** tohi kasutada **järsku tekkiva hingelduse või vilistava hingamise** leevendamiseks**.** Kui teil tekib selline haigushoog, peate kasutama kiiretoimelist inhalaatorit (näiteks salbutamooli).

**Kuidas inhalaatorit kasutada**

Täieliku informatsiooni saamiseks vt „Üksikasjalik juhend“ käesoleva infolehe lõpus.

ANORO ELLIPTA on inhalatsiooniks. ANORO ELLIPTA kasutamiseks hingate te ravimit suu kaudu kopsudesse, kasutades selleks ELLIPTA inhalaatorit.

**Kui teie sümptomid ei parane**

Kui KOKi sümptomid (hingeldus, vilistav hingamine, köha) ei parane või süvenevad või kui te kasutate kiiretoimelist inhalaatorit sagedamini,

**võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga.**

**Kui te kasutate ANORO ELLIPTAt rohkem kui ette nähtud**

Kui te manustate kogemata liiga palju ravimit, **võtke nõu küsimiseks otsekohe ühendust oma arsti või apteekriga**, sest te võite vajada arstiabi. Võimalusel näidake neile inhalaatorit, pakendit või käesolevat infolehte. Te võite märgata, et teie südametegevus on tavalisest kiirem, tekivad värisemine, nägemishäired, suukuivus või peavalu.

**Kui te unustate ANORO ELLIPTAt kasutada**

**Ärge inhaleerige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.** Inhaleerige lihtsalt järgmine annus tavalisel ajal.

Kui teil tekib vilistav hingamine või hingeldus, kasutage kiiretoimelist inhalaatorit(nt salbutamooli), seejärel pöörduge arsti poole.

**Kui te lõpetate ANORO ELLIPTA kasutamise**

Kasutage seda ravimit senikaua, kui arst soovitab. Selle toime püsib vaid senikaua, kui te ravimit kasutate. Ärge lõpetage ravimi kasutamist, kui arst ei ole seda soovitanud, isegi kui te ennast paremini tunnete, sest haigusnähud võivad süveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta,pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

**4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Allergilised reaktsioonid**

Kui teil tekib ANORO ELLIPTA manustamise järgselt ükskõik milline järgnevalt loetletud sümptomitest, **lõpetage otsekohe selle ravimi kasutamine ja teavitage oma arsti.**

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

• nahalööve (nõgestõbi) või punetus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

• turse, mõnikord näo või suu turse (angioödeem),

• vilistava hingamise süvenemine, köha või hingamisraskus,

• järsku tekkiv nõrkus või peapööritus (mis võib lõppeda minestuse või teadvuse kaotusega).

**Vahetult pärast ravimi manustamist tekkivad hingamisraskused**

Vahetult pärast ANORO ELLIPTA kasutamist tekkivad hingamisraskused on harvad (neid esineb vähem kui ühel inimesel 1000-st). Kui teil tekib pingetunne rindkeres, köha, vilistav hingamine või hingeldus vahetult pärast selle ravimi kasutamist,

**lõpetage ravimi kasutamine ja pöörduge otsekohe arsti poole, sest tegemist võib olla tõsise seisundiga, mida nimetatakse paradoksaalseks bronhospasmiks.**

**Muud kõrvaltoimed**

**Sage** (võivad tekkida kuni ühelinimesel kümnest)

* valulik ja sage urineerimine (võivad olla kuseteede infektsiooni nähud),
* kurguvalu ja nohu koosesinemine,
* kurguvalu,
* survetunne või valu põskede ja otsmiku piirkonnas (võivad olla nina kõrvalkoobaste põletiku ehk sinusiidi nähud),
* peavalu,
* köha,
* valu ja ärritusnähud neelus ja kurgus,
* kõhukinnisus,
* suukuivus,
* ülemiste hingamisteede infektsioon.

**Aeg-ajalt** (võivad tekkida kuni ühel inimesel sajast)

* ebakorrapärane südametegevus,
* südametegevuse kiirenemine,
* südamelöökide tajumine (südamepekslemine),
* lihasspasmid,
* värin (treemor),
* maitsetundlikkuse häire,
* hääle kähedus.

**Harv** (võivad tekkida kuni ühel inimesel tuhandest)

* ähmane nägemine,
* silmasisese rõhu tõus,
* nägemise halvenemine või valu silmades (võimalikud glaukoominähud),
* raskus ja sellega kaasuv valu urineerimisel – võivad olla kusepõie väljavoolu takistuse või kusepeetuse tunnused.

**Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

* pearinglus.

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas ANORO ELLIPTAt säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, alusel ja inhalaatoril pärast „Kõlblik kuni“ (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoidke inhalaatorit niiskuse eest kaitstult hermeetiliselt suletud alusel ja ärge avage fooliumkatet enne ravimi esmakordset kasutamist. Pärast aluse avamist võib inhalaatorit kasutada kuni 6 nädalat aluse avamise kuupäevast alates. Kirjutage kuupäev, mil inhalaator tuleb ära visata, selleks ettenähtud kohta inhalaatori etiketil. Kuupäev tuleb lisada niipea, kui inhalaator on aluselt eemaldatud.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Kui inhalaatorit on hoitud külmkapis, peab seda enne kasutamist vähemalt tund aega hoidma toatemperatuuril.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

**6. Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida ANORO ELLIPTA sisaldab**

Toimeained on umeklidiiniumbromiid ja vilanterool.

Üks inhaleeritav pihustatud annus (annus, mis väljub huulikust) sisaldab 55 mikrogrammi umeklidiiniumi (vastab 65 mikrogrammile umeklidiiniumbromiidile) ja 22 mikrogrammi vilanterooli (trifenataadina).

Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „ANORO ELLIPTA sisaldab laktoosi“) ja magneesiumstearaat.

**Kuidas ANORO ELLIPTA välja näeb ja pakendi sisu**

ANORO ELLIPTA on annustatud inhalatsioonipulber.

Inhalaator Ellipta koosneb helehallist plastmassist korpusest, punasest huuliku kattest ja annuselugejast. See on pakendatud fooliumlaminaadist alusele, millel on eemaldatav fooliumkate. Alus sisaldab niiskuse sidumiseks kuivatusaine pakikest.

Toimeained on valge pulbrina eraldi blistrites inhalaatori sisemuses.

ANORO ELLIPTA on saadaval pakendites, milles on üks 7 või 30 annust sisaldav inhalaator, või mitmikpakendites, mis sisaldavad 90 annust (kolme 30 annusega inhalaatorit). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja:**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

D24 YK11

**Tootja:**

Glaxo Wellcome Production

Zone Industrielle No.2

23 Rue Lavoisier

27000 Evreux

Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

|  |  |
| --- | --- |
| **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” EООД  Teл.: +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 Trading Services 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 | **Portugal**  GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.  Tel: + 351 21 412 95 00  FI.PT@gsk.com |
| **Hrvatska**  Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 1 4821 361  office-croatia@berlin-chemie.com | **România**  GlaxoSmithKline Trading Services Limited  Tel: +40 800672524 |
| **Ireland**  GlaxoSmithKline Trading Services Limited  Tel: + 353 (0)1 4955000 | **Slovenija**  Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 (0)1 300 2160  slovenia@berlin-chemie.com |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: + 354 535 7000 | **Slovenská republika**  Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 544 30 730  slovakia@berlin-chemie.com |
| **Italia**  GlaxoSmithKline S.p.A.  Tel: + 39 (0)45 774 1111 | **Suomi/Finland**  GlaxoSmithKline Oy  Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30 |
| **Κύπρος**  GlaxoSmithKline Trading Services Limited  Τηλ: +357 80070017 | **Sverige**  GlaxoSmithKline AB  Tel: + 46 (0)8 638 93 00  info.produkt@gsk.com |
| **Latvija**  SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic  Tel: +371 67103210  lv@berlin-chemie.com |  |

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

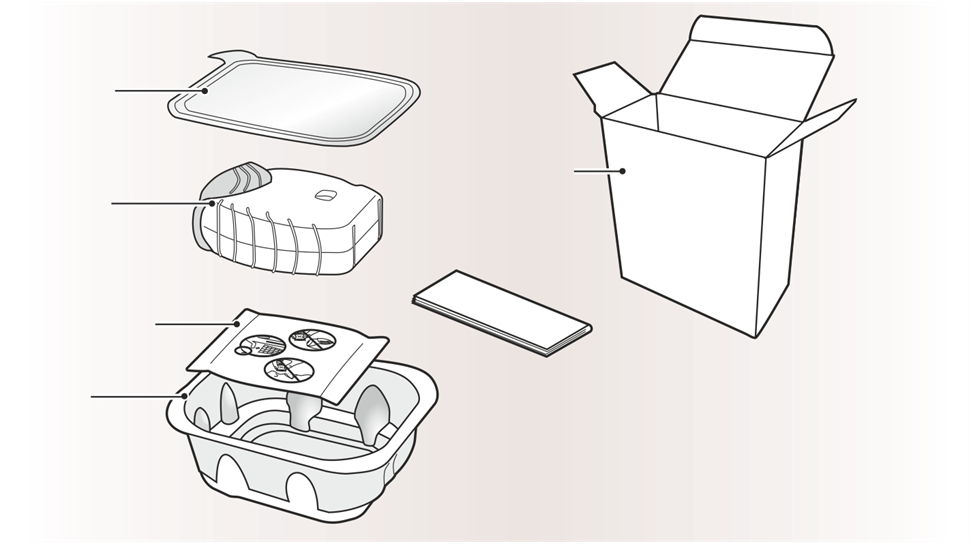
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:<http://www.ema.europa.eu>.

**Üksikasjalik juhend**

**Mis on ELLIPTA inhalaator?**

ANORO ELLIPTA esmakordsel kasutamisel ei ole vaja kontrollida, kas inhalaator töötab korralikult; see sisaldab doseeritud annuseid ja on kohe kasutamiseks valmis.

**ANORO ELLIPTA inhalaatori karp sisaldab**



Käesolev infoleht

Karp

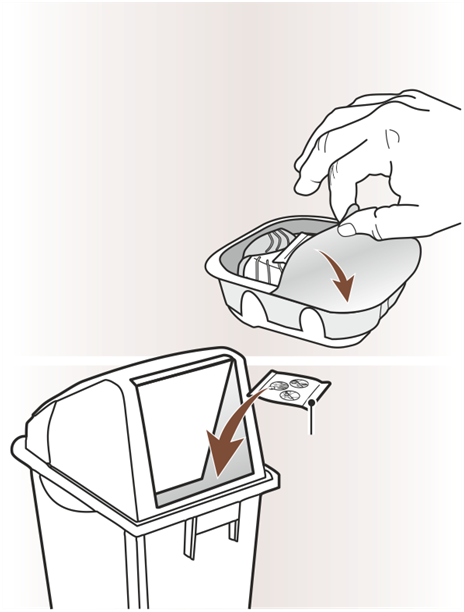
Aluse kate

Inhalaator

Kuivatusaine

Alus

Inhalaator on pakendatud alusele. **Ärge avage alust enne, kui olete valmis oma uut inhalaatorit kasutama.** Kui olete valmis inhalaatorit kasutama, eemaldage aluse kate. Alus sisaldab niiskuse sidumiseks **kuivatusaine** pakikest. Visake kuivatusaine pakike minema – **ärge** avage, sööge ega inhaleerige seda.



Kuivatusaine

Kui eemaldate inhalaatori aluselt, on see „suletud“ asendis. **Ärge avage inhalaatorit enne, kui olete valmis ravimi annust inhaleerima.** Pärast aluse avamist tuleb inhalaatori etiketile selleks ettenähtud kohta kirjutada „Kasutada kuni“ kuupäev. „Kasutada kuni“ kuupäev on 6 nädalat pärast aluse avamise kuupäeva. Pärast seda kuupäeva ei tohi inhalaatorit enam kasutada. Aluse võib ära visata pärast selle esmakordset avamist.

Kui inhalaatorit hoitakse külmkapis, peab see seisma vähemalt tund aega enne kasutamist toatemperatuuril.

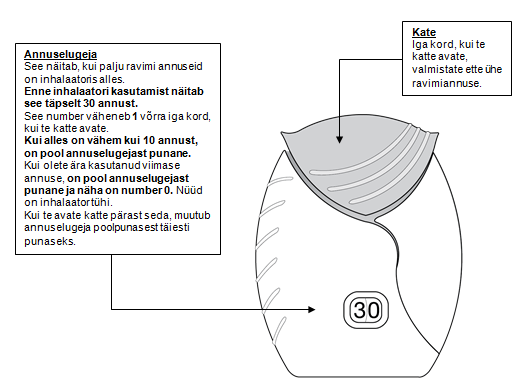
Järgnevalt toodud inhalaatori üksikasjalik kasutamisjuhend kehtib nii 30 annust (30 päeva varu) kui 7 annust (7 päeva varu) sisaldava inhalaatori puhul.

1. **Enne alustamist lugege läbi järgnev teave**

**Kui te avate ja sulete katte ilma ravimit inhaleerimata, läheb annus kaduma.**

See annus jääb turvaliselt inhalaatorisse alles, kuid seda ei saa enam kasutada.

Ühe inhalatsiooniga ei ole võimalik kogemata manustada liiga palju ravimit või kahekordset annust.

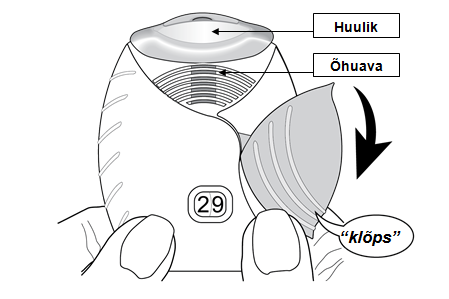


1. **Annuse ettevalmistamine**

Kui olete valmis annust inhaleerima, avage kate.

Ärge inhalaatorit raputage.

* **Lükake kate alla, kuni kostub „klõps“.**



Ravim on nüüd inhaleerimiseks valmis.

Selle kinnituseks väheneb number annuselugejal **1** võrra.

* **Kui „klõpsu“ kuuldes number annuselugejal ei vähene, siis inhalaator ravimit ei väljasta**. Minge sellega nõu küsimiseks tagasi apteeki.

1. **Ravimi inhaleerimine**

* **Hoidke inhalaatorit suust eemal ja hingake välja nii sügavalt kui on mugav. Ärge** hingake välja inhalaatorisse.
* **Pange huulik huulte vahele ja sulgege huuled tihedalt selle ümber. Ärge** sulgege sõrmedega õhuavasid.

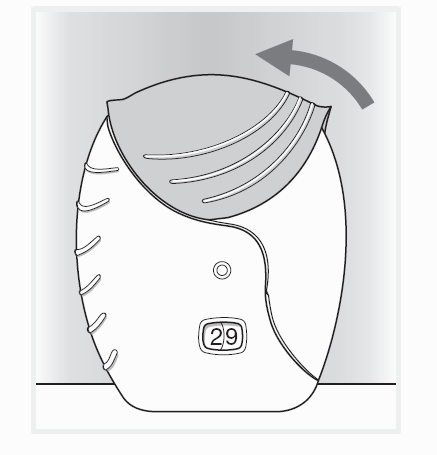


* Hingake üks kord pikalt, ühtlaselt ja sügavalt sisse. Hoidke hinge kinni nii kaua kui võimalik (vähemalt 3...4 sekundit).
* Eemaldage inhalaator suust.
* Hingake aeglaselt ja rahulikult välja.

Te ei pruugi tunda ravimit ega selle maitset, isegi kui kasutate inhalaatorit õigesti.

Kui soovite huulikut puhastada, kasutage selleks **kuiva pabersalvrätti enne** katte sulgemist.

1. **Sulgege inhalaator**



Lükake kate ülespoole nii kaugele kui võimalik, et huulik katta.

1. \* Selles uuringus kasutati statistilise meetodina sammuviisilist muutujate elimineerimist ja see võrdlus jäi allapoole võrdlust, mis ei saavutanud statistilist olulisust. Seetõttu ei saa antud võrdluse puhul eeldada statistilist olulisust. [↑](#footnote-ref-2)
2. \* Selles uuringus kasutati statistilise meetodina sammuviisilist muutujate elimineerimist ja see võrdlus jäi allapoole võrdlust, mis ei saavutanud statistilist olulisust. Seetõttu ei saa antud võrdluse puhul eeldada statistilist olulisust. [↑](#footnote-ref-3)
3. \* Selles uuringus kasutati statistilise meetodina sammuviisilist muutujate elimineerimist ja see võrdlus jäi allapoole võrdlust, mis ei saavutanud statistilist olulisust. Seetõttu ei saa antud võrdluse puhul eeldada statistilist olulisust. [↑](#footnote-ref-4)