

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ANORO ELLIPTA 55 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna pojedinačna inhalacija osigurava primijenjenu dozu (doza koja izlazi iz nastavka za usta) od 65 mikrograma umeklidinijeva bromida, što odgovara količini od 55 mikrograma umeklidinija i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata). To odgovara odmjerenoj dozi od 74,2 mikrograma umeklidinijeva bromida, što odgovara količini od 62,5 mikrograma umeklidinija i 25 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna primijenjena doza sadrži približno 24 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, dozirani (prašak inhalata)

Bijeli prašak u svijetlosivom inhalatoru (ELLIPTA) s crvenim poklopcem nastavka za usta i brojačem doza.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ANORO ELLIPTA je indiciran kao bronhodilatator u terapiji održavanja u odraslih bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) s ciljem ublažavanja simptoma.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena i maksimalna doza je jedna inhalacija jedanput na dan.

ANORO ELLIPTA treba primjenjivati svakoga dana u isto vrijeme, kako bi se održao bronhodilatacijski učinak. Ako bolesnik propusti dozu, sljedeću dozu treba inhalirati idući dan u uobičajeno vrijeme.

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Primjena lijeka ANORO ELLIPTA nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije pa se mora primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka ANORO ELLIPTA u pedijatrijskoj populaciji (bolesnici mlađi od 18 godina) za indikaciju KOPB-a.

Način primjene

Isključivo za inhaliranje.

Upute u nastavku koje opisuju uporabu inhalatora s 30 doza (terapija za 30 dana) odnose se i na inhalator sa 7 doza (terapija za 7 dana).

ELLIPTA inhalator sadrži odmjerene doze i spreman je za uporabu.

Inhalator je zapakiran u podložak u kojem se nalazi vrećica sa sredstvom za sušenje, koje služi za smanjivanje vlage. Vrećicu sa sredstvom za sušenje treba baciti; njezin se sadržaj ne smije otvoriti, pojesti ili inhalirati. Bolesnike treba savjetovati da ne otvaraju podložak sve dok ne budu spremni za inhaliranje doze lijeka.

Kada se inhalator prvi puta izvadi iz zatvorenog podloška, nalazit će se u 'zatvorenom' položaju. Datum kad je lijek potrebno baciti mora se napisati u predviđeno mjesto na naljepnici inhalatora. Datum kad je lijek potrebno baciti je 6 tjedana od datuma otvaranja podloška. Nakon tog datuma inhalator se više ne smije upotrijebiti. Podložak se može baciti nakon prvog otvaranja.

Ako se poklopac inhalatora otvori i zatvori bez inhaliranja lijeka, doza će biti izgubljena. Izgubljena doza ostat će čvrsto zatvorena u inhalatoru, ali više neće biti dostupna za inhaliranje.

Nije moguće slučajno uzeti veću količinu lijeka ili dvostruku dozu u jednoj inhalaciji.

Upute za uporabu:

a) Pripremite dozu

Otvorite poklopac kada ste spremni inhalirati dozu. Nemojte tresti inhalator.

Povlačite poklopac prema dolje dok ne čujete "klik". Lijek je sada spreman za inhaliranje.

Broj na brojaču doza smanjit će se za 1 u znak potvrde. Ako se broj na brojaču doza ne smanji za 1 kada čujete "klik", inhalator neće isporučiti dozu i trebate ga vratiti ljekarniku i zatražiti savjet.

b) Kako inhalirati lijek

Držite inhalator dalje od usta i izdahnite koliko možete, do granice neugode. Nemojte izdisati u inhalator.

Stavite nastavak za usta između usana i čvrsto ga obujmite usnama. Nemojte prstima blokirati otvore za zrak tijekom primjene.

- Udahnite jednom dugo, ravnomjerno i duboko. Zadržite taj dah koliko god dugo možete (najmanje 3-4 sekunde).
- Izvadite inhalator iz usta.

- Polako i nježno izdahnite.

Možda nećete moći okusiti ni osjetiti lijek, čak ni kada inhalator koristite na pravilan način.

Nastavak za usta na inhalatoru možete očistiti suhom maramicom prije zatvaranja poklopca.

c) Zatvorite inhalator

Povucite poklopac prema gore koliko ide kako biste prekrili nastavak za usta.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Astma

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati u bolesnika s astmom jer nije ispitivan u toj populaciji bolesnika.

Paradoksalni bronhospazam

Primjena umeklidinija/vilanterola može uzrokovati paradoksalni bronhospazam, koji može biti opasan po život. U slučaju paradoksalnog bronhospazma treba odmah prekinuti liječenje te po potrebi uvesti drugu terapiju.

Nije za akutnu primjenu

Umeklidinij/vilanterol nije indiciran za liječenje akutnih epizoda bronhospazma.

Pogoršanje bolesti

Pojačano korištenje kratkodjelujućih bronhodilatatora za ublažavanje simptoma ukazuje na slabiju kontrolu bolesti. U slučaju pogoršanja KOPB-a tijekom liječenja umeklidinijem/vilanterolom, treba ponovno procijeniti stanje bolesnika i režim liječenja KOPB-a.

Kardiovaskularni učinci

Nakon primjene antagonista muskarinskih receptora i simpatomimetika, uključujući umeklidinij/vilanterol, mogu nastupiti kardiovaskularni učinci poput srčanih aritmija, npr. fibrilacije atrijske i tahikardije (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s klinički značajnom nekontroliranom kardiovaskularnom bolešću nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga umeklidinij/vilanterol treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškom kardiovaskularnom bolešću.

Antimuskarinsko djelovanje

Zbog antimuskarinskog djelovanja, umeklidinij/vilanterol treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s urinarnom retencijom ili glaukomom uskog kuta.

Hipokalijemija

Beta₂-adrenergički agonisti mogu u nekih bolesnika izazvati značajnu hipokalijemiju, koja može uzrokovati kardiovaskularne nuspojave. Smanjenje razine kalija u serumu obično je prolazno i ne zahtijeva nadomjesno liječenje.

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećeni klinički značajni učinci hipokalijemije kod primjene umeklidinija/vilanterola u preporučenoj terapijskoj dozi. Potreban je oprez kada se

umeklidinij/vilanterol primjenjuje s drugim lijekovima koji također mogu uzrokovati hipokalijemiju (vidjeti dio 4.5).

Hiperglikemija

Beta₂-adrenergički agonisti mogu izazvati prolaznu hiperglikemiju u nekih bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećeni klinički značajni učinci na razinu glukoze u plazmi kod primjene umeklidinija/vilanterola u preporučenoj terapijskoj dozi. Nakon uvođenja liječenja umeklidinijem/vilanterolom, razine glukoze u plazmi treba pobliže nadzirati u bolesnika sa šećernom bolešću.

Popratne bolesti

Umeklidinij/vilanterol treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s konvulzivnim poremećajima ili tireotoksikozom te u bolesnika s neuobičajeno dobrim odgovorom na beta₂-adrenergičke agoniste.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli primjenjivati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Klinički značajne interakcije posredovane umeklidinijem/vilanterolom u kliničkim dozama ne smatraju se vjerojatnima zbog niskih koncentracija lijeka u plazmi nakon inhalacijske primjene.

Beta-adrenergički blokatori

Blokatori beta₂-adrenergičkih receptora mogu oslabiti ili antagonizirati učinke beta₂-adrenergičkih agonista, poput vilanterola. Istodobnu primjenu neselektivnih ili selektivnih beta-adrenergičkih blokatora treba izbjegavati, osim ako ne postoje opravdani razlozi za njihovu primjenu.

Interakcije utemeljene na metabolizmu i prijenosnicima

Vilanterol je supstrat citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. ketokonazola, klaritromicina, itakonazola, ritonavira, telitromicina) može inhibirati metabolizam vilanterola i tako povećati sistemska izloženost vilanterolu. Istodobna primjena s ketokonazolom (400 mg) u zdravih dobrovoljaca povećala je srednju vrijednost AUC_(0-t) vilanterola za 65%, a srednju vrijednost C_{max} za 22%. Povećana izloženost vilanterolu nije bila povezana s povećanjem sistemskih učinaka beta-adrenergičkih agonista na frekvenciju otkucaja srca, razinu kalija u krvi niti QT-interval (korekcija metodom prema Fridericiji). Preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni umeklidinija/vilanterola s ketokonazolom i drugim poznatim snažnim inhibitorima CYP3A4 jer postoji mogućnost povećane sistemske izloženosti vilanterolu, koja bi mogla povećati potencijal nastanka nuspojava. Verapamil, umjereni inhibitor CYP3A4, nije značajno utjecao na farmakokinetiku vilanterola.

Umeklidinij je supstrat citokroma P450 2D6 (CYP2D6). Farmakokinetika umeklidinija u stanju dinamičke ravnoteže ocijenjena je u zdravih dobrovoljaca koji nemaju CYP2D6 (slabi metabolizatori). Pri primjeni osmerostruko veće doze nije primijećen učinak na AUC niti C_{max} umeklidinija. Pri primjeni šesnaesterostruko veće doze primijećeno je povećanje AUC-a umeklidinija za oko 1,3 puta, dok na C_{max} umeklidinija nije bilo učinka. S obzirom na opseg tih promjena, ne očekuje se klinički značajna interakcija pri istodobnoj primjeni umeklidinija/vilanterola s inhibitorima CYP2D6 niti pri primjeni umeklidinija/vilanterola u bolesnika s genetski nedostatnom aktivnošću CYP2D6 (slabi metabolizatori).

Umeklidinij i vilanterol su oboje supstrati za prijenosnik P-glikoprotein (P-gp). Učinak umjerenog inhibitora P-gp-a, verapamila (240 mg jedanput na dan), na farmakokinetiku umeklidinija i vilanterola u stanju dinamičke ravnoteže ocijenjen je u zdravih dobrovoljaca. Nije primijećen učinak na C_{max} umeklidinija niti vilanterola. Primijećeno je povećanje AUC-a umeklidinija za oko 1,4 puta, dok na AUC vilanterola nije bilo učinka. S obzirom na opseg tih promjena, ne očekuje se klinički značajna interakcija pri istodobnoj primjeni umeklidinija/vilanterola s inhibitorima P-gp-a.

Ostali antimuskarinici i simpatomimetici

Istodobna primjena umeklidinija/vilanterola s drugim dugodjelujućim muskarinskim antagonistima, dugodjelujućim beta₂-adrenergičkim agonistima ili lijekovima koji sadrže jednu od tih dviju djelatnih tvari nije ispitivana i stoga se ne preporučuje jer može potencirati poznate nuspojave koje se javljaju pri inhalaciji muskarinskih antagonista ili beta₂-adrenergičkih agonista (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9).

Hipokalijemija

Istodobno liječenje drugim lijekovima koji uzrokuju hipokalijemiju kao što su derivati metilksantina, steroidi ili diuretici koji ne štede kalij može potencirati mogući hipokalijemijski učinak beta₂-adrenergičkih agonista pa ga treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 4.4).

Drugi lijekovi za KOPB

Iako nisu provedena formalna ispitivanja interakcija *in vivo*, pri istodobnoj primjeni inhalacijskog umeklidinija/vilanterola i drugih lijekova za KOPB, uključujući kratkodjelujuće simpatomimetičke bronhodilatatore i inhalacijske kortikosteroide, nije bilo kliničkih dokaza interakcija između spomenutih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni umeklidinija/vilanterola u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost nakon primjene vilanterola, pri razinama izloženosti koje nisu klinički značajne (vidjeti dio 5.3).

Umeklidinij/vilanterol se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako očekivana korist za majku opravdava mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se umeklidinij ili vilanterol u majčino mlijeko u ljudi. Međutim, u majčinu su mlijeku otkriveni drugi beta₂-adrenergički agonisti. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje umeklidinijem/vilanterolom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učincima umeklidinija/vilanterola na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala utjecaj umeklidinija ni vilanterola na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Umeklidinij/vilanterol ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljena nuspojava je nazofaringitis (9%).

Tablični popis nuspojava

Sigurnosni profil lijeka ANORO ELLIPTA temelji se na iskustvu povezanom sa sigurnošću primjene umeklidinija/vilanterola i njegovih pojedinačnih sastavnica u kliničkom razvojnom programu kojim je obuhvaćeno 6855 bolesnika s KOPB-om i iz spontanijih prijava. U klinički razvojni program uključeno je 2354 bolesnika koji su primali umeklidinij/vilanterol jedanput na dan u kliničkim ispitivanjima faze III u trajanju od 24 ili više tjedana; od kojih je 1296 bolesnika primalo preporučenu dozu od 55/22 mikrograma u 24-tjednim ispitivanjima, 832 bolesnika primala su veću dozu od 113/22 mikrograma u 24-tjednim ispitivanjima, a 226 bolesnika primalo je dozu od 113/22 mikrograma u 12-mjesečnom ispitivanju.

Učestalosti dodijeljene nuspojavama navedenima u tablici obuhvaćaju grube stope incidencije primijećene nakon objedinjavanja podataka iz pet 24-tjednih ispitivanja i 12-mjesečnog ispitivanja sigurnosti.

Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojave	Učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija mokraćnog sustava sinusitis nazofaringitis faringitis infekcija gornjeg dišnog sustava	često često često često često
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti uključujući: osip anafilaksiju, angioedem i urtikariju	manje često rijetko
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja tremor disgeuzija omaglica	često manje često manje često nepoznato
Poremećaji oka	zamagljen vid glaukom povišenje intraokularnog tlaka bol u oku	rijetko rijetko rijetko rijetko
Srčani poremećaji	fibrilacija atrijske supraventrikularna tahikardija idioventrikularni ritam tahikardija supraventrikularne ekstrasistole palpitacije	manje često manje često manje često manje često manje često manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja	kašalj bol u orofarinksu disfonija paradoksalni bronhospazam	često često manje često rijetko
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija suha usta	često često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićni spazmi	manje često

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	urinarna retencija dizurija opstrukcija pražnjenja mjehura	rijetko rijetko rijetko

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Zbog djelovanja pojedinih sastojaka, predoziranje umeklidinijem/vilanterolom vjerojatno će izazvati znakove i simptome koji odgovaraju poznatim nuspojavama koje se javljaju kod primjene inhalacijskih muskarinskih antagonista (npr. suha usta, poremećaji vidne akomodacije i tahikardija) ili kod predoziranja drugim beta₂-adrenergičkim agonistima (npr. aritmije, tremor, glavobolja, palpitacije, mučnina, hiperglikemija i hipokalijemija).

Ako dođe do predoziranja, bolesnika treba liječiti suportivno te po potrebi uvesti odgovarajući nadzor.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, kombinacije adrenergika i antikolinergika uključujući trostruke kombinacije s kortikosteriodima, ATK oznaka: R03AL03

Mehanizam djelovanja

Umeklidinij/vilanterol je kombinirani inhalacijski dugodjelujući antagonist muskarinskih receptora i dugodjelujući beta₂-adrenergički agonist (engl. *long-acting muscarinic receptor antagonist/long-acting beta₂-adrenergic agonist*, LAMA/LABA). Nakon peroralne inhalacije, oba spoja djeluju lokalno u dišnim putovima i zasebnim mehanizmima djelovanja uzrokuju bronhodilataciju.

Umeklidinij

Umeklidinij je dugodjelujući antagonist muskarinskih receptora (naziva se još i antikolinergikom). To je kinuklidinski derivat koji djeluje na niz različitih podvrsta muskarinskih receptora. Umeklidinij ostvaruje bronhodilatacijsku aktivnost kompetitivnim inhibiranjem vezanja acetilkolina za muskarinske receptore na glatkim mišićima dišnih putova. Pokazuje polaganu reverzibilnost za podvrstu humanog M3 muskarinskog receptora *in vitro* te dugotrajno djelovanje *in vivo* kada se primijeni izravno u pluća u prekliničkim modelima.

Vilanterol

Vilanterol je dugodjelujući selektivni agonist beta₂-adrenergičkih receptora (LABA). Farmakološki učinci agonista beta₂-adrenergičkih receptora, uključujući vilanterol, barem se djelomično mogu pripisati stimulaciji unutarstanične adenilat ciklaze, enzima koji katalizira pretvorbu adenozin trifosfata (ATP) u ciklički-3',5'-adenozin monofosfat (ciklički AMP). Povećane razine cikličkog AMP-a uzrokuju opuštanje glatkih mišića bronha te inhibiraju otpuštanje medijatora reakcija neposredne preosjetljivosti iz stanica, osobito iz mastocita.

Farmakodinamički učinci

U 6-mjesečnim ispitivanjima faze III, primjena umeklidinija/vilanterola dovela je do klinički značajnih poboljšanja plućne funkcije (mjereno forsiranim izdisajnim volumenom u 1 sekundi [FEV₁]) u odnosu na placebo tijekom 24 sata nakon primjene jedanput na dan, koja su bila primjetna 15 minuta nakon primjene prve doze (poboljšanje za 112 ml u odnosu na placebo ($p < 0,001^*$)). Nakon 24 tjedna, srednje poboljšanje vršne vrijednosti FEV₁ unutar prvih 6 sati nakon primjene lijeka u odnosu na placebo iznosilo je 224 ml ($p < 0,001^*$). Nije bilo znakova tahifilaksije na učinke lijeka ANORO ELLIPTA tijekom vremena.

Elektrofiziologija srca

Učinak umeklidinija/vilanterola na QT-interval ocijenjen je u placebo i aktivnim lijekom (moksifloksacinom) kontroliranim ispitivanjima QT-interval, u kojima se umeklidinij/vilanterol u dozi od 113/22 mikrograma ili 500/100 mikrograma (odmjerena doza, koja sadrži umeklidinij u osam puta većoj dozi od preporučene, a vilanterol u četiri puta većoj dozi od preporučene) primjenjivao jedanput na dan tijekom 10 dana u 103 zdrava dobrovoljca. Maksimalna srednja razlika u produljenju QT-interval (korekcija metodom prema Fridericiji, QT_{cF}) u odnosu na placebo nakon korekcije za početnu vrijednost iznosila je 4,3 (90% CI=2,2 do 6,4) milisekunde opaženo 10 minuta nakon primjene umeklidinija/vilanterola u dozi od 113/22 mikrograma te 8,2 (90% CI=6,2 do 10,2) milisekunde opaženo 30 minuta nakon primjene umeklidinija/vilanterola u dozi od 500/100 mikrograma. Dakle, kod primjene umeklidinija/vilanterola u dozi od 113/22 mikrograma nije primijećen klinički značajan proaritmijski potencijal povezan s produljenjem QT-interval.

Opaženo je i o dozi ovisno povećanje srčane frekvencije. Maksimalna srednja razlika u srčanoj frekvenciji u odnosu na placebo nakon korekcije za početnu vrijednost iznosila je 8,4 (90% CI=7,0 do 9,8) otkucaja/minuti opaženo 10 minuta nakon primjene 113/22 mikrograma umeklidinija/vilanterola odnosno 20,3 (90% CI=18,9 do 21,7) otkucaja/minuti opaženo 10 minuta nakon primjene 500/100 mikrograma umeklidinija/vilanterola.

Osim toga, nisu primijećeni klinički značajni učinci na srčani ritam pri 24-satnom Holter snimanju u 53 bolesnika s KOPB-om liječenih umeklidinijem/vilanterolom u dozi od 55/22 mikrograma jedanput na dan u jednom 6-mjesečnom ispitivanju niti u dodatnih 55 bolesnika koji su primali umeklidinij/vilanterol u dozi od 113/22 mikrograma jedanput na dan u drugom 6-mjesečnom ispitivanju i 226 bolesnika koji su primali dozu od 113/22 mikrograma jedanput na dan u 12-mjesečnom ispitivanju.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornost umeklidinija/vilanterola primijenjenog jedanput na dan ocijenjena je u osam kliničkih ispitivanja faze III u 6835 odraslih bolesnika s kliničkom dijagnozom KOPB-a; 5618 bolesnika iz pet 6-mjesečnih ispitivanja (dva kontrolirana placebo i tri kontrolirana aktivnim usporednim lijekom [tiotropijem]), 665 bolesnika iz dvaju 3-mjesečnih ispitivanja izdržljivosti pri tjelovježbi/plućne funkcije i 562 bolesnika iz 12-mjesečnog potpornog ispitivanja.

Učinci na plućnu funkciju

ANORO ELLIPTA je u nekoliko ispitivanja pokazao poboljšanja plućne funkcije (definirana promjenom najniže vrijednosti FEV₁ u odnosu na početnu vrijednost). U jednom 6-mjesečnom ispitivanju faze III ANORO ELLIPTA je nakon 24 tjedna doveo do statistički značajnih poboljšanja najniže vrijednosti FEV₁ (primarna mjera ishoda) u usporedbi s placebo i svakom skupinom koja je primala jednu od sastavnica kao monoterapiju. Osim toga, ANORO ELLIPTA je u dvama od triju 6-mjesečnih ispitivanja s aktivnim usporednim lijekom doveo do klinički važnih i statistički značajnih poboljšanja najniže vrijednosti FEV₁ u usporedbi s tiotropijem te do brojčano većih poboljšanja u

* U tom je ispitivanju korišten postupak statističkog ispitivanja koji se temelji na postupnom smanjivanju doze (tzv. *step-down*), a ova je usporedba bila niža od usporedbe koja nije postigla statističku značajnost. Stoga se statistička značajnost spomenute usporedbe ne može utvrditi.

usporedbi s tiotropijem u trećem ispitivanju s aktivnim usporednim lijekom (vidjeti Tablicu 1). Bronhodilatacijski učinak nije s vremenom oslabio.

Ishodi na simptome

Nedostatak zraka:

ANORO ELLIPTA je doveo do statistički značajnog i klinički bitnog smanjenja nedostatka zraka, što je ocijenjeno na temelju povećanja ukupnog rezultata Prijelaznog indeksa dispneje (eng. *Transitional Dyspnoea Index*, TDI) nakon 24 tjedna (ključna sekundarna mjera ishoda) u usporedbi s placebom (vidjeti Tablicu 1). Poboľšanja ukupnog TDI rezultata u usporedbi s primjenom svake od sastavnica u monoterapiji i tiotropijem nisu bila statistički značajna (vidjeti Tablicu 1).

Udio bolesnika koji su nakon 24 tjedna odgovorili barem najmanjom klinički važnom razlikom (engl. *minimum clinically important difference*, MCID) od 1 boda u ukupnom TDI rezultatu bio je veći kod primjene lijeka ANORO ELLIPTA (58%) u usporedbi s primjenom placeba (41%) ili bilo koje od sastavnica u monoterapiji (53% za umeklidinij i 51% za vilanterol).

Kvaliteta života vezana uz zdravlje:

ANORO ELLIPTA je doveo i do poboljšanja kvalitete života vezane uz zdravlje izmjerene primjenom upitnika o bolestima dišnih putova „St. George's“ (engl. *St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ), na što ukazuje smanjenje ukupnog SGRQ rezultata nakon 24 tjedna u usporedbi s placebom i svakom od sastavnica u monoterapiji (vidjeti Tablicu 1). ANORO ELLIPTA je doveo do statistički značajnog smanjenja ukupnog SGRQ rezultata u usporedbi s tiotropijem u jednom od triju ispitivanja s aktivnim usporednim lijekom (vidjeti Tablicu 1).

Udio bolesnika koji su nakon 24 tjedna postigli barem MCID u SGRQ rezultatu (definiran kao smanjenje za 4 boda od početne vrijednosti) bio je veći kod primjene lijeka ANORO ELLIPTA (49%) u usporedbi s placebom (34%) ili bilo kojom od sastavnica u monoterapiji (44% za umeklidinij i 48% za vilanterol). U jednom ispitivanju s aktivnim usporednim lijekom, klinički značajno poboljšanje SGRQ rezultata nakon 24 tjedna zabilježeno je kod većeg postotka bolesnika koji su primali ANORO ELLIPTA (53%) nego kod onih koji su primali tiotropij (46%). U druga dva ispitivanja s aktivnim usporednim lijekom sličan je udio bolesnika postigao barem MCID i uz primjenu lijeka ANORO ELLIPTA i uz primjenu tiotropija; 49% i 54% uz ANORO ELLIPTA od 55/22 mikrograma te 52% i 55% uz tiotropij.

Primjena lijekova za hitno ublažavanje simptoma

Primjena lijeka ANORO ELLIPTA smanjila je uporabu salbutamola kao lijeka za hitno ublažavanje simptoma (engl. *rescue medication*) u razdoblju od 1-24 tjedna u usporedbi s placebom i umeklidinijem (vidjeti Tablicu 1) te pokazala proporcionalno povećanje u danima naspram početne vrijednosti kada uporaba lijeka za hitno ublažavanje simptoma nije bila potrebna (u prosjeku 11,1%) u usporedbi sa smanjenjem naspram početne vrijednosti kod placeba (u prosjeku 0,9%).

U trima 6-mjesečnim ispitivanjima kontroliranim aktivnim usporednim lijekom, primjena lijeka ANORO ELLIPTA smanjila je uporabu salbutamola kao lijeka za hitno ublažavanje simptoma u usporedbi s tiotropijem, pri čemu su u dvama ispitivanjima opažena statistički značajna smanjenja (vidjeti Tablicu 1). ANORO ELLIPTA je u sva tri ispitivanja pokazao značajnije proporcionalno povećanje u danima, naspram početne vrijednosti kada nije bila potrebna primjena lijeka za hitno ublažavanje simptoma (prosjeck u rasponu od 17,6% do 21,5%) u usporedbi s tiotropijem (prosjeck u rasponu od 11,7% do 13,4%).

Tablica 1. Ishodi povezani s plućnom funkcijom, simptomima i kvalitetom života vezanom uz zdravlje nakon 24 tjedna

Usporedba u odnosu na liječenje lijekom ANORO ELLIPTA od 55/22 µg	Terapijska razlika ¹ (95% intervali pouzdanosti, p-vrijednost)			
	Najniža vrijednost FEV ₁ (ml)	Ukupan TDI rezultat	Ukupan SGRQ rezultat	Primjena lijeka za hitno ublažavanje simptoma ³
ANORO ELLIPTA (N = 413) naspram placeba (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) naspram umeklidinija 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) naspram vilanterola 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) naspram tiotropija 18 µg (N = 451) (ispitivanje ZEP117115)	112 (81;144) <0,001	n/o	-2,10 (-3,61; -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7; -0,2) <0,001
ANORO ELLIPTA (N = 207) naspram tiotropija 18 µg (N = 203) (ispitivanje 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) naspram tiotropija 18 µg (N = 215) (ispitivanje DB2113374)	60 (10; 109) 0,018*		-0,17 (-2,85; 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2; 0,0) 0,069

N = broj bolesnika u populaciji koju se namjerava liječiti

µg = mikrogrami

n/o = nije ocijenjeno

1. srednja vrijednost najmanjih kvadrata
2. objedinjeni podaci iz ispitivanja DB2113360 i DB2113374
3. razlika u srednjem broju udisaja na dan u razdoblju od 1. do 24. tjedna

Viša doza umeklidinija/vilanterola (113/22 mikrograma) također je ispitana u jednom 24-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju te u dvama od triju 24-tjednih ispitivanja kontroliranih aktivnim

* U tom je ispitivanju korišten postupak statističkog ispitivanja koji se temelji na postupnom smanjivanju doze (tzv. *step-down*), a ova je usporedba bila niža od usporedbe koja nije postigla statističku značajnost. Stoga se statistička značajnost spomenute usporedbe ne može utvrditi.

lijekom. Rezultati su bili slični onima za dozu lijeka ANORO ELLIPTA te su pružili dodatne dokaze koji govore u prilog djelotvornosti lijeka ANORO ELLIPTA.

Egzacerbacije KOPB-a

U 24- tjednom placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika sa simptomatskim KOPB-om, primjena lijeka ANORO ELLIPTA smanjila je rizik od umjerenih/teških egzacerbacija KOPB-a za 50% u usporedbi s placebom (na temelju analize vremena do prve egzacerbacije; omjer hazarda (HR) 0,5; 95% CI: 0,3, 0,8; $p=0,004^*$); za 20% u usporedbi s umeklidinijem (HR 0,8; 95% CI: 0,5, 1,3; $p=0,391$); te za 30% u usporedbi s vilanterolom (HR 0,7; 95% CI: 0,4, 1,1; $p=0,121$). Od triju ispitivanja s aktivnim usporednim lijekom u bolesnika sa simptomatskim KOPB-om, u jednom je ispitivanju primjena lijeka smanjila rizik od umjerenih/teških egzacerbacija KOPB-a za 50% u usporedbi s tiotropijem (HR 0,5; 95% CI: 0,3, 1,0; $p=0,044$). U druga dva ispitivanja, rizik od umjerenih/teških egzacerbacija KOPB-a bio je povećan za 20% odnosno 90% u usporedbi s tiotropijem (HR 1,2; 95% CI: 0,5, 2,6; $p=0,709$ odnosno HR 1,9; 95% CI: 1,0, 3,6; $p=0,062$). Ta ispitivanja nisu bila posebno oblikovana za ocjenjivanje učinka liječenja na egzacerbacije KOPB-a te su bolesnici bili isključeni iz ispitivanja u slučaju nastupa egzacerbacije.

Potporna ispitivanja djelotvornosti

U randomiziranom, dvostruko slijepom, 52-tjednom ispitivanju (CTT116855, IMPACT), 10 355 odraslih bolesnika s simptomatskim KOPB-om koji su u proteklih 12 mjeseci imali 1 ili više umjerenih/teških egzacerbacija bili su randomizirani (1:2:2) za primanje umeklidinij/vilanterola (UMEC/VI 55/22 mikrograma), flutikazonfuroat/umeklidinij/vilanterola (FF/UMEC/VI 92/55/22 mikrograma) ili flutikazonfuroat/vilanterola (FF/VI 92/22 mikrograma) pomoću jednog inhalatora primijenjenim jedanput na dan. Primarna mjera ishoda bila je smanjenje godišnje stope umjerenih i teških egzacerbacija u ispitanika liječenih s FF/UMEC/VI u usporedbi s FF/VI i UMEC/VI. Srednja vrijednost godišnje stope egzacerbacija bila je 0,91 za FF/UMEC/VI, 1,07 za FF/VI i 1,21 za UMEC/VI.

Usporedba FF/UMEC/VI sa FF/VI pokazala je statistički značajno smanjenje rizika od umjerenih/teških egzacerbacija za 14,8% (na temelju analize vremena do prve egzacerbacije) (omjer hazarda 0,85; 95% CI: 0,80, 0,91; $p<0,001$) i smanjenje rizika od umjerenih/teških egzacerbacija za 16,0% u usporedbi s UMEC/VI (na temelju analize vremena do prve egzacerbacije) (omjer hazarda 0,84; 95% CI: 0,78, 0,91; $p<0,001$).

Izdržljivost pri tjelovježbi i plućni volumeni

Primjena lijeka ANORO ELLIPTA od 55/22 mikrograma u jednom je ispitivanju povećala vrijeme izdržljivosti pri tjelovježbi u usporedbi s placebom, što je ocijenjeno testom izdržljivosti hodanjem u krug (engl. *endurance shuttle walk test*, ESWT), ali isto nije zabilježeno i u drugome ispitivanju. Primjena ovog lijeka također je poboljšala rezultate mjerenja plućnog volumena u odraslih bolesnika s KOPB-om i hiperinflacijom (funkcionalni rezidualni kapacitet $>120\%$) u usporedbi s placebom u oba ispitivanja. U prvom je ispitivanju ANORO ELLIPTA od 55/22 mikrograma u 12. tjednu doveo do statistički značajnog i klinički važnog poboljšanja (na temelju minimalne klinički značajne razlike (MCID) između 45 i 85 sekundi) u odnosu na placebo s obzirom na vrijeme izdržljivosti pri tjelovježbi (engl. *exercise endurance time*, EET) mjereno 3 sata nakon primjene doze (69,4 sekunde [$p=0,003$]). Poboljšanje EET vrijednosti u usporedbi s placebom primijećeno je 2. dana, a održano je u 6. tjednu i u 12. tjednu. U drugom je ispitivanju terapijska razlika EET vrijednosti između lijeka ANORO ELLIPTA od 55/22 mikrograma i placeba iznosila 21,9 sekundi ($p=0,234$) nakon 12 tjedana.

U prvom je ispitivanju ANORO ELLIPTA od 55/22 mikrograma u 12. tjednu pokazao i statistički značajna poboljšanja u usporedbi s placebom s obzirom na promjenu plućnog volumena izmjenog na kraju intervala doziranja i 3 sata nakon primjene doze u odnosu na početnu vrijednost (udisajni kapacitet: 237 ml odnosno 316 ml, rezidualni volumen: -466 ml odnosno -643 ml i funkcionalni rezidualni kapacitet: -351 ml odnosno -522 ml; $p<0,001$ za sve). U drugom je ispitivanju ANORO

* U tom je ispitivanju korišten postupak statističkog ispitivanja koji se temelji na postupnom smanjivanju doze (tzv. *step-down*), a ova je usporedba bila niža od usporedbe koja nije postigla statističku značajnost. Stoga se statistička značajnost spomenute usporedbe ne može utvrditi.

ELLIPTA od 55/22 mikrograma u 12. tjednu doveo do poboljšanja u usporedbi s placebom s obzirom na promjenu plućnog volumena izmjenjenog na kraju intervala doziranja i 3 sata nakon primjene doze u odnosu na početnu vrijednost (udisajni kapacitet: 198 ml odnosno 238 ml, rezidualni volumen: -295 ml do -351 ml i funkcionalni rezidualni kapacitet: -238 ml do -302 ml; $p < 0,001^*$ za sve).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ANORO ELLIPTA u svim podskupinama pedijatrijske populacije u KOPB-u (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kada su se umeklidinij i vilanterol primjenjivali zajedno inhalacijom, farmakokinetika tih dvaju sastavnica bila je slična onoj opaženoj kod primjene svake od dviju djelatnih tvari zasebno. Stoga se za potrebe farmakokinetike svaki sastojak može razmotriti zasebno.

Apsorpcija

Umeklidinij

Nakon inhalacijske primjene umeklidinija u zdravih dobrovoljaca, C_{max} je dosegnut nakon 5 do 15 minuta. Apsolutna bioraspoloživost inhaliranog umeklidinija u prosjeku je iznosila 13% doze, pri čemu je udio oralne apsorpcije bio zanemariv. Nakon inhalacije ponovljenih doza umeklidinija, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar 7 do 10 dana, a kumulacija se povećala za 1,5 do 1,8 puta.

Vilanterol

Nakon inhalacijske primjene vilanterola u zdravih dobrovoljaca, C_{max} je dosegnut nakon 5 do 15 minuta. Apsolutna bioraspoloživost inhaliranog vilanterola iznosila je 27% doze, pri čemu je udio oralne apsorpcije bio zanemariv. Nakon inhalacije ponovljenih doza vilanterola, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar 6 dana, a kumulacija se povećala za 2,4 puta.

Distribucija

Umeklidinij

Nakon intravenske primjene u zdravih dobrovoljaca, srednja vrijednost volumena distribucije iznosila je 86 litara. Vežanje za proteine u plazmi ljudi *in vitro* u prosjeku je iznosilo 89%.

Vilanterol

Nakon intravenske primjene u zdravih dobrovoljaca, srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 165 litara. Vilanterol se u maloj mjeri vezuje za crvene krvne stanice. Vežanje za proteine u plazmi ljudi *in vitro* u prosjeku je iznosilo 94%.

Biotransformacija

Umeklidinij

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se umeklidinij prvenstveno metabolizira posredstvom citokroma P450 2D6 (CYP2D6) i da je supstrat za prijenosnik P-glikoproteina (P-gp). Primarni metabolički putevi za umeklidinij su oksidativni (hidroksilacija, O-dealkilacija), a nakon njih slijedi konjugacija (glukuronidacija itd.), čime se stvara niz metabolita koji imaju ili smanjenu farmakološku aktivnost ili njihova farmakološka aktivnost još nije utvrđena. Sistemska izloženost metabolitima je niska.

* U tom je ispitivanju korišten postupak statističkog ispitivanja koji se temelji na postupnom smanjivanju doze (tzv. *step-down*), a ova je usporedba bila niža od usporedbe koja nije postigla statističku značajnost. Stoga se statistička značajnost spomenute usporedbe ne može utvrditi.

Vilanterol

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se vilanterol prvenstveno metabolizira posredstvom citokroma P450 3A4 (CYP3A4) i da je supstrat za prijenosnik P-gp-a. Primarni metabolički putovi za vilanterol su O-dealkilacija, kojom nastaje niz metabolita sa značajno smanjenim agonističkim djelovanjem na β_1 - i β_2 -adrenergičke receptore. U ispitivanju u ljudi s primjenom radioaktivno označenog lijeka, metabolički profili u plazmi nakon peroralne primjene vilanterola bili su u skladu s opsežnim metabolizmom prvog prolaza. Sistemska izloženost metabolitima je niska.

Eliminacija

Umeklidinij

Klirens iz plazme nakon intravenske primjene iznosio je 151 litara/sat. Nakon intravenske primjene, približno 58% primijenjene radioaktivno označene doze (ili 73% pronađene radioaktivnosti) izlučilo se fecesom unutar 192 sata nakon primjene doze. Mokraćom se izlučilo 22% primijenjene radioaktivno označene doze i to unutar 168 sati (27% pronađene radioaktivnosti). Izlučivanje tvari povezanih s lijekom u fecesu nakon intravenske primjene ukazivalo je na izlučivanje u žuč. Nakon peroralne primjene u zdravih muških dobrovoljaca, ukupna radioaktivnost prvenstveno se izlučila fecesom (92% primijenjene radioaktivno označene doze ili 99% pronađene radioaktivnosti) unutar 168 sati nakon primjene doze. Manje od 1% peroralno primijenjene doze (1% pronađene radioaktivnosti) izlučilo se mokraćom, što ukazuje na zanemarivu apsorpciju nakon peroralne primjene. Poluvrijeme eliminacije umeklidinija iz plazme nakon inhalacijske primjene tijekom 10 dana u prosjeku je iznosilo 19 sati u zdravih dobrovoljaca, pri čemu se u stanju dinamičke ravnoteže 3-4% doze izlučilo mokraćom u neizmijenjenu obliku.

Vilanterol

Klirens vilanterola iz plazme nakon intravenske primjene iznosio je 108 litara/sat. Nakon peroralne primjene radioaktivno označene doze, masena bilanca pokazala je da se 70% radioaktivno označene doze izlučilo mokraćom, a 30% fecesom. Vilanterol se prvenstveno eliminirao metabolizmom, nakon čega je uslijedilo izlučivanje metabolita u mokraću i feces. Poluvrijeme eliminacije vilanterola iz plazme nakon inhalacijske primjene tijekom 10 dana u prosjeku je iznosilo 11 sati.

Posebne populacije

Starije osobe

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da su farmakokinetika umeklidinija i vilanterola bile slične u bolesnika s KOPB-om u dobi od 65 ili više godina i onih mlađih od 65 godina.

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije nisu pronađeni dokazi povećane sistemske izloženosti ni umeklidiniju ni vilanterolu (C_{max} i AUC) nakon primjene doze umeklidinija/vilanterola koja sadrži umeklidinij u dvostruko većoj dozi od preporučene, a vilanterol u preporučenoj dozi, niti dokazi promijenjenog vezanja za proteine u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije u odnosu na zdrave dobrovoljce.

Oštećenje jetrene funkcije

U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B) nisu pronađeni dokazi povećane sistemske izloženosti ni umeklidiniju ni vilanterolu (C_{max} i AUC) nakon primjene doze umeklidinija/vilanterola koja sadrži umeklidinij u dvostruko većoj dozi od preporučene, a vilanterol u preporučenoj dozi, niti dokazi poremećaja u vezanju za proteine u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije u odnosu na zdrave dobrovoljce. Umeklidinij/vilanterol nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Druge posebne populacije bolesnika

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da nije potrebno prilagođavati dozu umeklidinija ni vilanterola na temelju učinaka dobi, rase, spola, primjene inhalacijskih kortikosteroida ili tjelesne težine. U ispitivanju sa slabim metabolizatorima CYP2D6 nisu pronađeni dokazi klinički značajnog učinka genetskog polimorfizma CYP2D6 na sistemska izloženost umeklidiniju.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima s umeklidinijem i vilanterolom, samostalno i u kombinaciji, rezultati su bili jednaki onima koji se tipično povezuju s primarnom farmakologijom antagonista muskarinskih receptora ili beta₂-adrenergičkih agonista i/ili lokalnom iritacijom. Sljedeće tvrdnje odraz su ispitivanja provedenih s pojedinačnim sastavnicama.

Genotoksičnost i kancerogenost

Umeklidinij se nije pokazao genotoksičnim u standardnim testovima niti kancerogenim u ispitivanjima cjeloživotne inhalacije kod miševa odnosno štakora pri razinama izloženosti ≥ 26 odnosno ≥ 22 puta većima od kliničke izloženosti u ljudi nakon primjene umeklidinija u dozi od 55 mikrograma, što je utvrđeno na temelju AUC-a.

U ispitivanjima genske toksičnosti vilanterol (u obliku alfa-fenilcinamata) i trifenilacetatna kiselina nisu bili genotoksični, što ukazuje na to da vilanterol (u obliku trifenatata) ne predstavlja genotoksičan rizik za ljude. Sukladno nalazima za druge beta₂-adrenergičke agoniste, vilanteroltrifenat je u ispitivanjima cjeloživotne inhalacije imao proliferativne učinke na reproduktivni sustav u ženki štakora i miša te na hipofizu u štakora. Nije primijećena povećana incidencija tumora u štakora odnosno miševa pri razinama izloženosti koje su bile 0,5 odnosno 13 puta veće od kliničke izloženosti u ljudi nakon primjene vilanterola u dozi od 22 mikrograma, što je utvrđeno na temelju AUC-a.

Reproduktivna toksičnost

Umeklidinij nije bio teratogen u štakora ni kunića. U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju supkutane primjene umeklidinija u štakora smanjila je prirast majčine tjelesne težine i unos hrane te blago smanjila tjelesnu težinu mladunčadi prije prestanka sisanja u ženki koje su primale dozu od 180 mikrograma/kg/dan (izloženost približno 80 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi nakon primjene umeklidinija u dozi od 55 mikrograma, što je utvrđeno na temelju AUC-a).

Vilanterol nije bio teratogen u štakora. U inhalacijskim ispitivanjima na kunićima, vilanterol je izazvao učinke slične učincima zabilježenima kod ostalih beta₂-adrenergičkih agonista (rascjep nepca, otvorene vjeđe, spojeni segmenti prsne kosti, fleksura/malrotacija ekstremiteta) pri izloženostima 6 puta većima od kliničke izloženosti u ljudi, na temelju AUC-a. Kod supkutane primjene nisu primijećeni učinci pri izloženosti 36 puta većoj od kliničke izloženosti u ljudi nakon primjene vilanterola u dozi od 22 mikrograma, što je utvrđeno na temelju AUC-a.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Rok valjanosti nakon otvaranja podloška: 6 tjedana

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Ako se inhalator čuva u hladnjaku, treba pričekati najmanje jedan sat prije primjene da se ugrije na sobnu temperaturu.

Inhalator čuvati u zatvorenom podlošku radi zaštite od vlage te izvaditi neposredno prije prve uporabe.

Napišite datum kad je inhalator potrebno baciti u predviđeno mjesto na naljepnici. Datum treba upisati čim je inhalator izvađen iz podloška.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

ELLIPTA inhalator se sastoji od svijetlosivog tijela, crvenog poklopca nastavka za usta i brojača doza, a zapakiran je u podložak od višeslojne folije koji sadrži vrećicu sa silika gelom kao sredstvom za sušenje. Podložak je zatvoren pokrovnom folijom koja se može odlijepiti.

Inhalator je višedijelna naprava koja se sastoji od polipropilena, polietilena visoke gustoće, polioksimetilena, polibutilen tereftalata, akrilonitril butadien stirena, polikarbonata i nehrđajućeg čelika.

Inhalator sadrži dva blistera od višeslojne aluminijske folije sa 7 ili 30 doza.

Veličine pakiranja: 1 inhalator sa 7 ili 30 doza. Višestruka pakiranja koja sadrže 90 (3 inhalatora s 30) doza.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. svibnja 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. siječnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (POJEDINAČNA PAKIRANJA)

1. NAZIV LIJEKA

ANORO ELLIPTA 55 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani
umeklidinij/vilanterol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna primijenjena doza sadrži 55 mikrograma umeklidinija (što odgovara količini od 65 mikrograma umeklidinijeva bromida) i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: laktoza hidrat i magnezijev stearat.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, dozirani.
1 inhalator sa 7 doza
1 inhalator s 30 doza

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Jedanput na dan
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za inhaliranje
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/898/001 1 inhalator sa 7 doza
EU/1/14/898/002 1 inhalator s 30 doza

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

anoro ellipta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

ANORO ELLIPTA 55 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani
umeklidinij/vilanterol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna primijenjena doza sadrži 55 mikrograma umeklidinija (što odgovara količini od 65 mikrograma umeklidinijeva bromida) i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: laktoza hidrat i magnezijev stearat.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, dozirani.
Višestruko pakiranje: 90 (3 inhalatora s 30) doza

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Jedanput na dan
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za inhaliranje
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/898/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

anoro ellipta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

ANORO ELLIPTA 55 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani
umeklidinij/vilanterol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna primijenjena doza sadrži 55 mikrograma umeklidinija (što odgovara količini od 65 mikrograma umeklidinijeva bromida) i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: laktoza hidrat i magnezijev stearat
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, dozirani
1 inhalator s 30 doza
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Jedanput na dan
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za inhaliranje
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/898/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

anoro ellipta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

POKLOPAC PODLOŠKA OD VIŠESLOJNE FOLIJE

1. NAZIV LIJEKA

ANORO ELLIPTA 55/22 µg prašak inhalata
umeklidinij/vilanterol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ne otvarati dok niste spremni za inhalaciju.
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.
7 doza
30 doza

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA INHALATORA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ANORO ELLIPTA 55/22 µg prašak inhalata
umeklidinij/vilanterol
Za inhaliranje

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.
Baciti nakon:

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

7 doza
30 doza

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ANORO ELLIPTA 55 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani

umeklidinij/vilanterol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je ANORO ELLIPTA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ANORO ELLIPTA
3. Kako primjenjivati ANORO ELLIPTA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ANORO ELLIPTA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
Upute za primjenu korak po korak

1. Što je ANORO ELLIPTA i za što se koristi

Što je ANORO ELLIPTA

ANORO ELLIPTA sadrži dvije djelatne tvari, umeklidinij bromid i vilanterol. One pripadaju skupini lijekova koje nazivamo bronhodilatatorima.

Za što se ANORO ELLIPTA koristi

ANORO ELLIPTA se koristi za liječenje kronične opstruktivne plućne bolesti (**KOPB**) u odraslih osoba. KOPB je dugotrajna bolest koju karakteriziraju tegobe s disanjem koje se polako pogoršavaju.

U bolesnika s KOPB-om mišići oko dišnih putova se stežu. Ovaj lijek sprječava stezanje tih mišića u plućima te tako olakšava ulazak zraka u pluća i njegov izlazak iz pluća. Redovita primjena ovog lijeka može Vam pomoći kontrolirati dišne tegobe i ublažiti učinke KOPB-a na svakodnevni život.

ANORO ELLIPTA se ne smije primjenjivati za ublažavanje naglog napadaja nedostatka zraka ili piskanja pri disanju.

U slučaju takvog napadaja morate primijeniti brzodjelujući inhalacijski lijek (kao što je salbutamol). Ako nemate brzodjelujući inhalacijski lijek obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ANORO ELLIPTA

Nemojte primjenjivati ANORO ELLIPTA:

- ako ste **alergični** na umeklidinij, vilanterol ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako mislite da se ovo odnosi na Vas, **nemojte** primijeniti lijek dok se ne posavjetujete sa svojim liječnikom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek:

- ako imate **astmu** (ne smijete primjenjivati ANORO ELLIPTA za liječenje astme)
- ako imate **srčane tegobe** ili **povišen krvni tlak**
- ako imate bolest oka koja se zove **glaukom uskog kuta**
- ako imate **povećanu prostatu, otežano mokrite** ili imate **otežan protok mokraće kroz mokraćni mjehur**
- ako bolujete od **epilepsije**
- ako imate **tegobe sa štitnjačom**
- ako imate **nisku razinu kalija** u krvi
- ako imate **šećernu bolest**
- ako imate **teške jetrene tegobe**

Provjerite sa svojim liječnikom ako mislite da bi se nešto od navedenoga moglo odnositi na Vas.

Trenutne tegobe s disanjem

Ako se javi stezanje u prsnoj koži, kašalj, piskanje pri disanju ili nedostatak zraka neposredno nakon primjene lijeka ANORO ELLIPTA:

odmah prestanite primjenjivati lijek i zatražite liječničku pomoć jer možda imate ozbiljno stanje koje se zove paradoksalni bronhospazam.

Očne tegobe tijekom liječenja lijekom ANORO ELLIPTA

Ako se tijekom liječenja lijekom ANORO ELLIPTA pojave bol ili nelagoda u oku, privremeno zamagljenje vida, aureole ili obojani krugovi oko izvora svjetlosti u kombinaciji s crvenilom očiju:

odmah prestanite primjenjivati ovaj lijek i zatražite liječničku pomoć. To mogu biti znakovi akutnog napadaja glaukoma uskog kuta.

Djeca i adolescenti

Nemojte primjenjivati ovaj lijek **djeci i adolescenatima mlađim od 18 godina.**

Drugi lijekovi i ANORO ELLIPTA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ako niste sigurni što Vaš lijek sadrži, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja ovog lijeka ili mogu povećati vjerojatnost pojave nuspojava. Ti lijekovi uključuju:

- lijekove koji se zovu beta blokatori (poput propranolola), a koriste se za liječenje **visokog krvnog tlaka** ili drugih **srčanih tegoba**
- ketokonazol ili itrakonazol, koji se koriste za liječenje **gljivičnih infekcija**
- klaritromicin ili telitromicin, koji se koriste za liječenje **bakterijskih infekcija**
- ritonavir, koji se koristi za liječenje **HIV infekcije**
- lijekove koji smanjuju količinu kalija u krvi, poput nekih diuretika (tableta za izmokravanje viška tekućine iz tijela) ili neke lijekove koji se koriste za liječenje astme (kao što su metilksantin ili steroidi)
- druge dugodjelujuće lijekove slične ovom lijeku koji se koriste za liječenje dišnih tegoba, npr. tiotropij, indakaterol. Nemojte koristiti ANORO ELLIPTA ako već primjenjujete navedene lijekove.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od tih lijekova. Liječnik će Vas možda htjeti pažljivo nadzirati ako uzimate neki od tih lijekova jer oni mogu pojačati nuspojave lijeka ANORO ELLIPTA.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, **obratite se svom liječniku za savjet** prije nego primijenite ovaj lijek. Ne smijete primjenjivati ovaj lijek ako ste trudni, osim ako Vam to ne kaže liječnik.

Nije poznato mogu li se sastojci lijeka ANORO ELLIPTA izlučiti u majčino mlijeko. **Ako dojite, morate se obratiti svom liječniku** prije nego uzmete ANORO ELLIPTA. Ne smijete primjenjivati ovaj lijek ako dojite, osim ako Vam to ne kaže liječnik.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da bi ANORO ELLIPTA mogao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

ANORO ELLIPTA sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije primjene ovog lijeka.

3. Kako primjenjivati ANORO ELLIPTA

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna inhalacija svakoga dana u isto vrijeme. Dovoljno je da lijek inhalirate jedanput na dan jer on djeluje tijekom 24 sata.

Nemojte primijeniti više lijeka nego što Vam je rekao liječnik.

Primjenjujte ANORO ELLIPTA redovito

Vrlo je važno da ANORO ELLIPTA primjenjujete svakoga dana prema uputama liječnika. Na taj ćete se način lakše osloboditi simptoma i danju i noću.

ANORO ELLIPTA se **ne smije** primjenjivati za ublažavanje **naglog napadaja nedostatka zraka ili piskanja pri disanju**. U slučaju takvog napadaja morate primijeniti brzodjelujući inhalacijski lijek (kao što je salbutamol).

Kako koristiti inhalator

Za više informacija pročitajte 'Upute korak po korak' na kraju ove upute.

ANORO ELLIPTA namijenjen je za inhalacijsku primjenu. ANORO ELLIPTA se primjenjuje tako da ga udahnute kroz usta u pluća uz pomoć ELLIPTA inhalatora.

Ako Vam se simptomi ne poboljšaju

Ako Vam se simptomi KOPB-a (nedostatak zraka, piskanje pri disanju, kašalj) ne poboljšaju ili se pogoršaju, ili ako primjenjujete brzodjelujući inhalacijski lijek češće nego inače:

obratite se svom liječniku što je prije moguće.

Ako primijenite više lijeka ANORO ELLIPTA nego što ste trebali

Ako slučajno primijenite previše ovog lijeka, **odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku za savjet** jer ćete možda trebati liječničku pomoć. Ako je moguće, pokažite im inhalator, pakiranje ili ovu uputu. Možda ćete primijetiti da Vam srce kuca brže nego inače, da drhtite, imate smetnje vida, suha usta ili glavobolju.

Ako ste zaboravili primijeniti ANORO ELLIPTA

Nemojte inhalirati još jednu dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Samo inhalirajte sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako dođe do piskanja pri disanju ili ako ostanete bez zraka, primijenite brzodjelujući inhalacijski lijek (npr. salbutamol), a zatim zatražite savjet liječnika.

Ako prestanete primjenjivati ANORO ELLIPTA

Primjenjujte ovaj lijek onoliko dugo koliko Vam je liječnik preporučio. Lijek će biti djelotvoran samo dok ga primjenjujete. Nemojte prestati primjenjivati lijek osim ako Vam to ne kaže liječnik, čak i ako se osjećate bolje, jer se simptomi mogu pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako imate bilo koji od sljedećih simptoma nakon uzimanja lijeka ANORO ELLIPTA, **prestanite primjenjivati ovaj lijek i odmah se javite svom liječniku.**

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- kožni osip (koprivnjača) ili crvenilo kože

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- oticanje, katkad lica ili usana (angioedem)
- jako piskanje pri disanju, kašalj ili imate teškoće s disanjem
- iznenađan osjećaj slabosti ili ošamućenosti (koji može dovesti do kolapsa ili gubitka svijesti)

Trenutne tegobe s disanjem

Trenutne tegobe s disanjem nakon uzimanja lijeka ANORO ELLIPTA su rijetke. Ako se javi stezanje u prsnoj koži, kašalj, piskanje pri disanju ili nedostatak zraka neposredno nakon primjene ovog lijeka:

odmah prestanite primjenjivati ovaj lijek i zatražite liječničku pomoć jer možda imate ozbiljno stanje koje se zove paradoksalni bronhospazam.

Ostale nuspojave

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- bolno i učestalo mokrenje (to mogu biti znakovi infekcije mokraćnog sustava)
- kombinacija grlobolje i curenja iz nosa
- grlobolja
- osjećaj pritiska ili boli u obrazima i čelu (to mogu biti znakovi upale sinusa koja se zove sinusitis)
- glavobolja
- kašalj
- bol i nadraženost u stražnjem dijelu usta i grlu
- zatvor
- suha usta
- infekcija gornjih dišnih putova.

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- nepravilni otkucaji srca

- ubrzani otkucaji srca
- osjećaj lupanja srca (*palpitacije*)
- mišićni grčevi
- tremor
- poremećaj osjeta okusa
- promuklost.

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- zamagljen vid
- povišenje izmjerenog očnog tlaka
- slabljenje vida ili bol u očima (mogući znaci glaukoma)
- poteškoće i bol prilikom mokrenja-ovo mogu biti znakovi opstrukcije mjehura ili zadržavanja mokraće.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)

- omaglica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ANORO ELLIPTA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, podlošku i inhalatoru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati inhalator u zatvorenom podlošku radi zaštite od vlage i otvarati ga tek neposredno prije prve uporabe. Kad se podložak otvori, inhalator se može koristiti najviše 6 tjedana, počevši od datuma otvaranja podloška. Napišite datum kad je lijek potrebno baciti u predviđeno mjesto na naljepnici inhalatora. Datum treba upisati čim je inhalator izvađen iz podloška.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Ako se inhalator čuva u hladnjaku, treba pričekati najmanje jedan sat prije primjene da se ugrije na sobnu temperaturu.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ANORO ELLIPTA sadrži

Djelatne tvari su umeklidinijev bromid i vilanterol.

Jedna pojedinačna inhalacija osigurava primijenjenu dozu (doza koja izlazi iz nastavka za usta) od 55 mikrograma umeklidinija (što odgovara količini od 65 mikrograma umeklidinijeva bromida) i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

Drugi sastojci su laktoza hidrat (vidjeti dio 2 pod „ANORO ELLIPTA sadrži laktozu“) i magnezijev stearat.

Kako ANORO ELLIPTA izgleda i sadržaj pakiranja

ANORO ELLIPTA je prašak inhalata, dozirani.

Ellipta inhalator sastoji se od svijetlosivog plastičnog tijela, crvenog poklopca nastavka za usta i brojača doza. Zapakiran je u podložak od višeslojne folije s pokrovnom folijom koja se može odlijepiti. Podložak sadrži vrećicu sa sredstvom za sušenje, koje služi za smanjivanje količine vlage u pakiranju.

Djelatne tvari dolaze u oblik bijelog praška u zasebnim blisterima unutar inhalatora.

ANORO ELLIPTA dostupan je u pakiranjima koja sadrže 1 inhalator sa 7 ili 30 doza i u višestrukim pakiranjima s 90 (3 inhalatora s 30) doza. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

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

Nederland

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

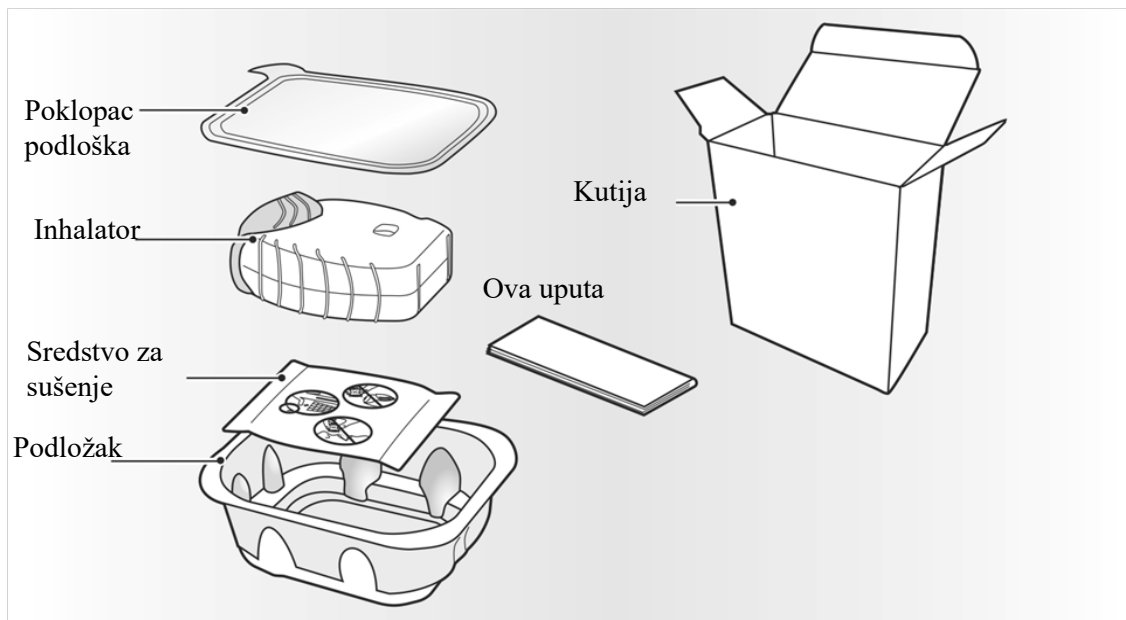
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Upute korak po korak

Što je ELLIPTA inhalator?

Kada primjenjujete ANORO ELLIPTA po prvi puta, ne morate provjeravati radi li inhalator ispravno; on sadrži prethodno odmjerene doze i odmah je spreman za uporabu.

Vaša kutija s ANORO ELLIPTA inhalatorom sadrži



Inhalator je zapakiran u podložak. **Nemojte otvarati podložak dok ne budete spremni početi koristiti svoj novi inhalator.** Kada ste spremni primijeniti vaš inhalator, odlijepite poklopac kako bi otvorili podložak. Podložak sadrži vrećicu sa **sredstvom za sušenje** radi smanjenja vlage. Bacite tu vrećicu sa sredstvom za sušenje – **nemojte** je otvarati, jesti niti udisati.



Kad izvadite inhalator iz njegovog podloška, bit će u 'zatvorenom' položaju. **Nemojte otvarati inhalator dok ne budete spremni inhalirati dozu lijeka.** Kad se podložak otvori, napišite datum kad je lijek potrebno baciti u predviđeno mjesto na naljepnici inhalatora. Datum kad je lijek potrebno baciti je 6 tjedana od datuma otvaranja podloška. Nakon tog datuma inhalator se više ne smije upotrijebiti. Podložak se može baciti nakon prvog otvaranja.

Ako se inhalator čuva u hladnjaku, treba pričekati najmanje jedan sat prije primjene da se ugrije na sobnu temperaturu.

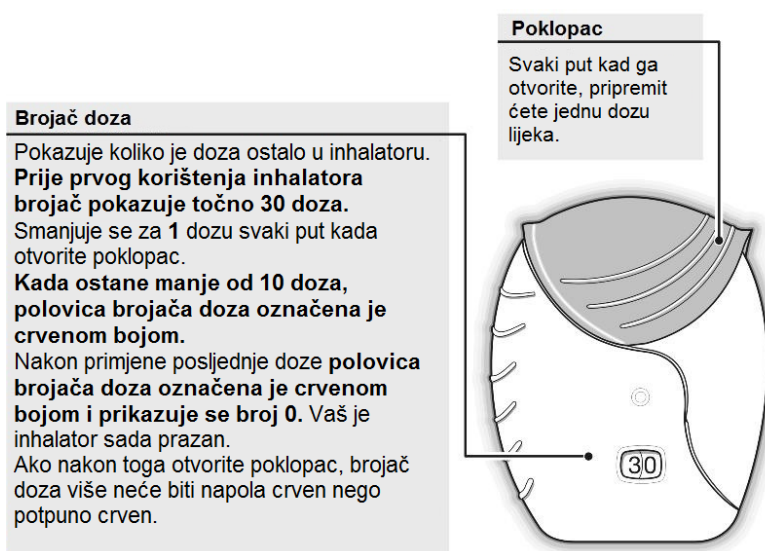
Upute za uporabu inhalatora korak po korak prikazane u nastavku odnose se i na inhalator s 30 doza (terapija za 30 dana) i na inhalator sa 7 doza (terapija za 7 dana).

1) Prije primjene pročitajte ovaj tekst

Ako otvorite i zatvorite poklopac inhalatora bez inhaliranja lijeka, izgubit ćete dozu.

Izgubljena doza ostat će čvrsto zatvorena u inhalatoru, ali više neće biti dostupna za inhalaciju.

Nije moguće slučajno uzeti veću količinu lijeka ili dvostruku dozu u jednoj inhalaciji.

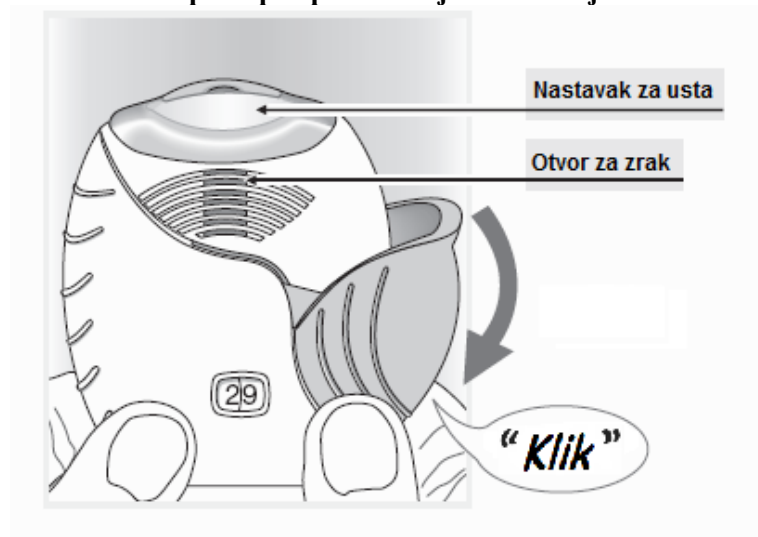


2) Pripremite dozu

Otvorite poklopac tek onda kada ste spremni inhalirati dozu.

Nemojte tresti inhalator.

- Povlačite poklopac prema dolje dok ne čujete "klik".



Vaš je lijek sada spreman za inhaliranje.

Broj na brojaču doza smanjit će se za 1 u znak potvrde.

- Ako se broj na brojaču doza ne smanji za 1 kada čujete "klik", inhalator neće isporučiti lijek.
Vratite ga ljekarniku i zatražite savjet.

3) Inhalirajte lijek

- **Držite inhalator dalje od usta i izdahnite koliko možete, do granice neugode.**
Nemojte izdisati u inhalator.
- **Stavite nastavak za usta među usne i čvrsto ga obujmite usnama.**
Nemojte prstima blokirati otvore za zrak.

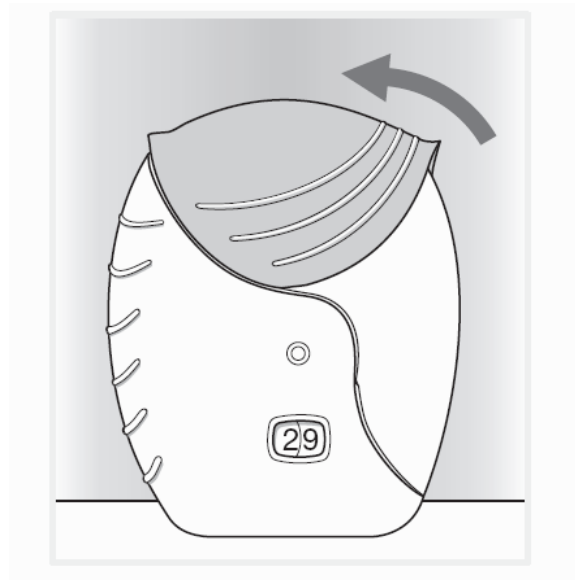


- Udahnite jednom dugo, ravnomjerno i duboko. Zadržite dah koliko god dugo možete (najmanje 3-4 sekunde).
- Izvadite inhalator iz usta.
- Polako i nježno izdahnite.

Možda nećete moći okusiti ni osjetiti lijek, čak ni kada inhalator koristite na pravilan način.

Ako želite očistiti nastavak za usta, upotrijebite **suhu maramicu prije** zatvaranja poklopca.

4) Zatvorite inhalator



Povucite poklopac prema gore koliko ide kako biste prekrili nastavak za usta.

Prilog IV.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni završnog izvješća neintervencijskog zadanog ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja (PASS) za gore navedene lijekove, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Budući da je uvjet odobrenja za stavljanje lijeka u promet ispunjen, lijekovi Rolufta Ellipta, Incruse Ellipta, Anoro Ellipta i Laventair Ellipta (umeklidinijev bromid, umeklidinijev bromid/vilanterol) brišu se s popisa lijekova pod dodatnim praćenjem. Navedeno se odnosi na provedbu opservacijskog kohortnog ispitivanja sigurnosti primjene nakon dobivanja odobrenja, koje je imalo za cilj kvantificirati incidenciju i usporediti sigurnost s obzirom na odabrane kardiovaskularne i cerebrovaskularne događaje (infarkt miokarda, moždani udar, zatajenje srca ili iznenadnu srčanu smrt) u bolesnika s KOPB-om kod primjene inhalacijske kombinacije umeklidinija/vilanterola ili inhalacijskog umeklidinija u odnosu na tiotropij (ispitivanje 201038), a koje je bilo zadano kao uvjet za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS 1. kategorije) zbog nedoumica povezanih s kardiovaskularnom i cerebrovaskularnom sigurnošću. Prema planu ispitivanja omjeri hazarda (95% CI) izračunavali su se za svaku usporedbu terapija; kriterij za neinferiornost bila je gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti (CI) za HR od najviše 2,0 i donja granica 95% CI od najviše 1,0. Ispitivale su se druge sekundarne mjere ishoda za sigurnost. Ocjenjivale su se i mjere ishoda za učinkovitost, primjerice pridržavanje ispitivane terapije (adherencija) i učestalost egzacerbacija.

Prilagođeni HR (95% CI) za kompozitnu mjeru ishoda iznosio je 1,254 (0,830; 1,896) uz umeklidinij u odnosu na tiotropij te 1,352 (0,952; 1,922) uz umeklidinij/vilanterol u odnosu na tiotropij. Prilagođeni HR za umeklidinij/vilanterol u odnosu na tiotropij nije statistički značajan, ali je blizu postavljenih graničnih vrijednosti. Opažen je povećan rizik od infarkta miokarda u kohorti liječenj umeklidinijem/vilanterolom u odnosu na tiotropij: prilagođeni HR iznosi 2,195 (1,053; 4,575). Rizik od infarkta miokarda bio je niži između umeklidinija i tiotropija (prilagođeni HR [95% CI]: 1,754 [0,748; 4,115]). Prihvaća se da je ispitivanje imalo statističku snagu za testiranje razlika između kohorti samo za primarnu kompozitnu mjeru ishoda, a ne i za testiranje neinferiornosti s obzirom na sekundarne mjere ishoda. Ipak, ovakva razlika u riziku od infarkta miokarda mora se istaknuti.

KOPB, pneumonija i infekcija donjih dišnih putova bile su najčešće prijavljeni štetni događaji u bolesnika koji su primali umeklidinij/vilanterol dulje od godine dana. Većina ozbiljnih štetnih događaja pripisana je egzacerbaciji kao komplikaciji uznapredovalog stadija KOPB-a; u većini slučajeva isključujući moguću povezanost s liječenjem umeklidinijem/vilanterolom.

Zaključno, PRAC smatra da omjer koristi i rizika za navedene lijekove ostaje nepromijenjen.

Ovo PASS ispitivanje bilo je uvjet za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže djelatne tvari umeklidinijev bromid ili umeklidinijev bromid/vilanterol. Smatra se da je taj uvjet sada ispunjen pa se stoga preporučuje izmjena uvjeta ili ograničenja vezanih uz sigurnu i učinkovitu primjenu lijeka u Prilogu II. kako bi se taj uvjet uklonio, kao i brisanje navoda o dodatnom praćenju iz Priloga I. i IIIB.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za umeklidinijev bromid, umeklidinijev bromid/vilanterol, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže umeklidinijev bromid, umeklidinijev bromid/vilanterol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.