

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 umekliidiinumbromiidi (vastab 55 mikrogrammile umekliidiiniumile) ja 22 mikrogrammi vilanterooli (trifenataadina). See vastab doseeritud annusele 74,2 mikrogrammi umekliidiinumbromiidi (vastavalt 62,5 mikrogrammi umekliidiiniumi) 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.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav ja maksimaalne annus on üks inhalatsioon üks kord ööpäevas.

ANORO ELLIPTA 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

a) 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.

b) 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.

c) 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 populatsioonis.

Paradoksaalne bronhospasm

Umekliidiiniumi/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

Umekliidiinium/vilanterool ei ole näidustatud ägedate bronhospasmi episoodide raviks.

Haiguse süvenemine

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

Kardiovaskulaarsed toimed

Muskariinireseptorite antagonistide ja sümpatomimeetikumide, sh umekliidiiniumi/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 umekliidiiniumi/vilanterooli kasutama ettevaatlikult.

Muskariinireseptoreid blokeeriv toime

Muskariinireseptoreid blokeeriva toime tõttu peab umekliidiiniumi/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.

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

Hüperglükeemia

Beeta₂-agonistid võivad mõnedel patsientidel esile kutsuda mööduva hüperglükeemia.

Umekliidiiniumi/vilanterooli kliinilistes uuringutes ei ole soovitatava terapeutilise annuse kasutamisel täheldatud kliiniliselt olulist toimet plasma glükoosisisaldusele. Diabeediga patsientidel tuleb pärast umekliidiiniumi/vilanterooliga ravi alustamist sagedamini jälgida plasma glükoosisisaldust.

Kaasuvad haigused

Umekliidiiniumi/vilanterooli tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esinevad krampiseisundid 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 koostoitmete teke umekliidiiniumi/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 C_{max} väärtused vastavalt 65% ja 22%. Vilanterooli ekspositsiooni suurenemist ei seostatud beeta-agonistiga seotud süsteemsete toimetate suurenemisega südame löögisagedusele, vere kaaliumisisaldusele või QT-intervallile (Fridericia meetodil korrigeeritud QT). Ettevaatlik peab olema umekliidiiniumi/vilanterooli kasutamisel koos ketokonasooli ja teiste tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, sest esineb vilanterooli süsteemse ekspositsiooni suurenemise võimalus, mis võib viia kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemiseni. Möödukas CYP3A4 inhibiitor verapamiil ei mõjutanud märkimisväärselt vilanterooli farmakokineetikat.

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

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

Teised muskariinireseptorite antagonistid ja sümpatomimeetikumid

Umekliidiiniumi/vilanterooli kasutamist koos teiste pikatoimeliste muskariinireseptorite antagonistide, pikatoimeliste beeta₂-agonistide või neid sisaldavate ravimitega ei ole uuritud ning see ei ole soovitatav, sest võib potentseerida inhaleeritava muskariinireseptorite 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 umekliidiiniumi/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

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

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

Imetamine

Ei ole teada, kas umekliidiinium 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 umekliidiiniumi/vilanterooliga, arvestades rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed umekliidiiniumi/vilanterooli toime kohta inimeste fertiilsusele. Loomkatsetes ei ilmnenu umekliidiiniumil ega vilanteroolil toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Umekliidiinium/vilanterool ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime on nasofarüingiit (9%).

Kõrvaltoimete tabelloetelu

ANORO ELLIPTA ohutusandmed on saadud umekliidiiniumi/vilanterooli ja üksikkomponentide kasutamisel kliinilise arendusprogrammi käigus, kus osales 6855 KOKiga patsienti, ja spontaansete teadete põhjal.

Kliiniline arendusprogramm hõlmas 2354 patsienti, kes said umekliidiinumi/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 ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ 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 (orofarüngaalne) 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 müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Umekliidiiniumi/vilanterooli üleannustamisel ilmnevad tõenäoliselt üksikkomponentide toimest tingitud nähud ja sümptomid, mis on kooskõlas inhaleeritavate muskariinireseptorite 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 kolmik kombinatsioonid kortikosteroididega, ATC-kood: R03AL03

Toimemehhanism

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

Umekliidiinium

Umekliidiinium on pikatoimeline muskariinireseptorite antagonist (mida nimetatakse ka antikoliinergiliseks aineks). See on kinukliidiini derivaat, mis avaldab toimet mitmetele muskariinireseptorite alatüüpidele. Umekliidiinium avaldab bronhe lõõgastavat toimet, inhibeerides konkureerivalt atsetüülkoliini seondumist muskariinireseptoritega hingamisteede silelihastes. Prekliinilistes mudelites täheldati ravimi manustamisel otse kopsudesse inimese M3-muskariinireseptoritele avaldatava toime aeglast pöördumist *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 adenosin trifosfaadi (ATP) konversiooni tsükliliseks 3',5'-adenosinmonofosfaadiks (tsükliline AMP). Tsüklilise AMP sisalduse suurenemine põhjustab bronhide silelihaste lõõgastumist ja pärsib kiiret tüüpi ülitundlikkusega seotud mediaatorite vabanemist rakkudest, eeskätt neuraalrakkudest.

Farmakodünaamilised toimed

III faasi 6-kuulistes uuringutes saavutati umekliidiiniumi/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, $p < 0,001^*$). 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).

* 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.

Südame elektrofüsioloogia

Umekliidiiniumi/vilanterooli toimet QT-intervallile hinnati platseebo ja võrdlusravimi (moksifloksatsiini) kontrolliga QT-uuringus, mille käigus manustati 103 tervele vabatahtlikule üks kord ööpäevas umekliidiiniumi/vilanterooli 113/22 mikrogrammi või 500/100 mikrogrammi (doseeritud annus, kus umekliidiiniumi annus on soovitatust kaheksa korda ja vilanterooli annus soovitatust neli korda suurem) 10 päeva jooksul. QT-intervalli (Fridericia meetodil korrigeeritud QT, QT_{cF}) pikenemise maksimaalne keskmine erinevus pärast ravieelset korrektsiooni võrreldes platseeboga oli 4,3 (90% CI = 2,2...6,4) millisekundit, mida täheldati 10 minutit pärast umekliidiiniumi/vilanterooli 113/22 mikrogrammi manustamist, ja 8,2 (90% CI = 6,2...10,2) millisekundit, mida täheldati 30 minutit pärast umekliidiiniumi/vilanterooli 500/100 mikrogrammi manustamist. Seega ei täheldatud umekliidiiniumi/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 umekliidiiniumi/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 umekliidiiniumi/vilanterooliga ühes 6-kuulises uuringus, või veel 55 patsiendil, kes said ravi üks kord ööpäevas manustatud 113/22 mikrogrammi umekliidiiniumi/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 umekliidiiniumi/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 (esmise tulemusnäitaja) statistiliselt oluline paranemine 24. nädalal platseebo ja mõlema monoterapia 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 toimet 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 monoterapia 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 monoterapia komponendiga (53% umekliidiiniumi 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 toimetel 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% umekliidiiniumi ja 48% vilanterooli puhul). Ühes võrdlusravimi kontrolliga uuringus saavutas suurem protsent ANORO ELLIPTA 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 toimetel vähenes 1. kuni 24. nädalal hooravimi salbutamooli kasutamine võrreldes platseeboga ja umekliidiiniumiga (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 toimetel 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*
ANORO ELLIPTA (N = 413) vs. umekliidiinium 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	0,1 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) 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 umekliidiiniumi/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 toimet 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 umekliidiiniumiga (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

* 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.

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 umekliidiiniumi/vilanterooli (UMEC/VI 55/22 mikrogrammi), flutikasoonfuroaati/umekliidiiniumi/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 ravieegsete 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 toimet 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 $p < 0,001^*$).

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

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

* 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.

Imendumine

Umekliidiinium

Pärast umekliidiiniumi inhalatsiooni teel manustamist tervetele vabatahtlikele saabus $C_{\max}$ 5...15 minuti pärast. Inhaleeritava umekliidiiniumi absoluutne biosaadavus oli keskmiselt 13% annusest, suukaudsel imendumisel oli ebaoluline roll. Pärast inhaleeritava umekliidiiniumi korduvat manustamist saavutati tasakaalukontsentratsioon 7...10 päeva jooksul 1,5...1,8-kordse kuhjumisega.

Vilanterool

Pärast vilanterooli inhalatsiooni teel manustamist tervetele vabatahtlikele saabus $C_{\max}$ 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

Umekliidiinium

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

Vilanterool

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

Biotransformatsioon

Umekliidiinium

In vitro uuringud on näidanud, et umekliidiinium metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 2D6 (CYP2D6) vahendusel ning on P-glükoproteiintransporteri (P-gp) substraat. Umekliidiiniumi peamised metabolismi rajad on oksüdatiivsed (hüdrosüülimine, 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

Umekliidiinium

Intravenoosse manustamise järgne plasma kliirens oli 151 liitrit/tunnis. Pärast intravenooset 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 intravenooset 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. Umekliidiiniumi 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 intravenooset manustamist oli 108 liitrit/tunnis. Pärast radioaktiivselt märgistatud vilanterooli suukaudset manustamist näitas massitasakaal 70% radioaktiivsusest uriinis ja 30% roojas. Vilanterooli 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 umekliidiiniumi ja vilanterooli farmakokineetika oli sarnane 65-aastastel ja vanematel ning alla 65-aastastel KOKiga patsientidel.

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidel ei täheldatud umekliidiiniumi/vilanterooli (umekliidiinium soovitatust kaks korda suuremas ja vilanterool soovitatud annuses) manustamise järgselt umekliidiiniumi või vilanterooli süsteemse ekspositsiooni ($C_{\max}$ 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 umekliidiiniumi/vilanterooli (umekliidiinium soovitatust kaks korda suuremas ja vilanterool soovitatud annuses) manustamise järgselt umekliidiiniumi või vilanterooli süsteemse ekspositsiooni ($C_{\max}$ ja AUC) suurenemise ilminguid, samuti ei olnud seonduvus plasmavalkudega erinev keskmise maksakahjustusega patsientidel ja tervetel vabatahtlikel. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole umekliidiiniumi/vilanterooli kasutamist hinnatud.

Muud erirühmad

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Genotoksilisus ja kartsinogeensus

Umekliidiinium 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 umekliidiiniumi 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 emasloomade kaaluiv 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.

6.5 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, polübutüleenstereftalaat, akrüülnitriilbutadienstüreen, 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 ohutusuanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete 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
umekliidiinium/vilanterool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pihustatud annus sisaldab 55 mikrogrammi umekliidiiniumi (vastab 65 mikrogrammile umekliidiinumbromiidile) 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
umekliidiinium/vilanterool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pihustatud annus sisaldab 55 mikrogrammi umekliidiiniumi (vastab 65 mikrogrammile umekliidiinumbromiidile) 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
umekliidiinium/vilanterool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pihustatud annus sisaldab 55 mikrogrammi umekliidiiniumi (vastab 65 mikrogrammile umekliidiinumbromiidile) 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
umekliidiinium/vilanterool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Mitte avada enne, kui olete valmis ravimit inhaleerima.
Kasutamisaegne kõlblikusaeg: 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
umeclidiniinium/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 umekliidiinium/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
5. 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: umekliidiiniumbromiidi 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.

2. Mida on vaja teada enne ANORO ELLIPTA kasutamist

Ärge kasutage ANORO ELLIPTAt:

- kui olete umekliidiiniumi, 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 ELLIPTA 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 tiotropium, indakaterool. Ärge kasutage ANORO ELLIPTA, 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 sagedana 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 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.

3. 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 juhiste. 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 ühel inimesel kümnest)

- valulik ja sage urineerimine (võivad olla kuseteede infektsiooni nähud),
- kurguvalu ja nohu koosinemine,
- 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)

- peeringlus.

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**, kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ANORO ELLIPTA 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 umekliidiinumbromiid ja vilanterool.

Üks inhaleeritav pihustatud annus (annus, mis väljub huulikust) sisaldab 55 mikrogrammi umekliidiiniumi (vastab 65 mikrogrammile umekliidiinumbromiidile) 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" ЕООД
Тел.: +359 2 454 0950
bcsofia@berlin-chemie.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline 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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: +357 80070017

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>.

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +40 800672524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

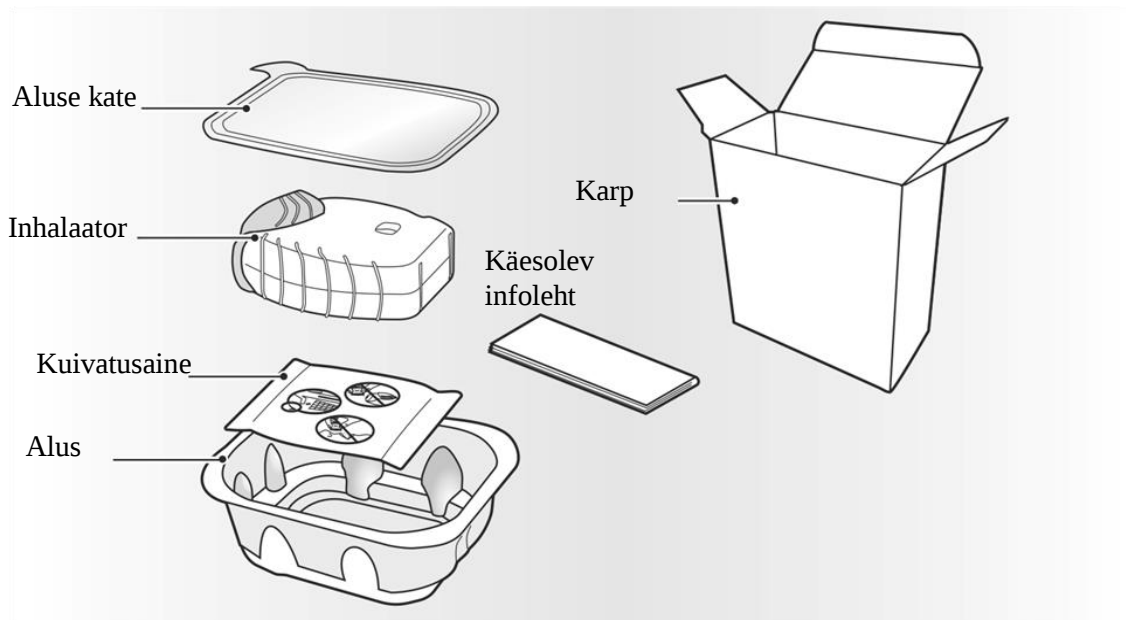
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

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



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.



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.

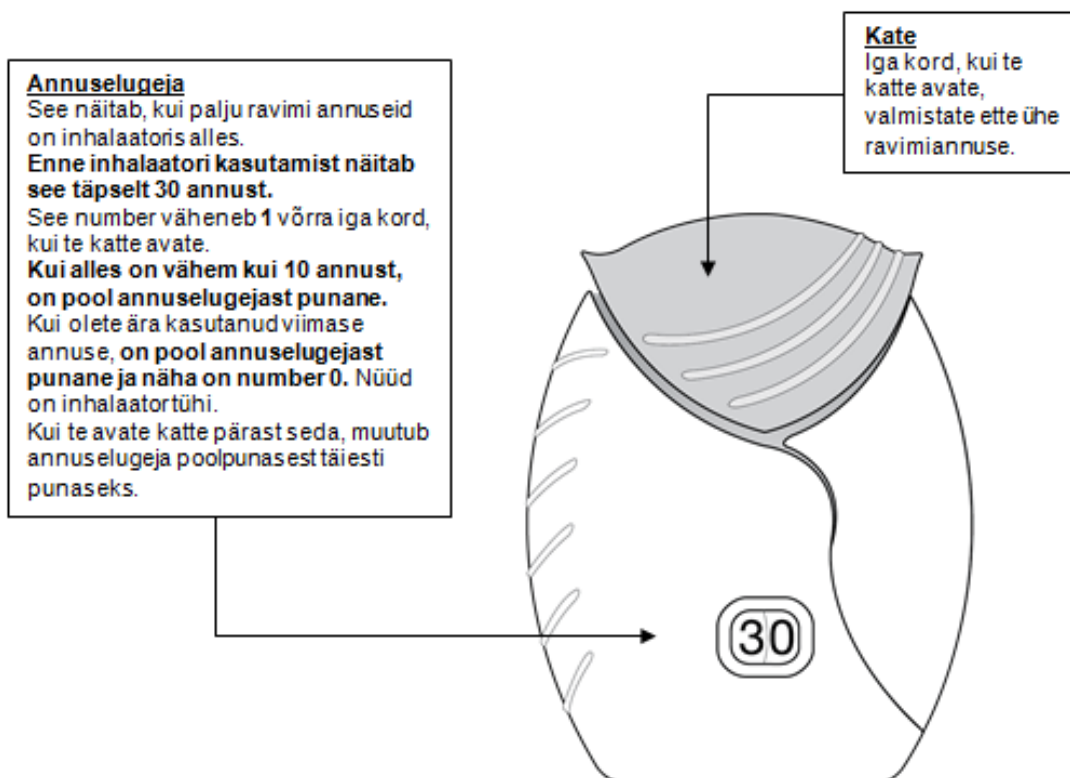
Järgnevalt toodud inhalaatori üksikasjalik kasutamishend kehtib nii 30 annust (30 päeva varu) kui 7 annust (7 päeva varu) sisaldava inhalaatori puhul.

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.

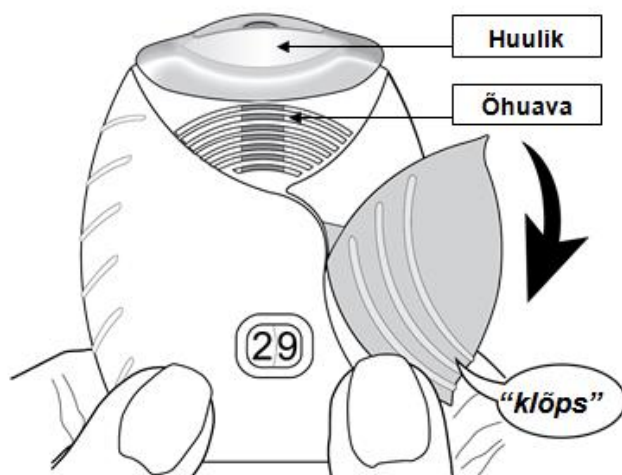


2) Annuse ettevalmistamine

Kui olete valmis annust inhaleerima, avage kate.

Ärge inhalaatorit raputage.

- Lükake kate alla, kuni kostub „klõps“.



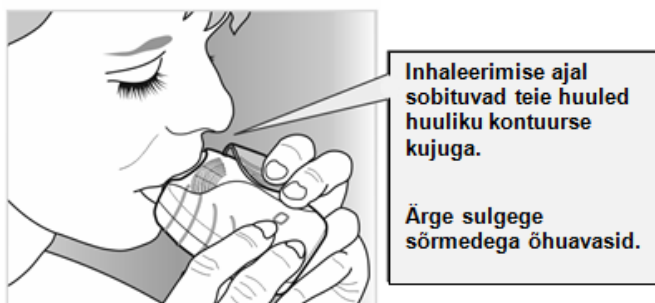
Ravim on nüüd inhaleerimiseks valmis.

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.

3) Ravimi inhaleerimine

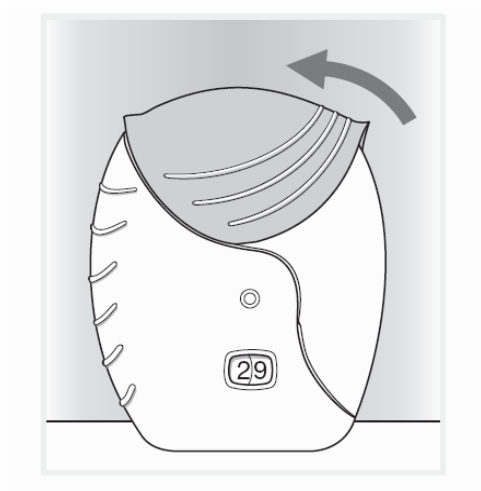
- Hoidke inhalaatorit suust eemal ja hingake välja nii sügavalt kui on mugav. Ärge hingake välja inhalaatorisse.
- Pange huulik huulte vahele ja sulgege huuled tihedalt selle ümber. Ärge sulgege sõrmedega õhuavasid.



- 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.

4) Sulgege inhalaator



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