

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ANORO ELLIPTA 55 mikrogrammaa/22 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, annosteltu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi inhaloitava annos (suukappaleesta vapautuva annos) sisältää 65 mikrogrammaa umeklidiniumbromidia, mikä vastaa 55 mikrogrammaa umeklidiniumia ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina). Vastaava esipakattu annos on 74,2 mikrogrammaa umeklidiniumbromidia, mikä vastaa 62,5 mikrogrammaa umeklidiniumia ja 25 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi inhaloitu annos sisältää noin 24 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, annosteltu (inhalaatiojauhe)

Valkoinen jauhe vaaleanharmaassa inhalaattorissa (ELLIPTA), jossa on punainen suukappaleen suojus ja annoslaskuri.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ANORO ELLIPTA on tarkoitettu keuhkoputkia laajentavaan ylläpitohoitoon keuhkoastmatautia (COPD) sairastavien aikuisten potilaiden oireiden lievittämiseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelut annos ja enimmäisannos on yksi inhalaatio kerran vuorokaudessa.

ANORO ELLIPTA-valmistetta otetaan samaan vuorokauden aikaan joka päivä bronkodilataation ylläpitämiseksi. Jos annos unohtuu, seuraava annos inhaloidaan tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. ANORO ELLIPTA-valmistetta ei ole tutkittu vaikeassa maksan vajaatoiminnassa, ja sen käytössä tulisi noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

ANORO ELLIPTA-valmistetta ei ole asianmukaista käyttää lapsipotilaiden (alle 18-vuotiaiden) keuhkohtaumataudin hoidossa.

Antotapa

Vain inhalaationa.

Alla olevat 30 annoksen inhalaattorin (30 päivän tarvetta vastaava määrä) käyttöohjeet koskevat myös 7 annoksen inhalaattoria (7 päivän tarvetta vastaava määrä).

ELLIPTA-inhalaattori sisältää valmiiksi annosteltuja annoksia, ja se on käyttövalmis.

Inhalaattori on pakkauksessa, jonka sisällä on kosteutta vähentävä kuivatusainepussi. Kuivatusainepussi on hävitettävä. Sitä ei saa avata, niellä, eikä sen sisältöä saa joutua hengitysteihin. Potilasta tulee neuvoa, että pakkausta ei saa avata, ennen kuin potilas on valmis inhaloimaan annoksen.

Laite on suljettuna, kun se otetaan ensimmäisen kerran pois pakkauksesta. ”Käytettävä ennen -päiväys” tulisi kirjoittaa sille varattuun tilaan laitteen etiketissä. ”Käytettävä ennen -päiväys” on kuusi viikkoa pakkauksen avaamisesta. Tämän päivämäärän jälkeen laitetta ei tulisi enää käyttää. Pakkaus voidaan hävittää avaamisen jälkeen.

Jos laitteen kansi avataan ja suljetaan lääkettä ottamatta, annos menetetään. Menetetty annos jää laitteen sisälle, mutta sitä ei voida enää käyttää.

Yhdellä inhalaatiokerralla ei voi ottaa vahingossa liikaa lääkevalmistetta eikä kaksinkertaista annosta.

Käyttöohjeet:

a) Annoksen valmistelu

Avaa laitteen kansi vasta, kun olet valmis inhaloimaan annoksen. Älä ravista laitetta.

Liu’uta kansi laitteen sivulle, kunnes kuulet naksahduksen (’klik’). Lääkeannos on nyt valmis otettavaksi.

Laitteen laskurin lukema pienenee yhdellä. Ellei laskurin lukema pienene naksahduksen (’klik’) jälkeen, laitteesta ei vapaudu lääkeannosta. Palauta laite apteekkiin ja kysy neuvoa.

b) Lääkkeen ottaminen

Pidä laite poissa suun edestä ja hengitä ulos niin pitkään kuin vaivatta pystyt. Älä hengitä laitteeseen.

Aseta suukappale huulien väliin ja purista huulet tiukasti sen ympärille. Älä tuki ilmanottoaukkoa sormillasi käytön aikana.

- Hengitä sisään yksi pitkä, tasainen ja syvä sisäänveto. Pidätä hengitystä niin pitkään kuin mahdollista (vähintään 3–4 sekuntia).
- Ota suukappale pois suusta.

- Hengitä ulos hitaasti ja rauhallisesti.

Lääkevalmiste ei välttämättä tunnu tai maistu miltään, vaikka laitetta käytetään oikein.

Laitteen suukappale voidaan puhdistaa kuivalla paperipyyhkeellä ennen kannen sulkemista.

c) Sulje laitteen kansi

Liu'uta kantta ylöspäin niin pitkälle kuin se menee, kunnes se peittää suukappaleen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Astma

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää astmapotilaiden hoidossa, sillä sitä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Paradoksaalinen bronkospasmi

Umeklidinium-vilanterolivalmisteen anto voi aiheuttaa paradoksaalista keuhkoputkien supistumista, joka voi olla hengenvaarallista. Jos paradoksaalista keuhkoputkien supistumista esiintyy, hoito on lopetettava heti ja aloitettava jokin muu hoito tarpeen mukaan.

Ei akuuttiin käyttöön

Umeklidinium-vilanterolivalmistetta ei ole tarkoitettu akuuttien keuhkoputkien supistumiskohtausten hoitoon.

Taudin vaikeutuminen

Oireiden hoitoon tarvittavien lyhytvaikutteisten bronkodilataattorien käytön lisääntyminen on merkki hoitotasapainon huononemisesta. Jos keuhkohtaumatauti pahenee umeklidinium-vilanterolihoiton aikana, potilaan tila ja keuhkohtaumataudin hoito-ohjelma tulisi arvioida uudelleen.

Vaiikutukset sydämeen ja verenkiertoon

Muskariinireseptorien salpaajat ja sympatomimeetit, myös umeklidinium-vilanteroli, voivat aiheuttaa kardiovaskulaarisia vaikutuksia, kuten sydämen rytmihäiriöitä, esimerkiksi eteisvärinää ja takykardiaa (ks. kohta 4.8). Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli kliinisesti merkitsevä, kontrolloimaton sydän- tai verisuonitauti. Siksi umeklidinium-vilanterolin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on jokin vaikea sydän- tai verisuonisairaus.

Muskariinireseptoreita salpaava vaikutus

Muskariinireseptoreita salpaavan vaikutuksen vuoksi umeklidinium-vilanterolin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on virtsaumpi tai ahdaskulmaglaukooma.

Hypokalemia

Beeta₂-agonistit saattavat aiheuttaa joillekin potilaille merkittävää hypokalemiaa, mikä voi aiheuttaa kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia. Seerumin kaliumpitoisuuden pieneneminen on yleensä ohimenevää eikä vaadi korjaamista.

Kliinisissä umeklidinium-vilanterolitutkimuksissa suositeltu terapeutinen annos ei aiheuttanut kliinisesti merkitsevää hypokalemiaa. Varovaisuutta tulisi noudattaa, kun umeklidinium-vilanterolia käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa hypokalemiaa (ks. kohta 4.5).

Hyperglykemia

Beeta₂-agonistit saattavat aiheuttaa ohimenevää hyperglykemiaa joillekin potilaille.

Kliinisissä umeklidinium-vilanterolitutkimuksissa suositeltu terapeutinen annos ei aiheuttanut kliinisesti merkitseviä vaikutuksia plasman glukoosipitoisuudessa. Plasman glukoosipitoisuuksia tulisi erityisesti seurata diabeetikoilta, kun umeklidinium-vilanterolihoito aloitetaan.

Muut samanaikaiset sairaudet

Umeklidinium-vilanterolivalmistetta tulisi käyttää varoen potilailla, joilla on sairauksia, joihin liittyy kouristuksia tai tyreotoksikoosi, tai jos potilas on epätavallisen herkkä beeta₂-agonisteille.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Umeklidinium-vilanteroli ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia kliinisinä annoksina käytettynä, koska plasman lääkeainepitoisuudet ovat pieniä inhaloidun annoksen jälkeen.

Beetasalpaajat

Beeta₂-salpaajat saattavat heikentää tai estää beeta₂-agonistien, kuten vilanterolin vaikutusta. Sekä epäselektiivisten että selektiivisten beetasalpaajien samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei siihen ole pakottavia syitä.

Metaboliset ja kuljetusproteiineihin perustuvat yhteisvaikutukset

Vilanteroli on sytokromi P450 -entsyymien 3A4 (CYP3A4) substraatti. Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsolin, klaritromysiinin, itrakonatsolin, ritonaviirin, telitromysiinin) samanaikainen käyttö saattaa estää vilanterolin metaboloitumista ja lisätä vilanterolin systeemivaikutuksia. Kun terveille tutkittaville annettiin samanaikaisesti ketokonatsolia (400 mg), vilanterolin AUC_(0-t)-arvojen keskiarvo suureni 65 % ja C_{max}-arvojen keskiarvo 22 %. Vilanterolialtistuksen suurenemiseen ei liittynyt sydämen syketiheyteen, veren kaliumpitoisuuteen tai QT-aikaan (korjattu Friderician menetelmällä) kohdistuvien systeemisten beeta-agonistivaikutusten lisääntymistä. Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos umeklidinium-vilanterolia annetaan yhdessä ketokonatsolin tai muiden tunnettujen voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa, sillä ne saattavat lisätä vilanterolin systeemivaikutuksia ja haittavaikutusten todennäköisyyttä. Kohtalainen CYP3A4:n estäjä, verapamiili, ei muuttanut vilanterolin farmakokinetiikkaa merkitsevästi.

Umeklidinium on sytokromi P450 -entsyymien 2D6 (CYP2D6) substraatti. Umeklidiniumin farmakokinetiikkaa terveissä tutkittavissa, joilta puuttui CYP2D6-entsyymi (hitaat metaboloijat), arvioitiin vakaan tilan aikana. Kahdeksan kertaa terapeutista annosta suuremmalla annoksella ei havaittu olevan

vaikutusta umeklidiniumin AUC- tai $C_{\max}$ -arvoihin. Kuusitoista kertaa terapeutista annosta suuremman annoksen jälkeen umeklidiniumin AUC-arvo suureni noin 1,3-kertaiseksi, mutta umeklidiniumin $C_{\max}$ -arvo ei muuttunut. Näiden muutosten suuruusluokan perusteella kliinisesti merkityksellisiä lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, jos umeklidinium-vilanterolia annetaan yhdessä CYP2D6:n estäjien kanssa tai potilaille, joilla on geneettinen CYP2D6-entsyymiaktiivisuuden puutos (hitaat metaboloijat).

Umeklidinium ja vilanteroli ovat molemmat kuljetusproteiini P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraatteja. P-gp:n kohtalaisen estäjän, verapamiilin (240 mg kerran vuorokaudessa), vaikutusta umeklidiniumin ja vilanterolin vakaan tilan aikaiseen farmakokinetiikkaan terveissä tutkittavissa arvioitiin. Verapamiilin ei havaittu vaikuttavan umeklidiniumin eikä vilanterolin $C_{\max}$ -arvoon. Umeklidiniumin AUC-arvo suureni noin 1,4-kertaiseksi, mutta vilanterolin AUC-arvo ei muuttunut. Näiden muutosten suuruusluokan perusteella kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, jos umeklidinium-vilanterolia annetaan yhdessä P-gp:n estäjien kanssa.

Muut muskariinireseptorien salpaajat ja sympatomimeetit

Umeklidinium-vilanterolin yhteiskäyttöä muiden pitkävaikutteisten muskariinireseptorien salpaajien, pitkävaikutteisten beeta₂-agonistien tai tällaisia lääkeaineita sisältävien valmisteiden kanssa ei ole tutkittu, eikä sitä suositella, koska se saattaa voimistaa inhaloitavien muskariiniantagonistien tai beeta₂-agonistien tunnettuja haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.9).

Hypokalemia

Samanaikainen hoito hypokalemiaa aiheuttavien lääkkeiden kanssa (metyyliksantiini johdannaiset, steroidit tai ei kaliumia säästävät diureetit) saattaa voimistaa beeta₂-adrenergisten agonistien mahdollista hypokalemiaa aiheuttavaa vaikutusta. Siksi niitä tulisi käyttää yhdessä varoen (ks. kohta 4.4).

Muut keuhkohtaumataudin hoidossa käytettävät lääkkeet

Vaikka varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty *in vivo*, inhaloitavaa umeklidinium-vilanterolia on käytetty yhdessä muiden keuhkohtaumataudin hoidossa käytettävien lääkkeiden, myös lyhytvaikutteisten sympatomimeettisten bronkodilataattoreiden ja inhaloitavien kortikosteroidien kanssa, eikä kliinisiä viitteitä lääkeaineiden yhteisvaikutuksista ole havaittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Umeklidinium-vilanterolin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, kun annettu vilanterolin altisteannos on ollut kliinisesti merkityksetön (ks. kohta 5.3).

Umeklidinium-vilanterolivalmistetta tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon odotettavissa oleva hyöty äidille oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan riskin.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö umeklidinium tai vilanteroli ihmisen rintamaitoon. Muita beeta₂-agonisteja on kuitenkin havaittu ihmisen rintamaidosta. Vastasynntyneeseen tai imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko umeklidinium-vilanterolihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Umeklidinium-vilanterolin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkimustietoa. Eläinkokeet osoittavat, etteivät umeklidinium ja vilanteroli vaikuta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Umeklidinium-vilanterolilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on nenänielun tulehdus (9 %).

Haittavaikutustaulukko

ANORO ELLIPTA-valmisteen turvallisuusprofiili perustuu umeklidiniumin ja vilanterolin yhdistelmän ja yksittäisten komponenttien turvallisuuskokemuksiin kliinisestä kehitysohjelmasta, jossa oli mukana 6 855 keuhkohtaumatautipotilasta, sekä spontaaniin raportointiin. Kliinisessä kehitysohjelmassa oli mukana 2 354 potilasta, jotka vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa saivat umeklidinium-vilanterolia kerran vuorokaudessa 24 viikon ajan tai kauemmin. 24 viikon tutkimuksissa 1 296 potilasta sai suositellun annoksen 55/22 mikrogrammaa ja 832 potilasta sai suuremman annoksen, 113/22 mikrogrammaa. 226 potilasta sai 113/22 mikrogrammaa 12 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa.

Taulukossa mainittujen haittavaikutusten kohdalla ilmoitettavat esiintymistiheydet perustuvat kyseisten haittavaikutusten raakoihin ilmaantuvuuslukuihin, jotka on saatu yhdistämällä tiedot viidestä 24 viikon tutkimuksesta ja yhdestä 12 kuukauden turvallisuustutkimuksesta.

Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Infektiot ja tartunnat	Virtsatieinfektio Poskiontelotulehdus Nenänieluntulehdus Nielutulehdus Ylähengitystieinfektio	Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyyssreaktiot, mukaan lukien: Ihottuma Anafylaksia, angioedeema, ja urtikaria	Melko harvinainen Harvinainen
Hermosto	Päänsärky Vapina Makuhäiriö Huimaus	Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Tuntematon
Silmät	Näön hämärtyminen Glaukooma Kohonnut silmänpaine Silmäkipu	Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen
Sydän	Eteisvärinä Supraventrikulaarinen takykardia Idioventrikulaarinen kammioritymi Takykardia Supraventrikulaariset lisälyönnit Sydämentykytys	Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä Suunielun kipu Dysfonia Paradoksaalinen bronkospasmi	Yleinen Yleinen Melko harvinainen Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ummetus Suun kuivuminen	Yleinen Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsaumpi Virtsaamisvaikeudet Virtsarakon kaulan obstruktio	Harvinainen Harvinainen Harvinainen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Umeklidinium-vilanterolin yliannostus aiheuttaa todennäköisesti yksittäisten aineosien vaikutuksista johtuvia merkkejä ja oireita, jotka vastaavat inhaloitavien muskariinireseptorien salpaajien tunnettuja haittavaikutuksia (esim. suun kuivuminen, silmien mukautumiskyvyn häiriöt ja takykardia) tai muiden beeta₂-agonistien yliannostukseen liittyviä oireita (esim. sydämen rytmihäiriöt, vapina, päänsärky, sydämentykytys, pahoinvointi, hyperglykemia ja hypokalemia).

Yliannostapauksissa on annettava asianmukaista tukihoitoa ja potilaan tilaa on seurattava tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet adrenergisten lääkeaineiden ja antikolinergien yhd.valm.sis.kolm.yhd. kortikosteroidien kanssa, ATC-koodi: R03AL03

Vaikutusmekanismi

Umeklidinium-vilanteroli on pitkävaikutteisen muskariinireseptorisalpaajan ja pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin (LAMA ja LABA) inhaloitava yhdistelmävalmiste. Inhaloituina molemmat yhdisteet vaikuttavat paikallisesti hengitysteissä ja saavat aikaan keuhkoputkissa keuhkoputkien laajenemisen eri mekanismeilla.

Umeklidinium

Umeklidinium on pitkävaikutteinen muskariinireseptorisalpaaja (jota kutsutaan myös antikolinergiksi). Se on kinokliidiini johdos, joka vaikuttaa useisiin muskariinireseptorien alatyyppeihin. Umeklidinium laajentaa keuhkoputkia estämällä kilpailevasti asetyylikoliinin sitoutumista muskariinireseptoreihin hengitysteiden sileissä lihaksissa. Sitoutuminen ihmisen muskariinireseptoreiden M3-alatyyppiin purkautuu hitaasti *in vitro*, ja prekliinisessä mallissa suoraan keuhkoihin annettuna sen vaikutus kestää pitkään *in vivo*.

Vilanteroli

Vilanteroli on selektiivinen pitkävaikutteinen beeta₂-adrenergisten reseptorien agonisti (LABA). Beeta₂-agonistien, myös vilanterolin, farmakologiset vaikutukset johtuvat ainakin osittain solunsisäisen adenyylaattisyklaasin stimuloitumisesta. Adenyylaattisyklaasi on entsyymi, joka katalysoi adenosiniinifosfaatin (ATP) muuttumista syklisteksi 3',5'-adenosiinimonofosfaatiksi (syklisteksi AMP:ksi). Syklisen AMP:n lisääntyminen johtaa keuhkoputkien sileän lihaksen relaksaatioon ja estää välittömän yliherkkyyssreaktion välittäjäaineiden vapautumisen soluista, erityisesti syöttösoluista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kuusi kuukautta kestäneet vaiheen III tutkimukset osoittivat, että kerran vuorokaudessa annettu umeklidinium-vilanteroli paransi keuhkojen toimintaa (uloshengityksen sekuntikapasiteetin [FEV₁] perusteella) kliinisesti merkitsevällä tavalla 24 tunnin ajaksi lumevalmisteseen verrattuna. Paranema ilmeni 15 minuuttia ensimmäisen annoksen antamisen jälkeen (paranema lumelääkkeeseen verrattuna 112 ml ($p < 0,001^1$)). Suurin FEV₁-arvon paranema (huippuarvon keskiarvo) kuuden ensimmäisen tunnin aikana annoksen jälkeen lumevalmisteseen verrattuna oli 224 ml ($p < 0,001^*$) viikolla 24. Näyttää takyfylaksiasta tai ANORO ELLIPTA-valmisteen tehon heikkenemisestä ei havaittu ajan myötä.

Sydämen sähköinen toiminta

Umeklidinium-vilanterolin vaikutusta QT-aikaan arvioitiin QT-tutkimuksessa, jossa vertailuaineina olivat lumevalmiste ja vaikuttava lääkeaine (moksifloksasiini). Umeklidinium-vilanterolia annettiin 103 terveelle tutkittavalle 113/22 mikrogrammaa tai 500/100 mikrogrammaa (umeklidiniumannos oli 8 kertaa suurempi ja vilanterolin 4 kertaa suurempi kuin suositeltu annos) kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan. Suurin ero (keskiarvo) QT-ajan pitenemisessä (korjattu Friderician menetelmällä, QT_cF) lumevalmisteseen verrattuna, korjattuna suhteessa lähtöarvoon, oli 4,3 millisekuntia (90 %:n CI = 2,2–6,4) 10 minuutin kuluttua 113/22 mikrogramman umeklidinium-vilanteroliannoksen ottamisesta ja 8,2 millisekuntia (90 %:n CI = 6,2–10,2) 30 minuutin kuluttua 500/100 mikrogramman umeklidinium-vilanteroliannoksen ottamisesta. Umeklidinium-vilanterolin annoksella 113/22 mikrogrammaa ei havaittu olevan kliinisesti merkitsevää rytmihäiriöille altistavaa QT-ajan pitenemiseen liittyvää vaikutusta.

Myös annoksesta riippuvaa sydämen sykkeen nopeutumista havaittiin. Suurin sydämen syketeheyksien ero (keskiarvo) lumevalmisteseen verrattuna, lähtöarvon suhteen korjattuna, oli 10 minuutin kuluttua annetun 113/22 mikrogramman umeklidinium-vilanteroliannoksen jälkeen 8,4 lyöntiä/min (90 %:n CI = 7,0–9,8) ja 20,3 lyöntiä/min (90 %:n CI = 18,9–21,7) vastaavasti 10 minuutin kuluttua annetun 500/100 mikrogramman umeklidinium-vilanteroliannoksen jälkeen.

Lisäksi ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia sydämen rytmiin 24 tunnin Holter-rekisteröinnissä 53 keuhkohtaumatautipotilaalla, jotka saivat umeklidinium-vilanterolihoitoa 6 kuukauden tutkimuksessa 55/22 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa, eikä myöskään 55 potilaalla, jotka saivat 113/22 mikrogrammaa umeklidinium-vilanterolia kerran vuorokaudessa toisessa 6 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa, eikä 226 potilaalla, jotka saivat 113/22 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 12 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kerran vuorokaudessa annetun umeklidinium-vilanterolin kliinistä tehoa arvioitiin kahdeksassa kolmannen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 6 835 kliinisesti diagnosoitua keuhkohtaumatautia sairastavaa aikuista potilasta; 5 618 potilasta viidestä kuusi kuukautta kestäneestä tutkimuksesta (kaksi lumevertailututkimusta ja kolme vaikuttavalla vertailuaineella [tiotropium] tehtyä

¹ Tutkimuksessa käytettiin hierarkkista tilastollista testausmenetelmää. Saadun tuloksen perusteella ei voida arvioida tilastollista merkitsevyyttä, koska hierarkkisesti edeltävässä testituloksessa ei saavutettu tilastollisesti merkitsevää tulosta.

tutkimusta), 655 potilasta kahdesta kolme kuukautta kestäneestä tutkimuksesta, joissa mitattiin rasisutensietoa/keuhkotoimintoja, ja 562 potilasta 12 kuukauden tukitutkimuksesta.

Vaikutukset keuhkojen toimintaan

ANORO ELLIPTA paransi keuhkojen toimintaa (kun kriteerinä oli jäännös (trough) FEV₁-arvon muutos lähtötilanteeseen verrattuna) useissa tutkimuksissa. Yhdessä kuusi kuukautta kestäneessä vaiheen III tutkimuksessa ANORO ELLIPTA paransi tilastollisesti merkitsevästi jäännös FEV₁-arvoa (ensisijainen päätetapahtuma) verrattuna lumevalmisteseen, ja kumpaankin yksinään annettuun aineosaan viikolla 24. Tämän lisäksi kahdessa kolmesta vaikuttavalla vertailuaineella tehdystä tutkimuksesta, joiden kesto oli kuusi kuukautta, ANORO ELLIPTA paransi jäännös FEV₁-arvoa kliinisesti merkityksellisesti ja tilastollisesti merkitsevästi verrattuna tiotropiumiin. Kolmannessa vaikuttavalla vertailuaineella tehdyssä tutkimuksessa jäännös FEV₁-arvon muutos oli numeerisesti suurempi verrattuna tiotropiumiin (ks. taulukko 1). Keuhkoputkia laajentavan tehon ei havaittu heikkenevän ajan myötä.

Oireenmukaiset hoitotulokset

Hengenahdistus:

ANORO ELLIPTA vähensi hengenahdistusta tilastollisesti merkitsevästi ja kliinisesti merkityksellisesti, mikä perustui viikolla 24 mitattuun TDI-pistearvon (transition dyspnoea index (TDI) focal score) muutokseen lumevalmisteseen verrattuna (olennaisin toissijainen päätetapahtuma) (ks. taulukko 1). TDI-pistearvon paranema kumpaankin yksinään annettuun aineosaan ja tiotropiumiin verrattuna ei ollut tilastollisesti merkitsevä (ks. taulukko 1).

Niiden potilaiden osuus, joilla todettiin vähintään pienin kliinisesti merkittäväksi arvioitu muutos (MCID), eli vähintään yhden yksikön ero TDI-pistearvoissa viikolla 24, oli suurempi ANORO ELLIPTA-valmistetta saaneiden ryhmässä (58 %), kuin lumeryhmässä (41 %) tai kummassakaan yksittäisiä aineosia saaneiden ryhmässä (53 % umeklidiniumia ja 51 % vilanterolia).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu:

ANORO ELLIPTA paransi myös terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattuna SGRQ-kyselylomakkeella (St. George's Respiratory Questionnaire). Tästä on osoituksena viikolla 24 mitattu SGRQ-kokonaispistemäärän pieneneminen verrattuna lumevalmisteseen ja kumpaankin yksinään annettuun aineosaan (ks. taulukko 1). ANORO ELLIPTA pienensi SGRQ-kokonaispistemäärää tilastollisesti merkitsevästi verrattuna tiotropiumiin yhdessä kolmesta vaikuttavalla vertailuaineella tehdystä tutkimuksesta (ks. taulukko 1).

Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat vähintään pienimmän kliinisesti merkitseväksi arvioitun muutoksen (MCID) SGRQ-pistearvossa (4 yksikön lasku lähtöarvosta) viikolla 24, oli suurempi ANORO ELLIPTA-ryhmässä (49 %), kuin lumeryhmässä (34 %) ja kummassakin yksittäisiä aineosia saaneiden ryhmässä (44 % umeklidinium- ja 48 % vilanteroliryhmässä). Yhdessä vaikuttavalla vertailuaineella tehdyssä tutkimuksessa suurempi osa ANORO ELLIPTA-valmistetta saaneista potilaista (53 %) verrattuna tiotropiumryhmään (46 %) saavutti kliinisesti merkitsevän paraneman SGRQ-kokonaispistemäärässä viikolla 24. Kahdessa muussa vaikuttavalla vertailuaineella tehdyssä tutkimuksessa yhtä suuri osa ANORO ELLIPTA- ja tiotropiumryhmien potilaista saavutti vähintään kliinisesti merkitseväksi arvioitun muutoksen: ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogrammaa saaneiden ryhmässä 49 % ja 54 % ja tiotropiumryhmässä 52 % ja 55 %.

Kohtauslääkkeiden käyttö

ANORO ELLIPTA vähensi kohtauslääkkeenä käytetyn salbutamolin käyttöä viikkojen 1-24 aikana lumevalmisteseen ja umeklidiniumiin verrattuna (ks. taulukko 1), ja kohtauslääkkeettömien päivien osuus lisääntyi lähtötasosta ANORO ELLIPTA-ryhmässä (keskimäärin 11,1 %) kuin lumelääkeryhmässä, jossa kohtauslääkkeettömien päivien osuus pieneni lähtötasosta (keskimäärin 0,9 %).

Kolmessa vaikuttavalla vertailuaineella tehdyssä tutkimuksessa ANORO ELLIPTA vähensi kohtauslääkkeenä käytetyn salbutamolin käyttöä verrattuna tiotropiumiin. Tutkimusten kesto oli kuusi kuukautta. Tilastollisesti merkitsevä vähenemä havaittiin näistä kahdessa tutkimuksesta (ks. taulukko 1).

ANORO ELLIPTAa saaneilla kohtauslääkkeettömien päivien osuus lisääntyi lähtötasosta enemmän (keskiarvon vaihteluväli 17,6 % – 21,5 %) verrattuna tiotropiumiin (keskiarvon vaihteluväli 11,7 % – 13,4 %) kaikissa kolmessa tutkimuksessa.

Taulukko 1. Keuhkofunktio-, oire- ja elämänlaatutulokset viikolla 24

	Hoitojen välinen_ero ¹ (95 %-n luottamusväli, p-arvo)			
ANORO ELLIPTA 55/22 mikrog – hoitoverailut	Jäännös (trough) FEV₁-arvo (ml)	TDI-pistearvo	SGRQ- kokonaispistemäärä	Kohtauslääkkeiden käyttö
ANORO ELLIPTA (n = 413) vs. lumelääke (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. umeklidinium 55 mikrog (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. vilanteroli 22 mikrog (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. tiotropium 18 mikrog (n = 451) (Tutkimus 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. tiotropium 18 mikrog (n = 203) (Tutkimus 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– (-0,5)) 0,022
ANORO ELLIPTA (n = 217) vs. tiotropium 18 mikrog (n = 215) (Tutkimus DB2113374)	60 (10–109) 0,018*		-0,17 (-2,85–2,52) 0,904	-0,6 (-1,2–0,0) 0,069

n = Hoitoryhmään (intent-to-treat) kuuluvien lukumäärä

mikrog = mikrogrammaa

n/e = ei arvioitu

1. Pienimmän neliösumman keskiarvo (least squares mean)

2. Tutkimusten DB2113360 ja DB2113374 yhdistetyt tiedot

3. Ero vuorokauden suihkemäärien keskiarvossa viikkojen 1–24 aikana

Umeklidinium-vilanterolia tutkittiin myös suuremmalla annoksella (113/22 mikrogrammaa) 24 viikon lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa ja kahdessa kolmesta 24 viikon aktiivi-kontrolloidusta tutkimuksesta. Tulokset olivat samanlaiset kuin ANORO ELLIPTA-annoksella saadut ja täydensivät jo aikaisemmin saatua näyttöä ANORO ELLIPTA-valmisteen tehosta.

Keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheet

ANORO ELLIPTA pienensi keuhkohtaumataudin keskivaikean/vaikean pahenemisvaiheen riskiä 50 % lumevalmisteseen verrattuna 24 viikon lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joilla on oireinen keuhkohtaumatauti (analyysi ajasta ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen, vaarasuhde (Hazard Ratio, HR))

oli 0,5; 95 % CI = 0,3–0,8, $p = 0,004^*$); 20 % umeklidiniumiin verrattuna (HR 0,8; 95 % CI = 0,5–1,3, $p = 0,391$) ja 30 % vilanteroliin verrattuna (HR 0,7; 95 % CI = 0,4–1,1 $p = 0,121$).

Yhdessä kolmesta vaikuttavalla vertailuaineella tehdystä tutkimuksesta potilailla, joilla on oireinen keuhkohtaumatauti, keuhkohtaumataudin keskivaikean/vaikean pahenemisvaiheen riski tiotropiumiin verrattuna pieneni 50 % (HR oli 0,5; 95 % CI = 0,3–1,0, $p = 0,044$). Kahdessa muussa tutkimuksessa keskivaikean/vaikean pahenemisvaiheen riski suureni 20 % ja 90 % (HR 1,2; 95 % CI = 0,5–2,6, $p = 0,709$ ja HR oli 1,9; 95 % CI = 1,0–3,6, $p = 0,062$). Kyseisiä tutkimuksia ei oltu erityisesti suunniteltu arvioimaan hoidon vaikutusta keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheisiin. Potilaat, joilla ilmeni pahenemisvaiheita, suljettiin pois tutkimuksesta.

Tehon määrittäystä tukevat tutkimukset

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa 52 viikon tutkimuksessa (CTT116855, IMPACT), johon osallistuneilla 10 355 oireisen keuhkohtaumataudin aikuispotilaalla oli anamneesissaan vähintään 1 keskivaikea tai vaikea pahenemisvaihe edeltäneiden 12 kk aikana, satunnaistettiin (1:2:2) saamaan kerran vuorokaudessa yhdestä inhalaattorista otettavaa umeklidinium/vilanterolihoitoa (UMEC/VI 55/22 mikrogrammaa), flutikasofuroaatti/umeklidinium/vilanterolihoitoa (FF/UMEC/VI 92/55/22 mikrogrammaa) tai flutikasonifuroaatti/vilanterolihoitoa (FF/VI 92/22 mikrogrammaa). Ensisijainen päätetapahtuma oli hoidon aikana keskivaikeiden ja vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuinen määrä FF/UMEC/VI-valmisteella hoidetuilla potilailla verrattuna FF/VI-valmisteeseen ja UMEC/VI-valmisteeseen. Keskimääräinen vuotuinen pahenemisvaiheiden määrä oli FF/UMEC/VI-hoidolla 0,91 ja FF/VI-hoidolla 1,07 ja UMEC/VI-hoidolla 1,21.

FF/UMEC/VI pienensi keskivaikean/vaikean pahenemisvaiheen riskiä FF/VI-hoitoon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi 14,8 % (perustuen analyysiin ajasta ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen) (HR 0,85; 95 % CI = 0,80–0,91; $p < 0,001$), ja vastaavasti UMEC/VI-hoitoon verrattuna 16,0 % (perustuen analyysiin ajasta ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen) (HR 0,84; 95 % CI = 0,78–0,91; $p < 0,001$).

Rasituksensieto ja keuhkotilavuudet

ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogrammaa paransi suorituskykyä lumevalmisteeseen verrattuna toisessa tehdyistä kahdesta tutkimuksesta, jossa mitattiin suoritus aika (exercise endurance time, EET) ESWT-kävelytestissä (endurance shuttle walk test, ESWT). Aikuisilla keuhkohtaumatautipotilailla, joilla oli hyperinflaatiota (toiminnallinen jäännöskapasiteetti [FRC] > 120 %), keuhkofunktioarvot paranivat verrattuna lumeryhmään molemmissa tutkimuksissa. Ensimmäisessä tutkimuksessa ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogrammaa paransi suoritus aikaa (EET) tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevästi (perusteena pienin kliinisesti merkitseväksi arvioitu muutos (MCID) 45–85 sekuntia) lumevalmisteeseen verrattuna 3 tunnin kuluttua annoksesta viikolla 12 (69,4 sekuntia [$p = 0,003$]). Suoritus ajan paranema lumevalmisteeseen verrattuna todettiin päivänä 2 ja se oli yhä havaittavissa viikoilla 6 ja 12. Toisessa tutkimuksessa ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogramman ja lumevalmisteen hoitojen välinen ero suoritus ajassa oli 21,9 sekuntia ($p = 0,234$) viikolla 12.

Ensimmäisessä tutkimuksessa viikolla 12 ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogrammaa paransi tilastollisesti merkitsevästi lumevalmisteeseen verrattuna myös keuhkotilavuuksien muutosta lähtötasosta mitattuna juuri ennen seuraavaa lääkeannosta (trough) ja mitattuna kolme tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen (muutokset vastaavasti, sisäänhengityskapasiteetti: 237 ml ja 316 ml; jäännöstilavuus: -446 ml ja -643 ml ja toiminnallinen jäännöskapasiteetti: -351 ml ja -522 ml, kaikissa $p < 0,001$). Toisessa tutkimuksessa viikolla 12 ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogrammaa paransi lumevalmisteeseen verrattuna keuhkotilavuuksien muutosta lähtötasosta mitattuna juuri ennen seuraavaa lääkeannosta (trough) ja mitattuna kolme tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen (muutokset vastaavasti, sisäänhengityskapasiteetti:

198 ml ja 238 ml, jäännöstilavuus: -295 ml ja -351 ml ja toiminnallinen jäännöskapasiteetti: -238 ml ja -302 ml, kaikissa $p < 0,001^*$).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset ANORO ELLIPTA-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien keuhkohtaumataudin hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Inhaloitavan umeklidiniumin ja vilanterolin yhdistelmävalmisteen yksittäisten komponenttien farmakokinetiikka oli samanlainen kuin erikseen annettujen vaikuttavien aineiden. Farmakokineettisesti kumpaan aineeseen voidaan siis tarkastella erikseen.

Imeytyminen

Umeklidinium

Kun umeklidiniumia annettiin inhalaationa terveille tutkittaville, maksimipitoisuus ($C_{\max}$) saavutettiin 5–15 minuutin kuluttua. Inhaloidun umeklidiniumin absoluuttinen hyötyosuus oli keskimäärin 13 % annoksesta, ja suusta imeytyneen lääkeaineen osuus oli merkityksetön. Toistuvien inhaloitujen umeklidiniumannosten jälkeen vakaa tila saavutettiin 7–10 vuorokauden kuluessa, jolloin kumuloituminen oli 1,5–1,8-kertainen.

Vilanteroli

Kun vilanterolia annettiin inhalaationa terveille tutkittaville, maksimipitoisuus ($C_{\max}$) saavutettiin 5–15 minuutin kuluttua. Inhaloidun vilanterolin absoluuttinen hyötyosuus oli 27 %, ja suusta imeytyneen lääkeaineen osuus oli merkityksetön. Toistuvien inhaloitujen vilanteroliannosten jälkeen vakaa tila saavutettiin 6 vuorokauden kuluessa, ja kumuloituminen oli enintään 2,4-kertainen.

Jakautuminen

Umeklidinium

Laskimoon annetun umeklidiniumin jakautumistilavuuden keskiarvo oli terveissä tutkittavissa 86 litraa. Plasman proteiineihin sitoutunut osuus oli ihmisen plasmassa keskimäärin 89 % *in vitro*.

Vilanteroli

Laskimoon annetun vilanterolin vakaan tilan aikainen jakautumistilavuuden keskiarvo oli terveissä tutkittavissa keskimäärin 165 litraa. Vilanterolin sitoutuminen punasoluihin on vähäistä. Plasman proteiineihin sitoutunut osuus oli ihmisen plasmassa keskimäärin 94 % *in vitro*.

Biotransformaatio

Umeklidinium

In vitro -tutkimukset osoittivat, että umeklidinium metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 -entsyymin 2D6 (CYP2D6) välityksellä ja se on kuljetusproteiini P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraatti. Umeklidinium metaboloituu ensisijaisesti oksidatiivisen metabolian kautta (hydroksylaatio, O-dealkylaatio) ja sen jälkeen konjugoitumalla (glukuronidaatio jne.), minkä seurauksena syntyy lukuisia

* Tutkimuksessa käytettiin hierarkkista tilastollista testausmenetelmää. Saadun tuloksen perusteella ei voida arvioida tilastollista merkittävyyttä, koska hierarkkisesti edeltävässä testituloksessa ei saavutettu tilastollisesti merkitsevää tulosta.

metaboliitteja, joiden farmakologinen vaikutus on joko heikentynyt tai joiden farmakologista vaikutusta ei ole määritetty. Metaboliittien aikaansaama systeeminen altistus on vähäinen.

Vilanteroli

In vitro -tutkimukset osoittivat, että vilanteroli metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 -entsyymien 3A4 (CYP3A4) välityksellä ja se on kuljetusproteiini P-gp:n substraatti. Se metaboloituu pääasiassa O-dealkylaation välityksellä useiksi metaboliiteiksi, joilla beeta₁- ja beeta₂-agonistivaikutus on huomattavasti pienempi kuin vilanterolilla. Tutkimuksessa, jossa radioaktiivisesti merkittyä vilanterolia annettiin ihmisille suun kautta, metabolinen profiili plasmassa sopi voimakkaaseen ensikierron metaboliaan. Metaboliittien aikaansaama systeeminen altistus on vähäinen.

Eliminaatio

Umeklidinium

Laskimoon annetun umeklidiniumin plasmapuhdistuma oli 151 litraa tunnissa. Laskimoon annetusta radioaktiivisesti merkitystä annoksesta noin 58 % (tai 73 % todetusta radioaktiivisuudesta) erittyi ulosteeseen 192 tunnin kuluessa annosta. Virtsaan erittyi 22 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta 168 tunnin kuluessa (27 % todetusta radioaktiivisuudesta). Lääkkeestä peräisin olevan materiaalin erittyminen ulosteeseen laskimoon annetun annoksen jälkeen osoittaa erittymistä sappeen. Terveille miehille suun kautta annetun annoksen jälkeen radioaktiivisuus erittyi kokonaisuudessaan ensisijaisesti ulosteeseen (92 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta tai 99 % todetusta radioaktiivisuudesta) 168 tunnin kuluessa. Alle 1 % oraalista annoksesta (1 % todetusta radioaktiivisuudesta) erittyi virtsaan, mikä viittaa merkityksettömän vähäiseen imeytymiseen oraalisen annoksen jälkeen. Inhaloituina annoksina 10 vuorokauden ajan terveille tutkittaville annetun umeklidiniumin eliminoitumisen puoliintumisaika plasmassa oli keskimäärin 19 tuntia, ja 3–4 % lääkeaineesta erittyi muuttumattomana virtsaan vakaan tilan aikana.

Vilanteroli

Laskimoon annetun vilanterolin plasmapuhdistuma oli 108 litraa tunnissa. Radioaktiivisesti merkityn oraalisen vilanteroliannoksen jälkeen massatasapainotutkimus osoitti, että 70 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 30 % ulosteeseen. Vilanteroli eliminoitui ensisijaisesti metaboloitumalla, minkä jälkeen metaboliitit erittyivät virtsaan ja ulosteeseen. Inhaloituina annoksina 10 vuorokauden ajan annetun vilanterolin eliminoitumisen puoliintumisaika plasmassa oli keskimäärin 11 tuntia.

Erityisryhmät

Läkkäät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että umeklidiniumbromidin farmakokinetiikka oli samanlainen yli 65-vuotiaiden ja alle 65-vuotiaiden keuhkohtaumatautipotilaiden elimistössä.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei todettu viitteitä systeemisen umeklidinium- tai vilanterolialtistuksen ($C_{\max}$ ja AUC) suurenemisesta umeklidinium-vilanterolin antamisen jälkeen (umeklidiniumin annos kaksinkertainen suositeltuun annokseen verrattuna ja vilanterolin annos suositellun annoksen mukainen), eikä proteiiniin sitoutumisessa havaittu eroja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ja terveiden tutkittavien välillä.

Maksan vajaatoiminta

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla (Child–Pugh luokka B) ei todettu viitteitä umeklidiniumin eikä vilanterolin lisääntyneestä systeemivaikutuksesta ($C_{\max}$ ja AUC) umeklidinium-vilanterolin antamisen jälkeen, kun umeklidiniumin annos oli kaksinkertainen suositeltuun annokseen verrattuna ja vilanterolin annos oli suositellun annoksen mukainen. Proteiiniin sitoutumisessa ei havaittu eroja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien ja terveiden tutkittavien välillä. Umeklidinium-vilanterolia ei ole arvioitu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla.

Muut erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei umeklidiniumin tai vilanterolin annosta tarvitse muuttaa iän, etnisen taustan, sukupuolen, inhaloitavan kortikosteroidin käytön eikä painon perusteella. Hitailla CYP2D6-metaboloijilla tehdyssä tutkimuksessa geneettisen CYP2D6-polymorfian ei todettu vaikuttavan kliinisesti merkitsevästi systeemiseen umeklidiniumaltistukseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa, joissa umeklidiniumia ja vilanterolia annettiin sekä yksinään että yhdistelmänä, havainnot vastasivat joko muskariinireseptoriantagonistien tai beeta₂-agonistien primaariseen farmakologiaan ja/tai paikalliseen ärsyttävyyteen liittyviä tyypillisiä löydöksiä. Seuraavat tiedot perustuvat yksittäisillä aineosilla tehtyihin tutkimuksiin.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Umeklidinium ei ollut genotoksinen standardoiduissa sarjatesteissä, eikä karsinogeeninen hiirien ja rottien koko eliniän kestäneissä inhalaatiotutkimuksissa, kun altistus oli ≥ 26 tai ≥ 22 -kertainen verrattuna 55 mikrogramman umeklidiniumannoksen ihmiselle aiheuttamaan kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella.

Vilanteroli (alfa-fenyylisinnamaattina) ja trifenyylitikkahappo eivät olleet genotoksisia geneettisissä toksisuustutkimuksissa, mikä osoittaa, ettei vilanteroli (trifenataattina) aiheuta genotoksisuuden vaaraa ihmisille. Elinikäisissä inhalaatiotutkimuksissa vilanterolitriphenataatti, kuten aikaisempien löydösten perusteella muutkin beeta₂-agonistit, aiheutti proliferatiivisia vaikutuksia naarasrottien ja -hiirien lisääntymiselimissä ja rotan aivolisäkkeessä. Kasvainten ilmaantuvuus ei lisääntynyt rotissa eikä hiirissä, kun altistus oli 0,5 tai 13-kertainen verrattuna 22 mikrogramman vilanteroliannoksen ihmiselle aiheuttamaan kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella.

Lisääntymistoksisuus

Umeklidinium ei aiheuttanut epämuodostumia rotille tai kaniineille. Pre- ja postnataalisessa tutkimuksessa rotille ihon alle annettu umeklidinium johti emon painonnousun hidastumiseen ja ravinnonkulutuksen pienenemiseen ja vieroittamattomien poikasten vähäiseen painon laskuun, kun emoilte annettu annos oli 180 mikrogrammaa/kg/vrk (noin 80-kertainen verrattuna 55 mikrogramman umeklidiniumannoksen ihmiselle aiheuttamaan kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella).

Vilanteroli ei aiheuttanut epämuodostumia rotille. Kaniineille tehdyissä inhalaatiotutkimuksissa vilanteroli aiheutti samanlaisia vaikutuksia kuin muidenkin beeta₂-agonisten on havaittu aiheuttavan (suulakihalkio, avoimet silmäluomet, rintalastan segmenttien yhteen kasvaminen ja raajan taipuminen/kiertyminen virheasentoon), kun altistus oli 6-kertainen verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella. Vaikutuksia ei havaittu, kun ihon alle annetun annoksen aikaansaama altistus oli 36-kertainen verrattuna 22 mikrogramman vilanteroliannoksen ihmiselle aiheuttamaan kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Käytönaikainen kesto aika pakkauksen avaamisen jälkeen: 6 viikkoa

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Jos inhalaattoria säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmetä huoneenlämmössä vähintään tunnin ajan ennen käyttöä.

Säilytä inhalaattoria suljetussa pakkauksessaan sen suojelemiseksi kosteudelta, ja ota se pois kotelosta vasta juuri ennen ensimmäistä käyttökertaa.

Kirjoita laitteen etiketissä varattuun tilaan päivämäärä, johon mennessä lääke on käytettävä. Päivämäärä tulisi lisätä heti, kun laite on poistettu pakkauksesta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

ELLIPTA-inhalaattorissa on vaaleanharmaa runko-osa, punainen suokappaleen suoja ja annoslaskuri. Laite on pakattu foliolaminaattilaatikkoon, jossa on mukana silikageeli-kuivatusainepussi. Foliolaminaattilaatikko on suljettu repäistävällä foliokannella.

Inhalaattori on moniosainen laite, jonka valmistusaineet ovat polypropyleeni, polyetyleni (HDPE), polyoksimetyleni, polybutyleenitereftalaatti, akryyliniitrilibutadieenistyreeni, polykarbonaatti ja ruostumaton teräs.

Laitteessa on kaksi alumiinifolioliuskaa, joissa on 7 tai 30 annosta.

Pakkauskoot: 1 inhalaattori, jossa 7 tai 30 annosta.

Kerrannaispakkaukset, joissa 90 annosta (3 inhalaattoria, kussakin 30 annosta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.5.2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. tammikuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty riskienhallintasuunnitelma (RMP) tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (YKSITTÄISPAKKAUKSET)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ANORO ELLIPTA 55 mikrogrammaa/22 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, annosteltu umeklidinium/vilanteroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi inhaloitu annos sisältää 55 mikrogrammaa umeklidiniumia (vastaa 65 mikrogrammaa umeklidiniumbromidia) ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

3. APUAINEET

Apuaineet: laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, annosteltu.
1 inhalaattori, jossa 7 annosta
1 inhalaattori, jossa 30 annosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kerran vuorokaudessa
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Inhalaatioon
Älä ravista.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivatusainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/898/001 1 inhalaattori, jossa 7 annosta

EU/1/14/898/002 1 inhalaattori, jossa 30 annosta

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

anoro ellipta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (BLUE BOX TIEDOILLA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ANORO ELLIPTA 55 mikrogrammaa/22 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, annosteltu
umeklidinium/vilanteroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi inhaloitu annos sisältää 55 mikrogrammaa umeklidiniumia (vastaa 65 mikrogrammaa umeklidiniumbromidia) ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

3. APUAINEET

Apuaineet: laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, annosteltu.
Kerrannaispakkaus: 90 (3 inhalaattoria, kussakin 30 annosta).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kerran vuorokaudessa
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Inhalaatioon
Älä ravista.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivatusainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/898/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

anoro ellipta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteiden.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KERRANNAISPAKKAUKSEN FOLIOLAMINAATTILAATIKKO (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ANORO ELLIPTA 55 mikrogrammaa/22 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, annosteltu umeklidinium/vilanteroli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi inhaloitu annos sisältää 55 mikrogrammaa umeklidiniumia (vastaa 65 mikrogrammaa umeklidiniumbromidia) ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

3. APUAINEET

Apuaineet: laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, annosteltu
1 inhalaattori, jossa 30 annosta
Kerrannaispakkauksen osa, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kerran vuorokaudessa
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Inhalaatioon
Älä ravista.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivatusainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/898/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

anoro ellipta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

FOLIOLAMINAATTILAATIKON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ANORO ELLIPTA 55/22 mikrog inhalaatiojauhe
umeklidinium/vilanteroli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Älä avaa ennen kuin olet valmis ottamaan annoksen.
Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.
7 annosta
30 annosta

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LAITTEEN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ANORO ELLIPTA 55/22 mikrog inhalaatiojauhe
umeklidinium/vilanteroli
Inhalaatioon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytönaikainen kesto aika: 6 viikkoa.
Käytettävä ennen:

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

7 annosta
30 annosta

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ANORO ELLIPTA 55 mikrogrammaa/22 mikrogrammaa, inhalaatiojauhe, annosteltu umeklidinium/vilanteroli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ANORO ELLIPTA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ANORO ELLIPTA-valmistetta
3. Miten ANORO ELLIPTA-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ANORO ELLIPTA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
Vaiheittaiset käyttöohjeet

1. Mitä ANORO ELLIPTA on ja mihin sitä käytetään

ANORO ELLIPTA sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, umeklidiniumbromidia ja vilanterolia. Nämä kuuluvat lääkeaineryhmään, josta käytetään nimitystä bronkodilaattorit.

Mihin ANORO ELLIPTA-valmistetta käytetään

ANORO ELLIPTA-valmistetta käytetään aikuisten keuhkohtaumataudin (**COPD**) hoitoon. Keuhkohtaumatauti on pitkäaikainen sairaus, jossa ilmenee hengitysvaikeuksia, jotka vähitellen pahenevat.

Keuhkohtaumataudissa keuhkoputkia ympäröivät lihakset supistuvat. Tämä lääke estää keuhkoputkia ympäröivien lihasten supistumista, mikä helpottaa ilman virtausta sisään ja ulos. Säännöllisesti käytettynä se voi auttaa pitämään hengitysvaikeudet hallinnassa ja vähentää keuhkohtaumataudin vaikutuksia jokapäiväisessä elämässä.

ANORO ELLIPTA-valmistetta ei tule käyttää äkillisen hengenahdistuskohtauksen tai hengityksen vinkumisen lievittämiseen.

Tällaisissa kohtauksissa on käytettävä nopeavaikutteista hengitettävää (inhaloitavaa) kohtauslääkettä (esimerkiksi salbutamolia). Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ei ole nopeavaikutteista kohtauslääkettä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ANORO ELLIPTA-valmistetta

Älä käytä ANORO ELLIPTA-valmistetta:

- jos olet **allerginen** umeklidiniumille, vilanterolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos epäilet, että tämä koskee sinua, **älä käytä** tätä lääkettä, ennen kuin olet tarkistanut asian lääkäriltä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä, jos sinulla on:

- **astma** (Älä käytä ANORO ELLIPTA-valmistetta astman hoitoon)
- **sydänvaivoja** tai **korkea verenpaine**
- silmäsairaus, josta käytetään nimitystä **ahdaskulmaglaukooma**
- **suurentunut eturauhanen, virtsaamisvaikeuksia** tai **virtsaamisesta**
- **epilepsia**
- **kilpirauhasvaivoja**
- veren **alhainen kaliumpitoisuus**
- **diabetes**
- **vaikea maksasairaus.**

Tarkista asia lääkäriltä, jos epäilet, että jokin näistä saattaa koskea sinua.

Hengitysvaikeudet heti lääkkeenoton jälkeen

Jos sinulla ilmenee puristavaa tunnetta rintakehässä, yskää, hengityksen vinkumista tai hengenahdistusta heti ANORO ELLIPTA-annoksen ottamisen jälkeen:

lopetä tämän lääkkeen käyttö ja hakeudu heti lääkärin hoitoon, sillä kyseessä saattaa olla vakava tila, jota kutsutaan nimellä paradoksaalinen bronkospasmi.

Silmäoireet ANORO ELLIPTA-hoidon aikana

Jos sinulla ilmenee kipua tai epä mukavuuden tuntua silmissä, tilapäistä näön hämärtymistä, näet valokehiä tai värittyneitä näkymiä, ja huomaat samalla silmiesi punoittavan ANORO ELLIPTA-hoidon aikana:

lopetä tämän lääkkeen käyttö ja hakeudu heti lääkärin hoitoon. Nämä saattavat olla oireita akuutin ahdaskulmaglaukooman kohtauksesta.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa **lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.**

Muut lääkevalmisteet ja ANORO ELLIPTA

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos et ole varma mitä lääkkeesi sisältää.

Jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa siihen, miten tämä lääke tehoaa tai ne voivat todennäköisemmin altistaa haittavaikutuksille. Tällaisia lääkkeitä ovat:

- beetasalpaajat (kuten propranololi), joita käytetään **korkean verenpaineen** tai muiden **sydänsairauksien hoitoon**
- ketokonatsoli tai itrakonatsoli, joita käytetään **sieni-infektioiden hoitoon**
- klaritromysiini tai telitromysiini, joita käytetään **bakteeri-infektioiden hoitoon**
- ritonaviiri, jota käytetään **HIV-infektion hoitoon**
- valmisteet, jotka alentavat kaliumin määrää veressä, kuten esimerkiksi diureetit (nesteenpoistolääkkeet), tai jotkin astman hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten metyyliksantiini tai steroidit)
- muut tämän valmisteen kaltaiset pitkävaikutteiset lääkkeet, joita käytetään hengitysvaikeuksien hoitoon, esim. tiotropium, indakateroli. Älä käytä ANORO ELLIPTA-valmistetta, jos käytät jo näitä lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin näistä. Lääkäri saattaa haluta seurata tilaasi tarkemmin, jos käytät jotakin näistä valmisteista, koska ne voivat lisätä ANORO ELLIPTA-valmisteen haittavaikutuksia.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, **kysy lääkäriltä neuvoa** ennen tämän lääkkeen käyttöä. Älä käytä tätä lääkettä raskauden aikana, ellei lääkäri kehota niin tekemään.

Ei tiedetä, erittyvätkö ANORO ELLIPTA-valmisteen sisältämät aineet ihmisen rintamaitoon. **Jos imetät, kysy lääkäriltä neuvoa** ennen ANORO ELLIPTA-valmisteen käyttöä. Älä käytä tätä lääkettä imetyksen aikana, ellei lääkäri kehota niin tekemään.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ANORO ELLIPTA ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita.

ANORO ELLIPTA sisältää laktoosia

Jos lääkäri on todennut, ettei elimistösi siedä (intoleranssi) joitakin sokereita, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

3. Miten ANORO ELLIPTA-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositeltu annos on yksi inhalaatio kerran vuorokaudessa, samaan vuorokauden aikaan joka päivä. Lääke otetaan vain kerran vuorokaudessa, sillä sen vaikutus kestää 24 tuntia.

Älä käytä lääkettä enempää kuin lääkäri on määrännyt.

Käytä ANORO ELLIPTA-valmistetta säännöllisesti

On hyvin tärkeää, että käytät ANORO ELLIPTA-valmistetta joka päivä lääkärin ohjeiden mukaan. Tämä auttaa sinua pysymään oireettomana koko päivän ja yön.

ANORO ELLIPTA-valmistetta **ei** tule käyttää **äkillisen hengenahdistuskohtauksen tai hengityksen vinkumisen** lievittämiseen. Tällaisissa kohtauksissa on käytettävä nopeavaikutteista hengitettävää (inhaloitavaa) kohtauslääkettä (esimerkiksi salbutamolia).

Miten laitetta käytetään

Katso yksityiskohtaiset tiedot tämän pakkausselosteen lopusta, kohdasta ”Vaiheittaiset käyttöohjeet”.

ANORO ELLIPTA on tarkoitettu käytettäväksi inhalaationa. Kun käytät ANORO ELLIPTA-valmistetta, sinun on hengitettävä lääke keuhkoihisi suun kautta ELLIPTA-inhalaattoria käyttäen.

Jos oireet eivät lieviy

Jos keuhkoahdistusoireiden oireet (hengenahdistus, hengityksen vinkuminen, yskä) eivät lieviy tai ne pahenevat, tai jos käytät nopeavaikutteista kohtauslääkettäsi tavallista useammin:

ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian.

Jos käytät enemmän ANORO ELLIPTA-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa suuremman annoksen tätä lääkettä, **kysy välittömästi neuvoa lääkäriltä tai apteekista**, sillä saatat tarvita lääkärin hoitoa. Jos mahdollista, näytä heille laite, lääkepakkauksen tai tämä pakkausseloste. Sydämesi saattaa sykkiä normaalia nopeammin tai sinulla voi olla vapiseva olo, näköhäiriöitä, kuiva suu tai päänsärkyä.

Jos unohdat käyttää ANORO ELLIPTA-valmistetta

Älä inhaloï kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Inhaloï vain seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos hengityksesi alkaa vinkua tai sinulle tulee hengenahdistusta, ota nopeavaikutteista hengitettävää kohtauslääkettäsi (esim. salbutamolia) ja ota yhteyttä lääkäriin.

Jos lopetat ANORO ELLIPTA-valmisteen käytön

Käytä tätä lääkettä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Se tehoaa vain niin kauan kuin käytät sitä säännöllisesti. Älä keskeytä hoitoa, vaikka voitisi olisi jo parempi, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin, sillä oireesi saattavat pahentua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allergiset reaktiot

Jos sinulla on jokin seuraavista oireista ANORO ELLIPTA-valmisteen oton jälkeen, **lopetä tämän lääkkeen käyttö ja kerro lääkärille välittömästi.**

Melko harvinaiset haittavaikutukset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- ihottuma (nokkosihottuma) tai ihon punoitus

Harvinaiset haittavaikutukset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta):

- turvotus, toisinaan kasvojen ja suun turvotus (angioedeema)
- hengityksen vinkuminen, yskä tai hengitysvaikeudet
- äkillinen heikkouden tai huimauksen tunne (joka voi johtaa pyörtymiseen tai tajuttomuuteen).

Hengitysvaikeudet heti lääkkeenoton jälkeen

Hengitysvaikeudet heti ANORO ELLIPTA-valmisteen käytön jälkeen ovat harvinaisia. Jos sinulla ilmenee puristavaa tunnetta rintakehässä, yskää, hengityksen vinkumista tai hengenahdistusta heti tämän lääkkeen käytön jälkeen:

lopetä lääkkeen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, sillä kyseessä saattaa olla vakava tila, jota kutsutaan nimellä paradoksaalinen bronkospasmi.

Muut haittavaikutukset

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- kipua virtsatessa ja virtsaamista usein (nämä voivat olla merkkejä virtsatieinfektiosta)
- yhtäaikaista kurkkukipua ja nenän vuotaminen
- kurkkukipu
- painon tunne tai kipu poskissa ja otsassa (nämä voivat olla merkkejä poskiontelotulehduksesta)
- päänsärky
- yskä
- kipu tai ärsytys suun takaosassa ja kurkussa
- ummetus
- suun kuivuminen
- ylähengitysteiden infektio.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- epäsäännöllinen sydämen syke
- nopeutunut sydämen syke
- tietoisuus sydämen sykkeestä (*sydämentykytys*)
- lihaskouristukset

- vapina
- makuhäiriöt
- käheys.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

- näön hämärtyminen
- mitatun silmänpaineen kohoaminen
- näkökyvyn heikentyminen tai kipu silmässä (mahdollisia silmänpainetaudin oireita)
- vaikeutunut ja kivulias virtsaaminen – nämä voivat olla merkkejä virtsarakon tukoksesta tai virtsaumasta.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- huimaus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ANORO ELLIPTA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa, laatikossa ja laitteessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä inhalaattori suljetussa pakkauksessa kosteudelta suojaamiseksi ja poista laite pakkauksesta vasta juuri ennen ensimmäistä käyttökertaa. Kun pakkaus on avattu, laitetta voidaan käyttää enintään 6 viikkoa. Aika alkaa siitä päivästä, kun pakkaus on avattu. Kirjoita laitteen etiketissä varattuun tilaan päivä määrä, johon mennessä lääke on heitettävä pois. Päivämäärä tulisi lisätä heti, kun laite on poistettu pakkauksesta.

Säilytä alle 30 °C.

Jos säilytät laitetta jääkaapissa, anna sen lämmetä huoneenlämmössä vähintään tunnin ajan ennen käyttöä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ANORO ELLIPTA sisältää

Vaikuttavat aineet ovat umeklidiniumbromidi ja vilanteroli.

Yksi inhaloitu annos (suukappaleesta vapautuva annos) sisältää 55 mikrogrammaa umeklidiniumia (vastaa 65 mikrogrammaa umeklidiniumbromidia) ja 22 mikrogrammaa vilanterolia (trifenataattina).

Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti (ks. kohdan 2 ”ANORO ELLIPTA sisältää laktoosia” alta) ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

ANORO ELLIPTA on inhalaatiojauhe, annosteltu.

Ellipta-inhalaattorissa on vaaleanharmaa runko-osa, punainen suukappaleen suojus ja annoslaskuri. Laite on pakattu foliolaminaattilaatikkoon, jossa on repäistävä foliokansi. Foliolaminaattilaatikko sisältää kosteutta vähentävän kuivatusainepussin.

Vaikuttavat aineet ovat valkoista jauhetta, ja ne on pakattu erillisiin alumiinifolioliuskoihin, jotka ovat inhalaattorin sisällä.

ANORO ELLIPTA on saatavana 1 inhalaattorin pakkauksissa, joissa on joko 7 tai 30 annosta ja kerrannaispakkauksissa, joissa on 90 annosta (3 inhalaattoria, kussakin 30 annosta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +356 80065004

Deutschland

Nederland

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: +357 80070017

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

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +40 800672524

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

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

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

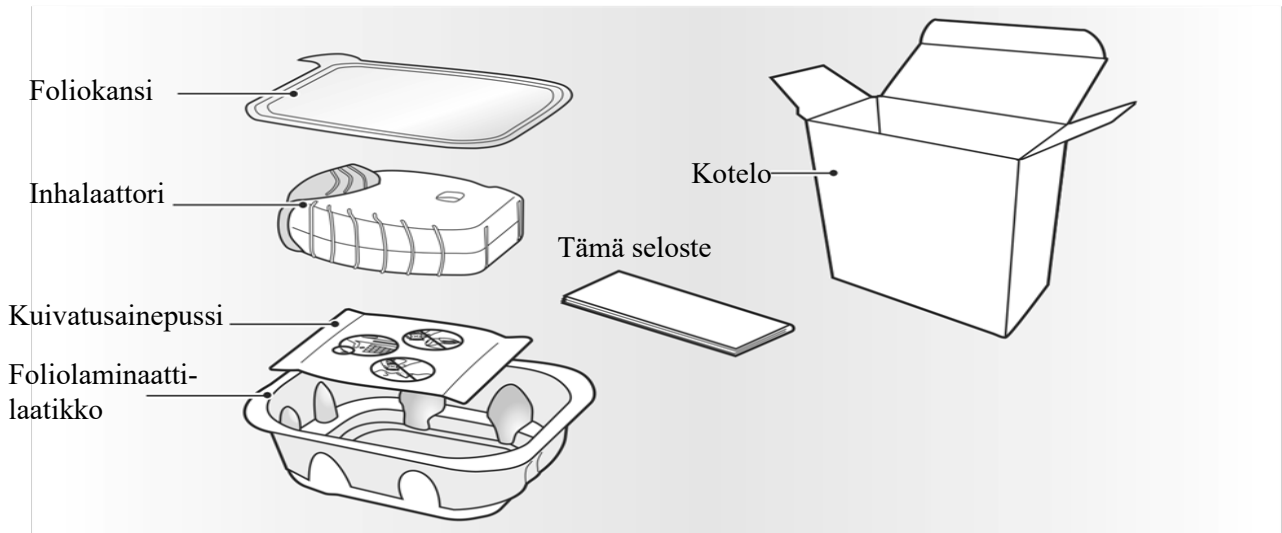
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Vaiheittaiset käyttöohjeet

Mikä ELLIPTA-inhalaattori on?

Kun käytät ANORO ELLIPTA-valmistetta ensimmäistä kertaa, sinun ei tarvitse tarkistaa, että laite toimii oikein; se sisältää valmiiksi annosteltuja annoksia, ja on heti käyttövalmis.

ANORO ELLIPTA-inhalaattorin kotelo sisältää



Inhalaattori on foliolaminaattilaatikossa. **Älä avaa foliolaminaattilaatikkoa ennen kuin olet valmis käyttämään uutta inhalaattoria.** Kun olet valmis käyttämään inhalaattoria, irrota foliokansi avataksesi foliolaminaattilaatikon. Foliolaminaattilaatikko sisältää kosteutta vähentävän **kuivatusainepussin**. Heitä tämä kuivatusainepussi pois – **älä** avaa, syö äläkä hengitä sitä.



Inhalaattori on suljettuna, kun otat sen pois foliolaminaattilaatikosta. **Älä avaa inhalaattoria ennen kuin olet valmis ottamaan lääkannoksen.** Kirjoita ”Käytettävä ennen -päiväys” sille varattuun tilaan laitteen etiketissä, kun pakkaus on avattu. ”Käytettävä ennen -päiväys” on kuusi viikkoa pakkauksen avaamisesta. Tämän päivämäärän jälkeen laitetta ei tulisi enää käyttää. Laatikon voi heittää pois avaamisen jälkeen.

Jos inhalaattoria säilytetään jääkaapissa, anna sen palautua huoneenlämpöiseksi vähintään tunnin ajan ennen käyttöä.

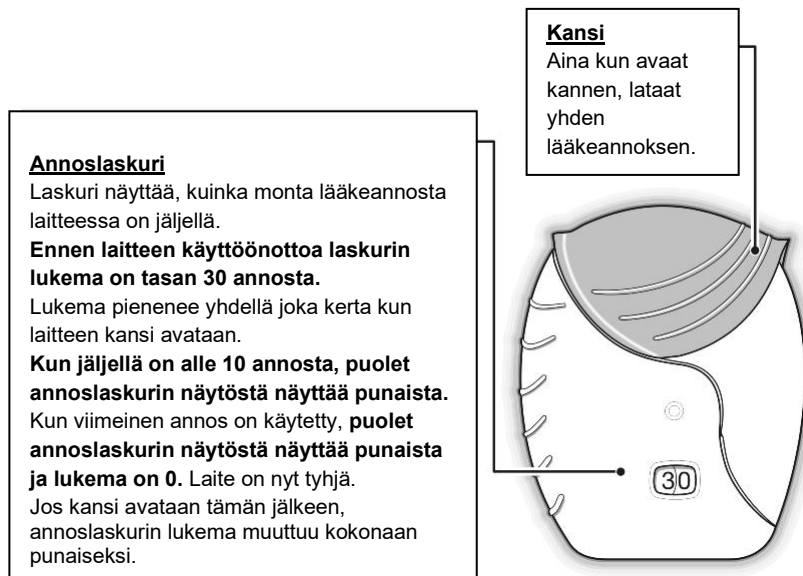
Alla olevat vaiheittaiset käyttöohjeet koskevat sekä 30 annoksen (30 päivän tarvetta vastaava määrä) että 7 annoksen (7 päivän tarvetta vastaava määrä) Ellipta-inhalaattoria.

1) Lue tämä ennen kuin aloitat

Jos avaat ja suljet laitteen kannen ottamatta lääkettä, menetät yhden annoksen.

Menetetty annos jää laitteen sisälle, mutta sitä ei voi enää käyttää.

Yhdellä hengenvedolla (inhalaatiolla) ei voi ottaa vahingossa ylimääräistä tai kaksinkertaista annosta.

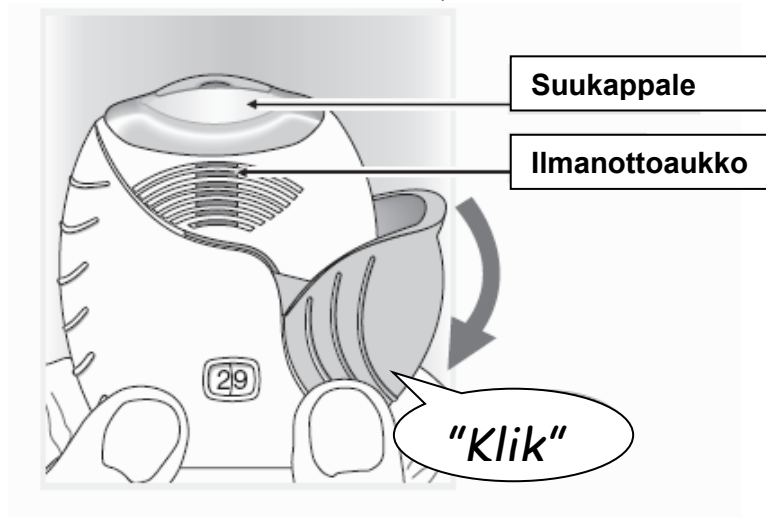


2) Valmistele annos

Avaa kansi vasta, kun olet valmis inhaloimaan annoksen.

Älä ravista laitetta.

- Liu'uta kansi laitteen sivulle, kunnes kuulet naksahduksen ('klik').



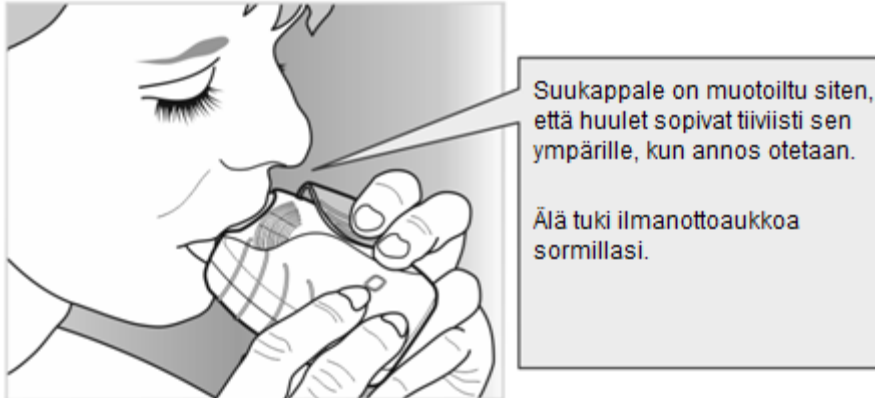
Lääkeannos on nyt valmis otettavaksi.

Laitteen laskurin lukema pienenee yhdellä.

- **Ellei laskurin lukema pienene naksahduksen ("klik") jälkeen, laitteesta ei vapaudu lääkeannosta.**
Palauta laite apteekkiin ja kysy neuvoa.

3) Lääkkeen ottaminen

- **Pidä laite poissa suun edestä ja hengitä ulos niin pitkään kuin vaivatta pystyt.**
Älä hengitä laitteeseen.
- **Vie suukappale huulien väliin ja purista huulet tiukasti sen ympärille.**
Älä tuki ilmanottoaukkoa sormillasi.

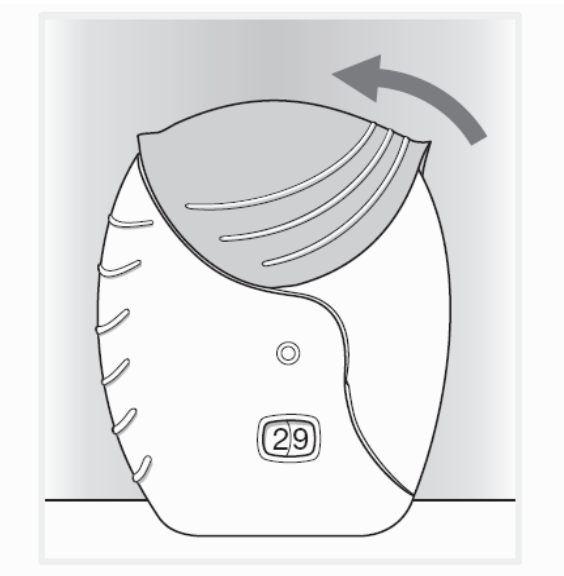


- Hengitä sisään yksi pitkä, tasainen ja syvä sisäänveto. Pidätä hengitystä niin pitkään kuin mahdollista (vähintään 3–4 sekuntia).
- Ota suukappale pois suusta.
- Hengitä ulos hitaasti ja rauhallisesti.

Lääke ei välttämättä tunnu tai maistu miltään, vaikka käytätkin laitetta oikein.

Jos haluat, voit puhdistaa suukappaleen **kuivalla paperipyyhkeellä ennen** kannen sulkemista.

4) Sulje laitteen kansi



Liu'uta kantta ylöspäin niin pitkälle kuin se menee, kunnes se peittää suukappaleen.

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTELUPUOLIN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt edellä mainittuja lääkevalmisteita koskevan non-interventionaalisen, viranomaisten edellyttämän PASS-tutkimuksen loppuraportista, lääkevalmistekomitean (CHMP) tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Rolufta Ellipta-, Incruse Ellipta-, Anoro Ellipta- ja Laventair Ellipta (umeklidiniumbromidi, umeklidiniumbromidi/vilanteroli) -valmisteet poistetaan sellaisten valmisteiden luettelosta, joihin kohdistuu lisäseuranta, sillä myyntiluvan ehto on täytetty. Asia liittyy myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen turvallisuutta koskeneeseen havainnoivaan kohorttitutkimukseen, jossa määritettiin valikoitujen kardiovaskulaaristen ja serebrovaskulaaristen tapahtumien (sydäninfarkti, aivohalvaus, sydämen vajaatoiminta tai äkillinen sydänperäinen kuolema) ilmaantuvuus ja verrattiin turvallisuutta näiden tapahtumien osalta keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla, jotka käyttivät inhaloitavaa UMEC/VI-yhdistelmähoitoa tai inhaloitavaa UMEC-hoitoa ja vertailuhoito tiotropiumia (tutkimus 201038). Kyseessä oli viranomaisten myyntiluvan ehtona edellyttämä tutkimus (luokan 1 PASS-tutkimus), joka toteutettiin kardiovaskulaariseen ja serebrovaskulaariseen turvallisuuteen liittyneiden huolenaiheiden vuoksi. Tutkimussuunnitelman mukaisesti kummallekin hoitovertailulle laskettiin riskitiheyssuhde (hazard ratio, HR) (95 % luottamusväli [CI]); non-inferioriteetin kriteerinä oli riskitiheyssuhteen 95 % CI:n yläraja enintään 2,0 ja 95 % CI:n alaraja enintään 1,0. Myös muita toissijaisia turvallisuuden päätetapahtumia tutkittiin. Lisäksi arvioitiin vaikuttavuustuloksia, kuten tutkimuslääkkeen käytön jatkumista ja taudin pahenemisvaiheiden esiintymistiheyttä.

Yhdistetyn tulosmuuttujan korjattu riskitiheyssuhde (95 % CI) oli UMEC vs. TIO -kohorttiverailun osalta 1,254 (0,830; 1,896) ja UMEC/VI vs. TIO -kohorttiverailun osalta 1,352 (0,952; 1,922). UMEC/VI vs. TIO -verailun korjattu riskitiheyssuhde ei ole tilastollisesti merkitsevä, mutta se on lähellä asetettuja raja-arvoja. UMEC/VI-kohortissa todettiin suurentunut sydäninfarktin riski verrattuna tiotropium-kohorttiin: korjattu HR oli 2,195 (1,053; 4,575). Sydäninfarktin riski oli tätä pienempi verrattaessa UMEC-kohorttia TIO-kohorttiin (korjattu HR [95 % CI] 1,754 [0,748; 4,115]). On huomioitu, että tutkimuksella oli tilastollista voimaa kohorttien välisten erojen testaamiseen ainoastaan ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman osalta, ei non-inferioriteetin testaamiseen toissijaisten päätetapahtumien osalta; tällainen ero sydäninfarktirisikissä on kuitenkin huomionarvoinen.

Yleisimmin ilmoitetut tapahtumat UMEC/VI-hoitoa yli vuoden saaneilla potilailla olivat keuhkohtaumatauti, keuhkokuume ja alahengitystieinfektio. Suurimman osan vakavista tapahtumista katsottiin liittyneen pahenemisvaiheeseen, joka on pitkälle edenneen keuhkohtaumataudin useimmissa tapauksissa esiintyvä komplikaatio, eikä mahdolliseen syy-yhteyteen UMEC/VI-hoitoon.

PRAC:n päätelmä oli, että kyseisten lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton.

Tämä PASS-tutkimus oli vaikuttavana aineena umeklidiniumbromidia tai umeklidiniumbromidia/vilanterolia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehto. Tämä ehto katsotaan nyt täytetyksi, joten suositellaan, että liitteessä II esitetyt ehdot tai rajoitukset, jotka koskevat lääkevalmisteen turvallista ja tehokasta käyttöä, päivitetään siten, että tämä ehto poistetaan ja lisäseurantaa koskevat maininnat poistetaan liitteistä I ja IIIB.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Umeklidiniumbromidia ja umeklidiniumbromidia/vilanterolia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että umeklidiniumbromidia ja umeklidiniumbromidia/vilanterolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.