

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LAVENTAIR ELLIPTA 55 mikrogrami/22 mikrogrami inhalācijas pulveris, dozēts

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katras inhalācijas izdalītajā devā (devā, kas izdalās no iemutņa) ir 65 mikrogrami umeklidīnija bromīda, kas atbilst 55 mikrogramiem umeklidīnija (*umeclidinium*), un 22 mikrogrami vilanterola (*vilanterolum*) (trifenatāta veidā). Tas atbilst iepriekš nodalītajai devai 74,2 mikrogrami umeklidīnija bromīda, kas līdzvērtīgs 62,5 mikrogramiem umeklidīnija, un 25 mikrogrami vilanterola (trifenatāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra izdalītā deva satur aptuveni 24 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Inhalācijas pulveris, dozēts (inhalācijas pulveris)

Balts pulveris gaiši pelēkā inhalatorā (ELLIPTA) ar sarkanu iemutņa vāciņu un devu skaitītāju.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

LAVENTAIR ELLIPTA indicēts bronhodilatējošai balstterapijai, lai atvieglotu simptomus pieaugušiem pacientiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā un maksimālā deva ir viena inhalācija vienreiz dienā.

LAVENTAIR ELLIPTA jālieto vienā un tajā pašā laikā katru dienu, lai saglabātu bronhodilatāciju. Ja deva ir izlaista, nākamā deva ir jāieelpo parastajā laikā nākamajā dienā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. LAVENTAIR ELLIPTA lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, tāpēc viņiem tas lietojams piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpuntu).

Pediatriskā populācija

LAVENTAIR ELLIPTA nav paredzēts lietošanai pediatriskā populācijā (līdz 18 gadu vecumam) HOPS indikācijas gadījumā.

Lietošanas veids

Paredzēts tikai inhalācijām.

Tālāk aprakstītie norādījumi par 30 devu (zāles 30 dienām) inhalatora lietošanu ir attiecināmi arī uz 7 devu (zāles 7 dienām) inhalatoru.

ELLIPTA inhalators satur iepriekš nodalītas devas un ir gatavs lietošanai.

Inhalators ir iepakots veidnē, kas satur mitruma saistītāja paciņu, lai mazinātu mitrumu. Mitruma saistītāja paciņa ir jāizmet, un tās saturu nedrīkst atvērt, ēst vai inhalēt. Pacientus jābrīdina neatvērt veidni līdz brīdim, kamēr viņi ir gatavi inhalēt zāļu devu.

Pirmo reizi izņemot no slēgtās veidnes, inhalators būs aizvērtā stāvoklī. Uz inhalatora uzlīmes paredzētajā vietā ir jāuzraksta „Izmest līdz” datums. „Izmest līdz” datums ir 6 nedēļas pēc veidnes atvēršanas datuma. Pēc šī datuma inhalatoru vairs nedrīkst lietot. Veidni var izmest tūlīt pēc tās atvēršanas.

Ja atver un aizver inhalatora vāciņu, neinhālējot zāles, deva ies zudumā. Zaudētā deva tiks droši saglabāta inhalatorā, taču tā vairs nebūs pieejama inhalēšanai.

Nav iespējams vienā inhalācijā nejauši inhalēt pārāk daudz zāļu vai dubultu devu.

Norādījumi par lietošanu

a) Sagatavojiet zāļu devu

Atveriet vāciņu, kad esat gatavs inhalēt devu. Inhalators nav jākrata.

Slidīniet vāciņu uz leju, līdz sadzirdams klikšķis. Tagad zāles ir gatavas inhalēšanai.

To apstiprina devu skaitītāja rādījums, kas samazinās par 1 devu. Ja devu skaitītāja rādījums nesamazinās, kad sadzirdams klikšķis, inhalators zāles neizdalīs; tas jāaiznes atpakaļ farmaceitam un jālūdz padoms.

b) Kā inhalēt zāles

Inhalators jātur nost no mutes un jāizelpo tik dziļi, kamēr tas nerada grūtības. Nedrīkst izelpot inhalatorā.

Iemutnis jāievieto starp lūpām un stingri ar lūpām tas jāaptver. Lietošanas laikā gaisa atveres nedrīkst aizklāt ar pirkstiem.

- Veiciet vienu ilgu, vienmērīgu un dziļu ieelpu. Tad elpa pēc iespējas ilgāk jāaiztur (vismaz 3 – 4 sekundes).
- Attāliniet inhalatora iemutni no mutes.
- Lēnām un mierīgi izelpojiet.

Pat lietojot inhalatoru pareizi, var nesagaršot un nesajust šīs zāles.

Inhalatora iemutni drīkst tīrīt ar sausu drāniņu pirms vāciņa aizvēršanas.

c) Aizveriet inhalatoru

Slidīniet vāciņu uz augšu, līdz tas atduras, pārsedzot iemutni.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Astma

Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti, kuriem ir astma, jo tas nav pētīts šajā pacientu populācijā.

Paradoksālas bronhu spazmas

Umeklidīnija/vilanterola lietošana var izraisīt paradoksālas bronhu spazmas, kas var būt bīstamas dzīvībai. Paradoksālu bronhu spazmu gadījumā ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsaņem alternatīva terapija.

Nav paredzēts lietošanai akūtās situācijās

Umeklidīnijs/vilanterols nav paredzēts, lai ārstētu akūtas bronhu spazmu epizodes.

Slimības paasinājums

Pieaugoša īslaicīgas darbības bronhodilatatoru lietošana simptomu atvieglošanai liecina par kontroles pasliktināšanos. Ja ārstēšanas ar umeklidīniju/vilanterolu laikā rodas HOPS paasinājums, atkārtoti jāizvērtē pacienta stāvoklis un HOPS ārstēšanas shēma.

Kardiovaskulārā ietekme

Pēc muskarīna receptoru antagonistu un simpatomimētisko līdzekļu, tai skaitā umeklidīnija/vilanterola, lietošanas (skatīt 4.8. apakšpunktu) var novērot kardiovaskulāru ietekmi, piemēram, sirds aritmiju (priekškambaru mirdzaritmiju un tahikardiju). Pacienti ar klīniski nozīmīgu nekontrolētu sirds un asinsvadu slimību netika iekļauti klīniskajos pētījumos. Tādēļ pacientiem ar smagu sirds un asinsvadu slimību umeklidīnijs/vilanterols jālieto piesardzīgi.

Antimuskarīniskā aktivitāte

Tā kā umeklidīnijam/vilanterolam ir antimuskarīniska aktivitāte, tie piesardzīgi jālieto pacientiem ar urīna aizturi vai slēgta kakta glaukomu.

Hipokaliēmija

Bēta₂ adrenerģiskie agonisti dažiem pacientiem var izraisīt vērā ņemamu hipokaliēmiju, kas var būt par iemeslu kardiovaskulārām blakusparādībām. Pazemināta kālija koncentrācija serumā parasti ir pārejoša, un papildu kālija lietošana nav nepieciešama.

Klīniskajos pētījumos ar ieteiktajām terapeitiskajām umeklidīnija/vilanterola devām nav novērots klīniski nozīmīgs hipokaliēmisks efekts. Jāievēro piesardzība, lietojot umeklidīniju/vilanterolu vienlaikus ar citām zālēm, kas arī potenciāli var izraisīt hipokaliēmiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hiperglikēmija

Bēta₂ adrenerģiskie agonisti dažiem pacientiem var izraisīt pārejošu hiperglikēmiju.

Klīniskajos pētījumos ar ieteiktajām terapeitiskajām umeklidīnija/vilanterola devām nav novērota klīniski nozīmīga ietekme uz glikozes koncentrāciju plazmā. Uzsākot ārstēšanu ar umeklidīniju/vilanterolu, pacientiem ar diabētu ir rūpīgāk jāseko glikozes līmenim plazmā.

Vienlaikus esoši stāvokļi

Umeklidīnijs/vilanterols piesardzīgi jālieto pacientiem, kam ir konvulsīvi traucējumi vai tireotoksikoze, kā arī pacientiem, kuriem ir neparasta jutība pret bēta₂ adrenerģiskajiem agonistiem.

Palīgvielas

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniski nozīmīga klīniskajās devās lietota umeklidīnija/vilanterola mijiedarbība tiek uzskatīta par maz ticamu, jo pēc devas inhalācijas koncentrācija plazmā ir zema.

Bēta adrenoreceptoru blokatori

Bēta₂ adrenoreceptoru blokatori var pavājināt vai neitralizēt bēta₂ adrenerģisko agonistu, piemēram, vilanterola, iedarbību. Jāizvairās gan no neselektīvo, gan selektīvo bēta adrenoreceptoru blokatoru vienlaicīgas lietošanas, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Mijiedarbība saistībā ar metabolismu un transportētājiem

Vilanterols ir citohroma P450 3A4 (CYP3A4) substrāts. Spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ketokonazola, klaritromicīna, itraconazola, ritonavīra, telitromicīna) vienlaicīga lietošana var inhibēt vilanterola metabolismu un pastiprināt tā sistēmisko iedarbību. Lietošana vienlaikus ar ketokonazolu (400 mg) veseliem brīvprātīgajiem palielināja vilanterola vidējo AUC_(0-t) un paaugstināja C_{max}, proti, attiecīgi par 65 % un 22 %. Vilanterola ekspozīcijas pieaugums nebija saistīts ar pastiprinātu bēta adrenerģiskā agonista sistēmisku ietekmi uz pulsu, kālija koncentrāciju asinīs vai QT intervālu (veikta korekcija, izmantojot *Fridericia* metodi). Ieteicams ievērot piesardzību, ja umeklidīniju/vilanterolu lieto kopā ar ketokonazolu un citiem zināmiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, jo ir iespējama palielināta vilanterola sistēmiskā ekspozīcija, kas varētu palielināt nevēlamo blakusparādību potenciālu. Verapamils, kas ir vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors, būtiski neietekmēja vilanterola farmakokinētiku.

Umeklidīnijs ir citohroma P450 2D6 (CYP2D6) substrāts. Umeklidīnija farmakokinētiku līdzsvara koncentrācijā vērtēja veseliem brīvprātīgajiem ar CYP2D6 deficītu (vājie metabolizētāji). Lietojot 8 reizes lielāku devu, nekonstatēja ietekmi uz umeklidīnija AUC vai C_{max}. Lietojot 16 reizes lielāku devu, konstatēja aptuveni 1,3 reizes lielāku umeklidīnija AUC, bet ne ietekmi uz umeklidīnija C_{max}. Ņemot vērā šo izmaiņu apmēru, nav paredzama klīniski nozīmīga mijiedarbība, lietojot umeklidīniju/vilanterolu kopā ar CYP2D6 inhibitoriem vai lietojot šīs zāles pacientiem ar ģenētiski nepietiekamu CYP2D6 aktivitāti (vājie metabolizētāji).

Gan umeklidīnijs, gan vilanterols ir P glikoproteīna transportētāja (P-gp) substrāti. Veseliem brīvprātīgajiem novērtēja vidēji stipra P-gp inhibitora verapamila (240 mg vienreiz dienā) ietekmi uz umeklidīnija un vilanterola farmakokinētiku līdzsvara koncentrācijā. Verapamils neietekmēja umeklidīnija vai vilanterola C_{max}. Novērots umeklidīnija AUC pieaugums par aptuveni 1,4 reizēm bez ietekmes uz vilanterola AUC.

Ņemot vērā šo izmaiņu apmēru, nav paredzama klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība, lietojot umeklidīniju/vilanterolu kopā ar P-gp inhibitoriem.

Citi antimuskarīna un simpatomimētiskie līdzekļi

Vienlaicīga umeklidīnija/vilanterola lietošana ar citiem ilgstošas darbības muskarīna antagonistiem, ilgstošas darbības bēta₂ adrenerģiskajiem agonistiem vai zālēm, kuras satur kādu no minētajiem līdzekļiem, nav pētīta un nav ieteicama, jo var potencēt inhalējamo muskarīna antagonistu vai bēta₂ adrenerģisko agonistu zināmās blakusparādības (skatīt 4.4. un 4.9. apakšpunktu).

Hipokaliēmija

Vienlaicīga hipokaliēmiska ārstēšana ar metilksantīna atvasinājumiem, steroīdiem vai diurētiskiem līdzekļiem, kas nav kālijsaudzējoši, var pastiprināt bēta₂ adrenerģisko agonistu iespējamo hipokaliēmisko iedarbību, tāpēc jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citas zāles HOPS ārstēšanai

Lai gan formāli pētījumi par zāļu mijiedarbību *in vivo* nav veikti, umeklidīnijs/vilanterols inhalējamā zāļu formā ir lietots vienlaikus ar citām zālēm, kuras paredzētas HOPS ārstēšanai, tai skaitā ar īslaicīgas darbības simpatomimētiskajiem bronhodilatatoriem un inhalējamiem kortikosteroīdiem, un klīniski pierādījumi par zāļu mijiedarbību nav konstatēti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par umeklidīnija/vilanterola lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem klīniski nenozīmīgas ekspozīcijas gadījumā pēc vilanterola lietošanas konstatēta reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Umeklidīniju/vilanterolu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tādā gadījumā, ja paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai umeklidīnijs vai vilanterols izdalās mātes pienā cilvēkiem. Tomēr citi bēta₂ adrenerģiskie agonisti ir konstatēti mātes pienā cilvēkiem. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Izvērtējot zīdīšanas sniegto ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei, jāpieņem lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt umeklidīnija/vilanterola terapiju.

Fertilitāte

Datu par umeklidīnija/vilanterola ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina, ka umeklidīnijs vai vilanterols ietekmētu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Umeklidīnijs/vilanterols neietekmē vai tikai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Blakusparādība, par kuru ziņots visbiežāk, ir nazofaringīts (9 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

LAVENTAIR ELLIPTA drošuma profils ir balstīts uz pieredzi par umeklidīnija/vilanterola un abu atsevišķo sastāvdaļu drošumu klīniskās izstrādes programmā, kurā piedalījās 6855 pacienti ar HOPS, un datiem no spontāniem ziņojumiem. Klīniskās izstrādes programma ietvēra 2354 pacientus, kuri III fāzes klīniskos pētījumos lietoja umeklidīniju/vilanterolu vienreiz dienā 24 nedēļas vai ilgāk; no tiem 1296 pacienti 24 nedēļas ilgos pētījumos lietoja ieteikto 55/22 mikrogramu devu, 832 pacienti 24 nedēļas ilgos pētījumos lietoja lielāku - 113/22 mikrogramu devu, un 226 pacienti 12 mēnešus ilgā pētījumā lietoja 113/22 mikrogramu devu.

Tālāk esošajā tabulā norādītais nevēlamo blakusparādību biežums balstīts uz vispārīgās sastopamības rādītājiem, kas konstatēti, integrējot datus no pieciem 24 nedēļu pētījumiem un 12 mēnešu drošuma pētījuma.

Nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Urīnceļu infekcija Sinusīts Nazofaringīts Faringīts Augšējo elpceļu infekcija	Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā: izsitumi anafilakse, angioedēma un nātrene	Retāk Reti
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes Trīce Garšas sajūtas izmaiņas Reibonis	Bieži Retāk Retāk Nav zināms
Acu bojājumi	Neskaidra redze Glaukoma Paaugstināts intraokulārais spiediens Acu sāpes	Reti Reti Reti Reti
Sirds funkcijas traucējumi	Priekškambaru mirdzāritmija Supraventrikulāra tahikardija Idioventrikulārs ritms Tahikardija Supraventrikulāras ekstrasistoles Sirdsklauves	Retāk Retāk Retāk Retāk Retāk Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus Orofarīngēlas sāpes Disfonija Paradoksālas bronhu spazmas	Bieži Bieži Retāk Reti
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Aizcietējums Sausa mute	Bieži Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu spazmas	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Urīna aizture Dizūrija Urīnizvadkanāla obstrukcija	Reti Reti Reti

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Iespējams, ka umeklidīnija/vilanterola pārdozēšanas gadījumā būs vērojamas pazīmes un simptomi, ko nosaka atsevišķo sastāvdaļu darbība un kas atbilst zināmajām inhalējamo muskarīna antagonistu nevēlamām blakusparādībām (piemēram, sausa mute, redzes akomodācijas traucējumi un tahikardija) vai citu bēta₂ adrenerģisko agonistu pārdozēšanas izraisītām reakcijām (piemēram, aritmijas, trīce, galvassāpes, sirdsklauves, slikta dūša, hiperglikēmija un hipokaliēmija).

Ja notikusi pārdozēšana, pacientam jānodrošina uzturoša ārstēšana ar atbilstošu kontroli pēc vajadzības.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, adrenerģiskie līdzekļi kombinācijā ar antiholīnerģiskiem līdzekļiem, ieskaitot trīskāršas kombinācijas ar kortikosteroīdiem. ATK kods: R03AL03.

Darbības mehānisms

Umeklidīnijs/vilanterols ir inhalējamas kombinētās zāles, kas satur ilgstošas darbības muskarīna receptoru antagonistu un ilgstošas darbības bēta₂ adrenoreceptoru agonistu (*long-acting muscarinic receptor antagonist/long-acting beta₂-adrenergic agonist*; LAMA/LABA). Pēc perorālas inhalācijas abi savienojumi darbojas lokāli elpceļos, izraisot bronhodilatāciju, ko nodrošina atšķirīgi mehānismi.

Umeklidīnijs

Umeklidīnijs ir ilgstošas darbības muskarīna receptoru antagonists (ko sauc arī par antiholīnerģisku līdzekli). Tas ir hinuklidīna atvasinājums, kam piemīt aktivitāte pret vairākiem muskarīna receptoru apakštipiem. Umeklidīnija bronhodilatatora darbības pamatā ir spēja konkurējoši bloķēt acetilholīna saistīšanos ar muskarīna receptoriem elpceļu gludajā muskulatūrā. *In vitro* tas uzrāda lēnu atgriezeniskumu pie cilvēka M3 apakštipa muskarīna receptoriem un ilgstošu darbību *in vivo*, lietojot tieši plaušās preklīniskajos modeļos.

Vilanterols

Vilanterols ir selektīvs ilgstošas darbības bēta₂-adrenoreceptoru agonists (LABA, - *long-acting, beta₂-adrenergic receptor agonist*).

Bēta₂ adrenoceptoru agonistu, tai skaitā vilanterola, farmakoloģiskā darbība vismaz daļēji ir saistīta ar intracelulārās adenilciklāzes – enzīma, kas katalizē adenoīna trifosfāta (ATF) pārvēršanu cikliskajā 3',5'-adenoīna monofosfātā (cikliskajā AMF) – stimulāciju. Paaugstināts cikliskā AMF līmenis izraisa bronhu gludās muskulatūras relaksāciju un kavē tūlītējas paaugstinātas jutības mediatoru atbrīvošanos no šūnām, jo īpaši no tuklajām šūnām.

Farmakodinamiskā ietekme

Sešus mēnešus ilgos III fāzes pētījumos, salīdzinot ar placebo, umeklidīnijs/vilanterols pēc zāļu lietošanas vienreiz dienā nodrošināja klīniski nozīmīgus plaušu darbības uzlabojumus (vērtējot pēc forsētas izelpas tilpuma 1 sekundē [FEV₁]) 24 stundu garumā, kas bija konstatējami 15 minūtes pēc pirmās devas (uzlabojums salīdzinājumā ar placebo 112 ml ($p < 0,001^1$)). 24. nedēļā vidējais maksimālais FEV₁ uzlabojums attiecībā pret placebo pirmo 6 stundu laikā pēc zāļu lietošanas bija 224 ml ($p < 0,001$). Nebija pierādījumu par tahifilakses rašanos laika gaitā, lietojot LAVENTAIR ELLIPTA.

Sirds elektrofizioloģija

Umeklidīnija/vilanterola ietekmi uz QT intervālu vērtēja ar placebo un aktīvu līdzekli (moksifloksacīnu) kontrolētā QT pētījumā, kurā bija ietverta umeklidīnija/vilanterola 113/22 mikrogramu vai 500/100 mikrogramu lietošana vienreiz dienā (nodalītā umeklidīnija deva astoņas reizes pārsniedz ieteicamo devu, bet vilanterola deva četras reizes pārsniedz ieteicamo devu), lietošana 103 veseliem brīvprātīgajiem 10 dienu garumā. Maksimālā vidējā QT intervāla pagarinājuma atšķirība (koriģējot pēc *Fridericia* metodes, QT_cF) no placebo pēc sākotnējās koriģēšanas bija 4,3 (90 % TI= no 2,2 līdz 6,4) milisekundes, novērojot 10 minūtes pēc umeklidīnija/vilanterola 113/22 mikrogramu lietošanas, un 8,2 (90 % TI= no 6,2 līdz 10,2) milisekundes, novērojot 30 minūtes pēc umeklidīnija/vilanterola 500/100 mikrogramu lietošanas. Līdz ar to, lietojot umeklidīniju/vilanterolu 113/22 mikrogramu devā, nav novērots klīniski nozīmīgs proaritmiskais potenciāls, kas būtu saistīts ar QT intervāla pagarinājumu.

¹ Šajā pētījumā tika izmantota pakāpeniskas samazināšanās (*step-down*) statistiskās testēšanas procedūra, un šis salīdzinājums bija zem salīdzinājuma, ar kādu netika panākta statistiskā ticamība. Tādēļ nevar izdarīt secinājumus par šī salīdzinājuma statistisko ticamību.

Novērota arī no devas atkarīga sirdsdarbības paātrināšanās. Sirdsdarbības ātruma maksimālā vidējā atšķirība, salīdzinot ar placebo lietotājiem, pēc sākotnējās koriģēšanas bija attiecīgi 8,4 (90 % TI=7,0 līdz 9,8) sitieni minūtē un 20,3 (90 % TI=18,9 līdz 21,7) sitieni minūtē, vērtējot 10 minūtes pēc umeklidīnija/vilanterola 113/22 mikrogramu un 500/100 mikrogramu devu lietošanas.

Turklāt, veicot 24 stundu Holtera monitoringu 53 pacientiem ar HOPS, kurus vienā sešu mēnešu pētījumā ārstēja ar umeklidīniju/vilanterolu 55/22 mikrogrami vienreiz dienā, un vēl 55 pacientiem, kuri saņēma umeklidīniju/vilanterolu 113/22 mikrogrami vienreiz dienā citā sešu mēnešu pētījumā, kā arī 226 pacientiem, kuri saņēma 113/22 mikrogramus vienreiz dienā 12 mēnešu pētījumā, nekonstatēja klīniski nozīmīgu ietekmi uz sirds ritmu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Umeklidīnija/vilanterola klīnisko efektivitāti, lietojot vienreiz dienā, vērtēja astoņos III fāzes klīniskajos pētījumos ar 6835 pieaugušiem pacientiem, kuriem bija HOPS klīniskā diagnoze; 5618 pacienti bija no pieciem 6 mēnešus ilgiem pētījumiem (divi ar placebo kontrolēti un trīs aktīvi salīdzinoši [ar tiotropiju] kontrolēti), 655 pacienti bija no diviem 3 mēnešus ilgiem slodzes izturības/plaušu funkcijas pētījumiem, un 562 pacienti bija no 12 mēnešus ilga atbalstošā pētījuma.

Ietekme uz plaušu funkciju

LAVENTAIR ELLIPTA vairākos pētījumos nodrošināja plaušu funkcijas uzlabojumus (ko noteica pēc zāļu darbības laika beigu FEV₁ vērtības izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem). Vienā sešus mēnešus ilgā III fāzes pētījumā ar LAVENTAIR ELLIPTA panāca statistiski ticamu zāļu darbības laika beigu FEV₁ vērtības uzlabojumu (primārais mērķa kritērijs) 24. nedēļā salīdzinājumā ar placebo un katras sastāvdaļas monoterapijas grupu. Turklāt LAVENTAIR ELLIPTA nodrošināja klīniski nozīmīgu un statistiski ticamu zāļu darbības laika beigu FEV₁ vērtības uzlabojumu salīdzinājumā ar tiotropiju divos no trim 6 mēnešu pētījumiem ar aktīvām salīdzinošajām zālēm un skaitliski lielāku uzlabojumu salīdzinājumā ar tiotropiju trešajā pētījumā ar aktīvām salīdzinošajām zālēm (skatīt 1. tabulu). Bronhodilatatora darbības pavājināšanos laika gaitā nekonstatēja.

Simptomātiskie rezultāti

Elpas trūkums

LAVENTAIR ELLIPTA nodrošināja statistiski ticamu un klīniski būtisku elpas trūkuma samazinājumu, ko vērtēja pēc TDI fokālās indeksa vērtības pieauguma 24. nedēļā (būtisks sekundārais mērķa kritērijs) salīdzinājumā ar placebo (skatīt 1. tabulu.). TDI fokālās vērtības uzlabojums salīdzinājumā ar katru monoterapijas sastāvdaļu un tiotropiju nebija statistiski nozīmīgs (skatīt 1. tabulu).

Tādu pacientu īpatsvars, kuriem bija vērojama vismaz minimāla klīniski nozīmīga atšķirība (*minimum clinically important difference*, MCID), ko definēja kā TDI fokālās indeksa vērtības izmaiņas par 1 vienību, 24. nedēļā ar LAVENTAIR ELLIPTA (58 %) bija lielāks nekā ar placebo (41 %) un katras sastāvdaļas monoterapiju (53 % ar umeklidīniju un 51 % ar vilanterolu).

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

LAVENTAIR ELLIPTA nodrošināja arī labāku ar veselību saistīto dzīves kvalitāti, ko vērtēja, izmantojot *St. George Respiratory* anketu (*St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ), un kas izpaudās kā mazāks kopējais SGRQ punktu skaits 24. nedēļā salīdzinājumā ar placebo un ar katru monoterapijas komponentu (skatīt 1. tabulu). LAVENTAIR ELLIPTA nodrošināja statistiski nozīmīgu kopējā SGRQ punktu skaita samazinājumu salīdzinājumā ar tiotropiju vienā no trim pētījumiem ar aktīvām salīdzinošajām zālēm (skatīt 1. tabulu).

Tādu pacientu īpatsvars, kuriem bija vērojama vismaz MCID reakcija attiecībā uz SGRQ punktu skaitu (ko definēja kā samazinājumu par 4 vienībām salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem), 24. nedēļā ar LAVENTAIR ELLIPTA (49 %) bija lielāks nekā ar placebo (34 %) un katras sastāvdaļas monoterapiju (44 % ar umeklidīniju un 48 % ar vilanterolu). Vienā pētījumā ar aktīvām salīdzinošajām zālēm lielākam procentuālajam daudzumam pacientu, kuri saņēma LAVENTAIR ELLIPTA, bija vērojams klīniski nozīmīgs SGRQ rādītāju uzlabojums 24. nedēļā (53 %), salīdzinot ar tiotropiju (46 %). Divos citos pētījumos ar

aktīvām salīdzinošajām zālēm vismaz MCID ar LAVENTAIR ELLIPTA un tiotropiju tika panākts līdzīgai daļai pacientu, proti, 49 % un 54 % ar LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mikrogrami un 52 % un 55 % ar tiotropiju.

Glābšanas zāļu lietošana

LAVENTAIR ELLIPTA samazināja glābšanas zāļu salbutamola lietošanu 1 – 24 nedēļās salīdzinājumā ar placebo un umeklidīniju (skatīt 1. tabulu) un nodrošināja tādu dienu skaita palielināšanos, salīdzinot ar sākumstāvokli, kad glābšanas zāļu lietošana nebija vajadzīga (vidēji 11,1 %), savukārt placebo lietotājiem, salīdzinot ar sākumstāvokli, šādu dienu skaits samazinājās (vidēji 0,9 %).

Trīs 6 mēnešu pētījumos, kuros kontrolei izmantoja aktīvas salīdzinošas zāles, LAVENTAIR ELLIPTA samazināja glābšanas zāļu salbutamola lietošanu salīdzinājumā ar tiotropiju; divos pētījumos novēroja statistiski ticamu samazinājumu (skatīt 1. tabulu). Visos trīs pētījumos ar LAVENTAIR ELLIPTA panāca arī lielāku tādu dienu skaita pieaugumu, kad nebija vajadzīga glābšanas zāļu lietošana (vidēji 17,6 –21,5 % robežās), nekā ar tiotropiju (vidēji 11,7–13,4 % robežās), salīdzinot ar sākumstāvokli.

1. tabula. Plaušu funkcijas, simptomu un ar veselību saistītās dzīves kvalitātes rādītāji 24. nedēļā

Ārstēšanas salīdzinājums ar LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 µg	Atšķirība starp ārstēšanas grupām ¹ (95 % ticamības intervāls, p vērtība)			
	Zāļu darbības laika beigu FEV1 (ml)	TDI Fokālā vērtība	SGRQ Kopējā vērtība	Glābšanas zāļu lietošana ³
LAVENTAIR ELLIPTA (N = 413) salīdzinājumā ar placebo (N = 280)	167 (128, 207) <0,001	1,2 (0,7, 1,7) <0,001	-5,51 (-7,88, -3,13) <0,001*	-0,8 (-1,3, -0,3) 0,001*
LAVENTAIR ELLIPTA (N = 413) salīdzinājumā ar umeklidīniju 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
LAVENTAIR ELLIPTA (N = 413) salīdzinājumā ar vilanterolu 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
LAVENTAIR ELLIPTA (N = 454) salīdzinājumā ar tiotropiju 18 µg (N = 451) (pētījums ZEP117115)	112 (81, 144) <0,001	n/v	-2,10 (-3,61, -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7, -0,2) <0,001
LAVENTAIR ELLIPTA (N = 207) salīdzinājumā ar tiotropiju 18 µg (N = 203) (pētījums 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
LAVENTAIR ELLIPTA (N = 217) salīdzinājumā ar tiotropiju 18 µg (N = 215) (pētījums DB2113374)	60 (10, 109) 0,018*		-0,17 (-2,85, 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2, 0,0) 0,069

N = skaits ārstēt paredzēto pacientu populācijā

µg = mikrogrami

n/v = nav vērtēts

1. Vidējā mazāko kvadrātu vērtība
2. Apkopoti dati no pētījuma DB2113360 un pētījuma DB2113374
3. Dienā lietoto aerosola devu vidējā skaita atšķirība laikā no 1. līdz 24. nedēļai

Placebo kontrolētā 24 nedēļu klīniskā pētījumā un divos no trim ar aktīvām salīdzinājuma zālēm kontrolētos 24 nedēļu klīniskos pētījumos tika pārbaudīta arī augstāka umeklidīnija/vilanterola deva - 113/22 mikrogrami. Rezultāti bija līdzīgi, kā lietojot LAVENTAIR ELLIPTA devu, un sniedza papildu pierādījumus LAVENTAIR ELLIPTA efektivitātei.

HOPS paasinājumi

24 nedēļu placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar simptomātisku HOPS, LAVENTAIR ELLIPTA vidēji smaga/smaga HOPS paasinājuma risku samazināja par 50 % salīdzinājumā ar placebo (pamatojoties uz

* Šajā pētījumā tika izmantota pakāpeniskas samazināšanās (*step-down*) statistiskās testēšanas procedūra, un šis salīdzinājums bija zem salīdzinājuma, ar kādu netika panākta statistiskā ticamība. Tādēļ nevar izdarīt secinājumus par šī salīdzinājuma statistisko ticamību.

analīzi par laiku līdz pirmajam paasinājumam: riska attiecība (RA) 0,5; 95 % TI: 0,3, 0,8; $p=0,004^*$); par 20 % salīdzinājumā ar umeklidīniju (RA 0,8; 95 % TI: 0,5, 1,3; $p=0,391$); un par 30 % salīdzinājumā ar vilanterolu (RA 0,7; 95 % TI: 0,4, 1,1; $p=0,121$). Trijos pētījumos ar aktīvām salīdzinājuma zālēm pacientiem ar simptomātisku HOPS vidēji smaga/smaga HOPS paasinājuma risks salīdzinājumā ar tiotropiju bija par 50 % mazāks (RA 0,5; 95 % TI: 0,3, 1,0; $p=0,044$). Abos pārējos pētījumos vidēji smaga/smaga HOPS paasinājuma risks bija par 20 % un par 90 % lielāks (attiecīgi RA 1,2; 95 % TI: 0,5, 2,6; $p=0,709$ un RA 1,9; 95 % TI: 1,0, 3,6; $p=0,062$). Šie pētījumi nebija īpaši plānoti tam, lai novērtētu ārstēšanas ietekmi uz HOPS paasinājumiem, un, rodoties paasinājumam, pacienti tika izslēgti no pētījuma.

Papildu pētījumi par efektivitāti

Randomizētā, dubultmaskētā, 52 nedēļu pētījumā (CTT116855, IMPACT) 10 355 pieauguši pacienti ar simptomātisku HOPS un 1 vai vairākiem vidēji smagiem/smagiem HOPS paasinājumiem anamnēzē iepriekšējo 12 mēnešu laikā tika randomizēti (1:2:2), lai saņemtu umeklidīniju/vilanterolu (UMEC/VI 55/22 mikrogrami), flutikazona furoātu/umeklidīniju/vilanterolu (FF/UMEC/VI 92/55/22 mikrogrami) vai flutikazona furoātu/vilanterolu (FF/VI 92/22 mikrogrami) vienreiz dienā ar vienu inhalatoru. Primārais mērķa kritērijs bija ikgadējais vidēji smagu un smagu paasinājumu biežums terapijas laikā ar FF/UMEC/VI ārstētajām pētāmajām personām salīdzinājumā ar FF/VI un UMEC/VI. Vidējais ikgadējais paasinājumu biežums bija 0,91, 1,07 un 1,21, lietojot attiecīgi FF/UMEC/VI, FF/VI un UMEC/VI.

Salīdzinot FF/UMEC/VI ar attiecīgi FF/VI un UMEC/VI, tika novērots statistiski ticams vidēji smagu/smagu paasinājumu riska samazinājums par 14,8 % (pamatojoties uz analīzi par laiku līdz pirmajam paasinājumam) (risku attiecība 0,85; 95 % TI: 0,80, 0,91; $p<0,001$) un par 16,0 % (pamatojoties uz analīzi par laiku līdz pirmajam paasinājumam) (risku attiecība 0,84; 95 % TI: 0,78; 0,91; $p<0,001$).

Slodzes izturība un plaušu tilpums

LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mikrogrami vienā pētījumā, bet ne otrā pētījumā salīdzinājumā ar placebo uzlaboja slodzes izturības laiku, vērtējot atspoles soļošanas izturības testu (*endurance shuttle walk test*, ESWT), un abos pētījumos salīdzinājumā ar placebo uzlaboja plaušu tilpuma rādītājus pieaugušiem pacientiem ar HOPS, kuriem bija hiperinflācija (atlikusī funkcionālā kapacitāte [*functional residual capacity*; FRC] >120 %). Pirmajā pētījumā LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mikrogrami nodrošināja statistiski ticami un klīniski nozīmīgi labāku slodzes izturības laiku (*exercise endurance time*, EET) rādītāju uzlabojumu (pamatojoties uz minimālo klīniski nozīmīgo atšķirību (MCID) no 45 līdz 85 sekundēm) salīdzinājumā ar placebo, vērtējot 3 stundas pēc zāļu lietošanas 12. nedēļā (69,4 sekundes [$p=0,003$]). EET uzlabojums salīdzinājumā ar placebo bija konstatējams 2. dienā un bija saglabājies arī 6. un 12. nedēļā. Otrajā pētījumā EET atšķirība, salīdzinot LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mikrogrami un placebo, 12. nedēļā bija 21,9 sekundes ($p=0,234$).

Pirmajā pētījumā LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mikrogrami 12. nedēļā nodrošināja arī statistiski ticamus uzlabojumus sākotnējā plaušu tilpuma izmaiņu rādītājos zāļu darbības laika beigās un 3 stundas pēc zāļu lietošanas salīdzinājumā ar placebo (ieelpas kapacitāte: attiecīgi no 237 ml un 316 ml, atlikušais tilpums: attiecīgi -466 ml un -643 ml un funkcionālā atlieku kapacitāte: attiecīgi -351 ml un -522 ml; visos gadījumos $p<0,001$). Otrajā pētījumā LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mikrogrami 12. nedēļā nodrošināja uzlabojumus sākotnējā plaušu tilpuma izmaiņu rādītājos zāļu darbības laika beigās un 3 stundas pēc zāļu lietošanas salīdzinājumā ar placebo (ieelpas kapacitāte: attiecīgi 198 ml un 238 ml, atlikušais tilpums: attiecīgi -295 ml un -351 ml un funkcionālā atlieku kapacitāte: attiecīgi -238 ml un -302 ml; visos gadījumos $p<0,001^*$).

* Šajā pētījumā tika izmantota pakāpeniskas samazināšanās (*step-down*) statistiskās testēšanas procedūra, un šis salīdzinājums bija zem salīdzinājuma, ar kādu netika panākta statistiskā ticamība. Tādēļ nevar izdarīt secinājumus par šī salīdzinājuma statistisko ticamību.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par LAVENTAIR ELLIPTA HOPS ārstēšanai visās pediatriskās populācijas apakškopās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lietojot umeklidīnija un vilanterola kombināciju inhalāciju veidā, abu sastāvdaļu farmakokinētika bija līdzīga, kā novērots tajos gadījumos, kad katru aktīvo vielu lietoja atsevišķi. Tādēļ no farmakokinētikas viedokļa abas sastāvdaļas var aplūkot atsevišķi.

Uzsūkšanās

Umeklidīnija

Veseliem brīvprātīgajiem pēc umeklidīnija inhalācijas C_{max} tika sasniegta 5 līdz 15 minūšu laikā. Inhalēta umeklidīnija absolūtā biopieejamība bija vidēji 13 % no devas, un perorālā uzsūkšanās veidoja niecīgu daļu. Līdzsvara koncentrācija pēc atkārtotām umeklidīnija inhalācijām tika sasniegta 7 līdz 10 dienu laikā ar 1,5 līdz 1,8-kārtīgu uzkrāšanos.

Vilanterols

Veseliem brīvprātīgajiem pēc vilanterola inhalācijas C_{max} tika sasniegta 5 līdz 15 minūšu laikā. Inhalēta vilanterola absolūtā biopieejamība bija 27 %, un perorālā uzsūkšanās veidoja tikai niecīgu daļu. Līdzsvara koncentrācija pēc atkārtotām vilanterola inhalācijām tika sasniegta 6 dienu laikā ar 2,4 kārtīgu uzkrāšanos.

Izkliede

Umeklidīnija

Pēc intravenozas ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem vidējais izklijes tilpums bija 86 litri. *In vitro* saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām bija vidēji 89 %.

Vilanterols

Pēc intravenozas ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem vidējais izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā bija 165 litri. Vilanterols maz saistās ar eritrocītiem. *In vitro* saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām bija vidēji 94 %.

Biotransformācija

Umeklidīnija

In vitro pētījumi liecina, ka umeklidīnija metabolismu nosaka galvenokārt citohroms P450 2D6 (CYP2D6) un ka tas ir P-glikoproteīna (P-gp) transportētāja substrāts. Primārie umeklidīnija metabolisma ceļi ir oksidatīvi (hidroksilācija, O-dezalkilācija), kam seko konjugācija (glikuronizācija u.c.), kā rezultātā tiek iegūti dažādi metabolīti ar samazinātu vai nenoteiktu farmakoloģisko aktivitāti. Metabolītu sistēmiskā ekspozīcija ir zema.

Vilanterols

In vitro pētījumi liecina, ka vilanterola metabolismu nosaka galvenokārt citohroms P450 3A4 (CYP3A4) un ka tas ir P-gp transportētāja substrāts. Primārais vilanterola metabolisma ceļš ir O-dezalkilācija, veidojot virkni metabolītu ar būtiski samazinātu bēta₁ un bēta₂ adrenerģisko agonistu aktivitāti. Plazmas metabolītu profils pēc vilanterola perorālas lietošanas radiomarkjeru pētījumā ar cilvēkiem atbilda izteiktam pirmā loka metabolismam. Metabolītu sistēmiskā ekspozīcija ir zema.

Eliminācija

Umeklidīnijs

Plazmas klīrenss pēc intravenozas ievadīšanas bija 151 litrs/stundā. Pēc intravenozas ievadīšanas aptuveni 58 % no ievadītās radioloģiski marķētās devas (jeb 73 % no konstatētās radioaktivitātes) 192 stundas pēc zāļu lietošanas bija izvadīti ar fecēm. Ar urīnu 168 stundu laikā tika izvadīti 22 % no lietotās radioloģiski marķētās devas (27 % no konstatētās radioaktivitātes). Ar zālēm saistīta materiāla izvade ar fecēm pēc intravenozas ievadīšanas norāda uz sekrēciju žultī. Pēc perorālas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem kopējā radioaktivitāte tika izvadīta galvenokārt ar fecēm 168 stundas pēc zāļu devas lietošanas (92 % no lietotās radioloģiski marķētās devas jeb 99 % no konstatētās radioaktivitātes). Mazāk nekā 1 % no perorāli lietotas devas (1 % no konstatētās radioaktivitātes) tika izvadīts ar urīnu, kas liecina par niecīgu uzsūkšanos pēc perorālas lietošanas. Umeklidīnija plazmas eliminācijas pusperiods pēc inhalāciju lietošanas veseliem brīvprātīgajiem 10 dienu garumā bija vidēji 19 stundas, un līdzsvara koncentrācijā neizmainītā veidā ar urīnu tika izvadīti 3 līdz 4 %.

Vilanterols

Vilanterola plazmas klīrenss pēc intravenozas ievadīšanas bija 108 litri stundā. Pēc radioloģiski iezīmēta vilanterola perorālas lietošanas masas līdzsvars liecināja, ka 70 % no radioloģiski iezīmētās devas ir urīnā, bet 30 % — fecēs. Primārā vilanterola eliminācija bija metabolisms, kam sekoja metabolītu izvade ar urīnu un fecēm. Vilanterola plazmas eliminācijas pusperiods pēc inhalāciju lietošanas 10 dienu garumā bija vidēji 11 stundas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka umeklidīnija un vilanterola farmakokinētika 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar HOPS bija līdzīga kā pacientiem, kuri bija jaunāki par 65 gadiem.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nekonstatēja umeklidīnija vai vilanterola sistēmiskās ekspozīcijas ($C_{\max}$ un AUC) palielināšanos pēc umeklidīnija/vilanterola lietošanas, kad umeklidīnija deva divas reizes pārsniedza ieteikto devu, bet vilanterols tika lietots ieteiktajā devā; nekonstatēja arī atšķirīgu saistīšanos ar proteīniem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un veseliem brīvprātīgajiem.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nekonstatēja umeklidīnija vai vilanterola sistēmiskās ekspozīcijas ($C_{\max}$ un AUC) palielināšanos pēc umeklidīnija/vilanterola lietošanas, kad umeklidīnija deva divas reizes pārsniedza ieteikto devu, bet vilanterols tika lietots ieteiktajā devā; nekonstatēja arī atšķirīgu saistīšanās ar proteīniem pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un veseliem brīvprātīgajiem. Umeklidīnijs/vilanterols nav vērtēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Citas īpašas pacientu grupas

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka umeklidīnija vai vilanterola devas pielāgošana, pamatojoties uz vecuma, rases, dzimuma, inhalējamo kortikosteroīdu lietošanas vai ķermeņa masas ietekmi, nav nepieciešama. Pētījumā ar vājiem CYP2D6 metabolizētājiem nekonstatēja klīniski nozīmīgu ģenētiskā CYP2D6 polimorfisma ietekmi uz umeklidīnija sistēmisko ekspozīciju.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos ar umeklidīniju un vilanterolu, lietojot tos atsevišķi un kombinācijā, raksturīgās atrades bija saistītas ar muskarīna receptoru antagonistu vai bēta₂ adrenerģisko agonistu primāro farmakoloģiju un/vai lokālu kairināmību. Tālāk paustie apgalvojumi ir balstīti uz pētījumiem ar atsevišķajām sastāvdaļām.

Genotoksicitāte un kancerogenitāte

Umeklidīnijs nebija genotoksisks standarta pētījumu kopā, un tas nebija kancerogēns visa mūža garumā lietotu inhalāciju pētījumos pelēm vai žurkām, kad ekspozīcija, vērtējot pēc AUC, attiecīgi ≥ 26 vai ≥ 22 reizes pārsniedza klīnisko ekspozīciju cilvēkiem, lietojot umeklidīniju 55 mikrogrami.

Ģenētiskās toksicitātes pētījumos vilanterols (kā alfa fenilcinamāts) un trifēnilskābe nebija genotoksiski, kas liecina, ka vilanterols (trifēnatāta veidā) nerada genotoksicitātes risku cilvēkiem. Atbilstoši atradēm ar citiem bēta₂ adrenerģiskajiem agonistiem, vilanterola trifēnatāts visa mūža garumā lietotu inhalāciju pētījumos izraisīja proliferatīvu ietekmi žurku un peļu mātīšu reproduktīvajā sistēmā un žurku hipofīzē. Žurkām un pelēm ar ekspozīciju, kas, vērtējot pēc AUC, attiecīgi atbilda 0,5 reizēm klīniskās vilanterola 22 mikrogramu ekspozīcijas cilvēkiem vai 1,3 reizes pārsniedza to, nenovēroja palielinātu audzēju sastopamību.

Reproduktīvā toksicitāte

Umeklidīnijs nebija teratogēns žurkām vai trušiem. Pre- un postnatālā pētījumā subkutāna umeklidīnija lietošana žurkām izraisīja mazāku mātītes dzīvsvara pieaugumu un mazāku barības uzņemšanu, kā arī nedaudz samazināja mazuļu dzīvsvaru pirms mātītes piena lietošanas beigām, ja mātītēm lietoja devu 180 mikrogrami/kg dienā (kas, vērtējot pēc AUC, aptuveni 80 reizes pārsniedz klīnisko umeklidīnija 55 mikrogrami ekspozīciju cilvēkiem).

Vilanterols nebija teratogēns žurkām. Inhalāciju pētījumos trušiem vilanterols izraisīja līdzīgu ietekmi, kāda novērota ar citiem bēta₂ adrenerģiskajiem agonistiem (aukslēju šķeltne, vaļēji plakstiņi, krūškaula saaugšana un locekļu saliekums/sagriešanās), 6 reizes pārsniedzot klīnisko ekspozīciju cilvēkiem, vērtējot pēc AUC. Ievadot subkutāni, nebija nekādas ietekmes, ja, vērtējot pēc AUC, bija 36 reizes pārsniegta vilanterola 22 mikrogrami klīniskā ekspozīcija cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Uzglabāšanas laiks pēc veidnes atvēršanas un lietošanas uzsākšanas: 6 nedēļas

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Ja uzglabā ledusskapī, inhalators pirms lietošanas vismaz vienu stundu jāpatur istabas temperatūrā.

Uzglabāt inhalatoru slēgtajā veidnē, lai pasargātu no mitruma, un izņemt to tikai tieši pirms pirmās lietošanas reizes.

Uzrakstīt paredzētajā vietā uz uzlīmes datumu, kad inhalators ir jāizmet. Datums jāuzraksta tūlīt pēc inhalatora izņemšanas no veidnes.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ELLIPTA inhalators sastāv no gaiši pelēka korpusa, sarkana iemutņa vāciņa un devu skaitītāja. Inhalators iepakots folijas lamināta veidnē, kurā ir silikagela mitruma saistītāja paciņa. Veidne aizvalcēta ar noplēšamu folijas vāciņu.

Inhalators ir ierīce no dažādiem materiāliem – polipropilēna, augsta blīvuma polietilēna, polioksimetilēna, polibutilēna tereftalāta, akrilnitrilbutadiēna stirola, polikarbonāta un nerūsējošā tērauda.

Inhalatorā ir divi alumīnija folijas lamināta blisteri ar 7 vai 30 devām.

Iepakojuma lielums: 1 inhalators ar 7 vai 30 devām. Vairāku kastīšu iepakojums ar 90 devām (3 inhalatori pa 30 devām).

Vairāku kastīšu iepakojums: 3 x 30 devu inhalatori.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/899/001
EU/1/14/899/002
EU/1/14/899/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2014. gada 8. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 11. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE (TIKAI ATSEVIŠĶAJIEM IEPAKOJUMIEM)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LAVENTAIR ELLIPTA 55 mikrogrami/ 22 mikrogrami inhalācijas pulveris, dozēts
umeclidinium/vilanterolum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra izdalītā deva satur 55 mikrogramus umeclidīnija (kas līdzvērtīgs 65 mikrogramiem umeclidīnija bromīda) un 22 mikrogramus vilanterola (trifenatāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: laktozes monohidrāts un magnija stearāts.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Inhalācijas pulveris, dozēts.
1 inhalators, 7 devas
1 inhalators, 30 devas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vienreiz dienā

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Inhalācijām
Nekratīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt mitruma saistītāju.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Uzglabāšanas laiks pēc lietošanas uzsākšanas: 6 nedēļas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/899/001 1 inhalators, 7 devas
EU/1/14/899/002 1 inhalators, 30 devas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

laventair ellipta

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LAVENTAIR ELLIPTA 55 mikrogrami/ 22 mikrogrami inhalācijas pulveris, dozēts
umeclidinium/vilanterolum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra izdalītā deva satur 55 mikrogramus umeclidīnija (kas līdzvērtīgs 65 mikrogramiem umeclidīnija bromīda) un 22 mikrogramus vilanterola (trifenatāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: laktozes monohidrāts un magnija stearāts.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Inhalācijas pulveris, dozēts.
Vairāku kastīšu iepakojums: 90 devas (3 inhalatori pa 30 devām)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vienreiz dienā
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Inhalācijām
Nekratīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt mitruma saistītāju.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Uzglabāšanas laiks pēc lietošanas uzsākšanas: 6 nedēļas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Īrija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/899/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

laventair ellipta

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA TIEŠĀ KARTONA KASTĪTE (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LAVENTAIR ELLIPTA 55 mikrogrami/ 22 mikrogrami inhalācijas pulveris, dozēts
umeclidinium/vilanterolum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra izdalītā deva satur 55 mikrogramus umeclidīnija (kas līdzvērtīgs 65 mikrogramiem umeclidīnija bromīda) un 22 mikrogramus vilanterola (trifenatāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: laktozes monohidrāts un magnija stearāts.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Inhalācijas pulveris, dozēts
1 inhalators, 30 devas
Daļa no vairāku kastīšu iepakojuma, nevar pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vienreiz dienā
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Inhalācijām
Nekratīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt mitruma saistītāju.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Uzglabāšanas laiks pēc lietošanas uzsākšanas: 6 nedēļas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/899/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

laventair ellipta

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
FOLIJAS LAMINĀTA FUTLĀRA VĀCIŅŠ**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 µg inhalācijas pulveris
umeclidinium/vilanterolum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Atvērt tikai tad, kad pacients ir sagatavojies inhalācijai.
Uzglabāšanas laiks pēc lietošanas uzsākšanas: 6 nedēļas.
7 devas
30 devas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
INHALATORA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 µg inhalācijas pulveris
umeclidinium/vilanterolum
Inhalācijām

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Uzglabāšanas laiks pēc lietošanas uzsākšanas: 6 nedēļas
Izmest līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

7 devas
30 devas

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

LAVENTAIR ELLIPTA 55 mikrogrami/22 mikrogrami inhalācijas pulveris, dozēts *umeclidinium/vilanterolum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir LAVENTAIR ELLIPTA un kādam nolūkam to lieto
 2. Kas Jums jāzina pirms LAVENTAIR ELLIPTA lietošanas
 3. Kā lietot LAVENTAIR ELLIPTA
 4. Iespējamās blakusparādības
 5. Kā uzglabāt LAVENTAIR ELLIPTA
 6. Iepakojuma saturs un cita informācija
- Secīgi norādījumi

1. Kas ir LAVENTAIR ELLIPTA un kādam nolūkam to lieto

Kas ir LAVENTAIR ELLIPTA

LAVENTAIR ELLIPTA satur divas aktīvās vielas umeclidīnija bromīdu un vilanterolu. Tie pieder zāļu grupai, ko sauc par *bronhodilatatoriem*.

Kādam nolūkam LAVENTAIR ELLIPTA lieto

LAVENTAIR ELLIPTA lieto *hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS)* ārstēšanai pieaugušajiem. HOPS ir ilgstoša slimība, kurai raksturīga apgrūtināta elpošana, kas lēnām pasliktinās.

HOPS gadījumā ir sasprindzināti muskuļi ap elpceļiem. Šīs zāles bloķē šo muskuļu saspringšanu plaušās, ļaujot gaisam vieglāk ieplūst plaušās un izplūst no tām. Lietojot regulāri, šīs zāles var palīdzēt kontrolēt elpošanas traucējumus un mazināt HOPS ietekmi uz Jūsu dzīvi.

LAVENTAIR ELLIPTA nedrīkst lietot, lai novērstu pēkšņu elpas trūkuma vai sēkšanas lēkmi. Ja Jums ir šāda veida lēkme, Jums jāizmanto ātras iedarbības glābšanas zāļu (piemēram, salbutamola) inhalators. Ja Jums nav ātras iedarbības inhalators, sazinieties ar savu ārstu.

2. Kas Jums jāzina pirms LAVENTAIR ELLIPTA lietošanas

Nelietojiet LAVENTAIR ELLIPTA šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret umeclidīniju, vilanterolu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja domājat, ka to var attiecināt uz Jums, **nelietojiet** šīs zāles, kamēr neesat konsultējies ar savu ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir **astma** (nelietojiet LAVENTAIR ELLIPTA astmas ārstēšanai);
- ja Jums ir **sirdsdarbības traucējumi** vai **paaugstināts asinsspiediens**;
- ja Jums ir acu slimība, ko sauc par **slēgta kakta glaukomu**;

- ja Jums ir **palielināta prostata, apgrūtināta urinēšana vai urīnpūšļa nosprostošanās**;
- ja Jūs ciešat no **epilepsijas**;
- ja Jums ir **vairogdziedzera darbības traucējumi**;
- ja Jums ir **zems kālija līmenis asinīs**;
- ja Jums ir **cukura diabēts**;
- ja Jums ir **smagi aknu darbības traucējumi**.

Konsultējieties ar savu ārstu, ja domājat, ka kaut kas no minētā varētu būt attiecināms uz Jums.

Tūlītēji elpošanas traucējumi

Ja Jums uzreiz pēc LAVENTAIR ELLIPTA inhalatora lietošanas ir spiediena sajūta krūškurvī, klepus, sāpoša elpošana vai elpas trūkums:

pārtrauciet lietot šīs zāles un nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, jo Jums var būt nopietns stāvoklis, ko dēvē par paradoksālām bronhu spazmām.

Acu bojājumi ārstēšanas laikā ar LAVENTAIR ELLIPTA

Ja ārstēšanas laikā ar LAVENTAIR ELLIPTA Jums rodas sāpes vai nepatīkama sajūta acīs, īslaicīga redzes miglošanās, redzat oreolu ap priekšmetiem vai krāsainus attēlus un Jums vienlaikus ir apsārtušas acis:

nekavējoties pārtrauciet šo zāļu lietošanu un meklējiet medicīnisku palīdzību. Tās var būt akūtas slēgta kakta glaukomas lēkmes pazīmes.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles **bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.**

Citas zāles un LAVENTAIR ELLIPTA

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Ja Jūs neesat pārliecināts par to, ko satur zāles, kuras lietojat, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Dažas zāles var ietekmēt šo zāļu darbību vai palielināt blakusparādību risku. Pie tām pieder:

- zāles, ko sauc par bēta blokatoriem (piemēram, propranolols) un kas paredzētas **paaugstināta asinsspiediena** vai citu **sirds darbības traucējumu** ārstēšanai;
- ketokonazols vai itraconazols, ko lieto **sēnīšinfekciju** ārstēšanai;
- klaritromicīns vai telitromicīns, ko lieto **bakteriālu infekciju** ārstēšanai;
- ritonavīrs, ko lieto **HIV infekcijas** ārstēšanai;
- zāles, kas pazemina kālija līmeni asinīs, piemēram, daži diurētiski (urīndzenoši) līdzekļi vai dažas zāles, kuras lieto astmas ārstēšanai (piemēram, metilksantīns vai steroīdi);
- citas šīm zālēm līdzīgas ilgstošas darbības zāles, ko lieto elpošanas traucējumu ārstēšanai, piemēram, tiotropijs, indakaterols. Nelietojiet LAVENTAIR ELLIPTA, ja Jūs jau lietojat šādas zāles.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šīm zālēm. Iespējams, ārsts vēlēšies Jūs rūpīgi kontrolēt, ja lietojat kādas no šīm zālēm, jo tās var pastiprināt LAVENTAIR ELLIPTA blakusparādības.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas **konsultējieties ar ārstu.** Nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā, izņemot gadījumu, kad ārsts Jums to atļāvis.

Nav zināms, vai LAVENTAIR ELLIPTA sastāvdaļas izdalās mātes pienā. **Ja barojat bērnu ar krūti, Jums jākonsultējas ar ārstu** pirms LAVENTAIR ELLIPTA lietošanas. Nelietojiet šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti, izņemot gadījumu, kad ārsts Jums to atļāvis.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

LAVENTAIR ELLIPTA nav paredzama ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

LAVENTAIR ELLIPTA satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot LAVENTAIR ELLIPTA

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena inhalācija katru dienu, vienā un tajā pašā dienas laikā. Inhalācija jāveic tikai vienreiz dienā, jo šo zāļu iedarbība turpinās 24 stundas.

Nelietojiet zāles vairāk, nekā noteicis Jūsu ārsts.

LAVENTAIR ELLIPTA jālieto regulāri

Ir ļoti svarīgi lietot LAVENTAIR ELLIPTA katru dienu saskaņā ar ārsta norādījumiem. Tas palīdzēs Jums izvairīties no simptomiem visas dienas un nakts laikā.

LAVENTAIR ELLIPTA **nedrīkst** lietot, lai novērstu **pēkšņu elpas trūkuma vai sēkšanas lēkmi**. Ja Jums ir šāda veida lēkme, Jums jāizmanto ātras iedarbības glābšanas zāļu (piemēram, salbutamola) inhalators.

Kā lietot inhalatoru

Lai iegūtu informāciju pilnā apmērā, skatīt sadaļu „*Secīgi norādījumi*” šīs lietošanas instrukcijas beigās.

LAVENTAIR ELLIPTA ir paredzēts inhalācijām. Lai lietotu LAVENTAIR ELLIPTA, Jūs ieelpojat to plaušās caur muti, izmantojot ELLIPTA inhalatoru.

Ja Jūsu simptomi neuzlabojas

Ja Jūsu HOPS simptomi (elpas trūkums, sēkšana, klepus) nemazinās vai pastiprinās vai ja Jūs biežāk lietojat ātras iedarbības inhalatoru:

pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu.

Ja esat lietojis LAVENTAIR ELLIPTA vairāk nekā noteikts

Ja Jūs nejauši lietojat pārāk daudz šo zāļu, **nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, lai saņemtu ieteikumus**, jo Jums, iespējams, nepieciešama medicīniska palīdzība. Ja iespējams, parādiet viņiem inhalatoru, iepakojumu vai šo lietošanas instrukciju. Jūs varat novērot straujāku sirdsdarbību vai arī Jums var būt drebuļi, redzes traucējumi, sausa mute vai galvassāpes.

Ja esat aizmirsis lietot LAVENTAIR ELLIPTA

Neinhalējiet papildu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Vienkārši inhalējiet nākamo devu ierastajā laikā. Ja Jums rodas sēkšana vai elpas trūkums, lietojiet ātras iedarbības inhalatoru (piemēram, salbutamolu) un pēc tam sazinieties ar ārstu.

Ja pārtraucat lietot LAVENTAIR ELLIPTA

Lietojiet šīs zāles tik ilgi, cik iesaka ārsts. Tas būs efektīvs tikai tik ilgi, kamēr to lietosit. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, ja vien tā rīkoties neiesaka Jūsu ārsts, — arī ne tad, ja jūtaties labāk, jo iespējama simptomu pastiprināšanās.

Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Ja Jums rodas kāds no turpmāk minētiem simptomiem pēc LAVENTAIR ELLIPTA lietošanas, **pārtrauciet šo zāļu lietošanu un nekavējoties pastāstiet par to ārstam.**

Retākas blakusparādības (tās var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- ādas izsitumi (nātrene) vai apsārtums.

Retas blakusparādības (tās var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- pietūkums, kas dažkārt skar seju vai muti (angioedēma);
- stipra sāpīga, klepošana vai grūtības elpot;
- pēkšņs vājums vai reibonis (kas var izraisīt ģīboni vai sāpīgu zudumu).

Tūlītēji elpošanas traucējumi

Tūlītēji elpošanas traucējumi pēc LAVENTAIR ELLIPTA lietošanas ir reti sastopami. Ja Jums uzreiz pēc šo zāļu lietošanas ir spiediena sajūta krūškurvī, klepus, sāpīga elpošana vai elpas trūkums:

pārtrauciet šo zāļu lietošanu un nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, jo Jums var būt nopietns stāvoklis, ko dēvē par paradoksālām bronhu spazmām.

Citas blakusparādības

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- sāpīga un bieža urinēšana (tās var būt urīnceļu infekcijas pazīmes);
- kakla sāpju un iesnu kombinācija;
- rīkles iekaisums;
- spiediena vai sāpju sajūta vaigos un pierē (tās var būt pazīmes deguna blakusdobumu iekaisumam, ko sauc par sinusītu);
- galvassāpes;
- klepus;
- sāpes un kairinājums mutes dobuma mugurējā daļā un rīklē;
- aizcietējums;
- sausuma sajūta mutē;
- augšējo elpceļu infekcija.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- neregulāra sirdsdarbība;
- paātrināta sirdsdarbība;
- jūtami sirdspuksti (*sirdsklauves*);
- muskuļu spazmas;
- trīce;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- aizsmakums.

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- neskaidra redze;
- paaugstināti acu spiediena mērījumu rezultāti;
- redzes pasliktināšanās vai sāpes acīs (iespējamās glaukomas pazīmes);
- apgrūtināta un sāpīga urinēšana – tās var būt urīnpūšļa nosprostošanās vai urīna aiztures pazīmes.

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- reibonis.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt LAVENTAIR ELLIPTA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, veidnes un inhalatora pēc „Derīgs līdz”/EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt inhalatoru iekšā slēgtajā veidnē, lai pasargātu no mitruma, un izņemt to tikai tieši pirms pirmās lietošanas reizes. Kad veidne ir atvērta, inhalatoru drīkst lietot ne ilgāk par 6 nedēļām, skaitot no veidnes atvēršanas datuma. Uzrakstiet paredzētajā vietā uz uzlīmes datumu, kad inhalators ir jāizmet. Datums jāuzraksta tūlīt pēc inhalatora izņemšanas no veidnes.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Ja inhalators ir uzglabāts ledusskapī, tas pirms lietošanas vismaz vienu stundu jāpatur istabas temperatūrā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko LAVENTAIR ELLIPTA satur

Aktīvās vielas ir umeklidīnija bromīds un vilanterols.

Katras inhalācijas izdalītajā devā (devā, kas izdalās no iemutņa) ir 55 mikrogrami umeklidīnija (kas līdzvērtīgs 65 mikrogramiem umeklidīnija bromīda) un 22 mikrogrami vilanterola (trifenatāta veidā).

Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts (skatīt 2.punktā “LAVENTAIR ELLIPTA satur laktozi”) un magnija stearāts.

LAVENTAIR ELLIPTA ārējais izskats un iepakojums

LAVENTAIR ELLIPTA ir inhalācijas pulveris, dozēts

Ellipta inhalators sastāv no gaiši pelēka korpusa, sarkana iemutņa vāciņa un devu skaitītāja. Inhalators iepakots folijas lamināta veidnē ar noplēšamu folijas vāciņu. Veidnē ir mitruma saistītāja paciņa, lai mazinātu mitrumu iepakojumā.

Aktīvās vielas inhalatorā ir balta pulvera veidā atsevišķos blisteros.

LAVENTAIR ELLIPTA ir pieejams iepakojumos pa 1 inhalatoram, kas satur vai nu 7, vai 30 devas, un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 90 devas (3 inhalatori pa 30 devām). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus

Dublin 24
Īrija

Ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

BERLIN-CHEMIE AG
Tel.: + 49 (0) 30 67070

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

Guidotti Hellas A.E.
Τηλ: + 30 210 8316111-13

Österreich

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

España

FAES FARMA, S.A.
Tel: + 34 900 460 153
aweber@faes.es

Polska

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

France

MENARINI France
Tél: + 33 (0)1 45 60 77 20

Portugal

BIAL, Portela & Ca. SA.
Tel: + 351 22 986 61 00
info@bial.com

Hrvatska

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.
Tel: +39 (0)55 56801

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: +357 80070017

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

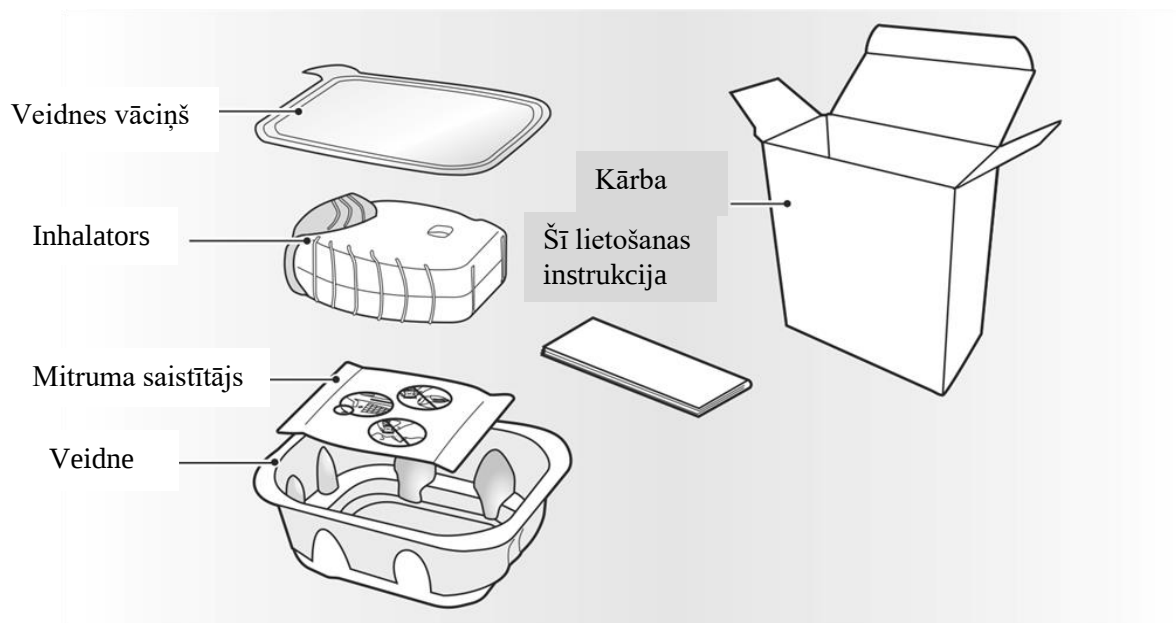
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

Secīgi norādījumi

Kas ir ELLIPTA inhalators?

Pirmajā LAVENTAIR ELLIPTA lietošanas reizē Jums nav jāpārbauda, vai inhalators darbojas pareizi; tas satur iepriekš nomērītas devas un uzreiz ir gatavs lietošanai.

Jūsu LAVENTAIR ELLIPTA inhalatora kārbas saturs



Inhalators ir iepakots veidnē. **Neatveriet veidni, kamēr neesat gatavs sākt lietot savu jauno inhalatoru.** Kad Jūs esat gatavs inhalatora lietošanai, noplēsiet vāciņu, lai atvērtu veidni. Veidnē atrodas **mitrumu saistoša paciņa** mitruma mazināšanai. Izmetiet šo mitruma saistītāja paciņu — neatveriet, neēdiet un neieelpojiet to.



Kad izņemsiet inhalatoru no veidnes, tas būs aizvērtā stāvoklī. **Neatveriet inhalatoru, kamēr neesat gatavs inhalēt zāļu devu.** Kad veidne ir atvērta, uz inhalatora uzlīmes paredzētajā vietā uzrakstiet „Izmest līdz” datumu. „Izmest līdz” datums ir 6 nedēļas pēc veidnes atvēršanas datuma. Pēc šī datuma inhalatoru vairs nedrīkst lietot. Pēc pirmās atvēršanas reizes veidni var izmest.

Ja inhalators tiek glabāts ledusskapī, ļaujiet tam silt istabas temperatūrā vismaz vienu stundu pirms lietošanas.

Tālāk aprakstītie secīgie norādījumi par inhalatora lietošanu ir attiecināmi gan uz 30 devu inhalatoru (zāles 30 dienām), gan 7 devu inhalatoru (zāles 7 dienām).

1) Izlasiet šo, pirms sākat

Ja atvērsiet un aizvērsiet vāciņu, neinhalejot zāles, deva ies zudumā.

Zaudētā deva tiks droši saglabāta inhalatorā, taču tā vairs nebūs pieejama.

Nav iespējams vienā inhalācijā nejausi inhalēt pārāk daudz zāļu vai dubultu devu.

Devu skaitītājs

Tas parāda, cik zāļu devu atlicis inhalatorā.

Pirms inhalatora lietošanas sākšanas tas rāda tieši 30 devu.

Katru reizi atverot vāciņu, skaitītājs parāda par 1 devu mazāk.

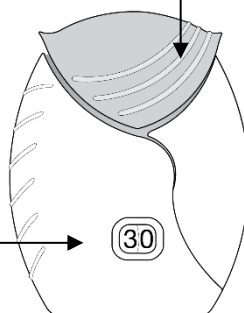
Kad atlicis mazāk par 10 devām, viena skaitītāja puse kļūst sarkana.

Kad būsiet izlietojis pēdējo devu, **viena skaitītāja puse būs sarkana un lodziņā būs redzams skaitlis 0.**

Inhalators tagad ir tukšs.

Ja pēc tam atvērsiet vāciņu, sarkans būs pilnīgi viss devu skaitītājs, nevis tikai puse no tā.

Vāciņš
Katru reizi to atverot, tiek sagatavota viena zāļu deva.

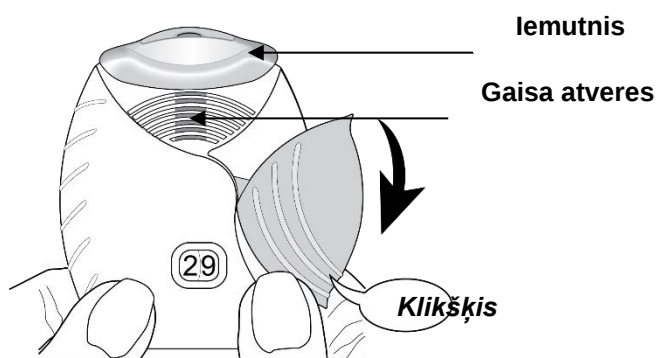


2) Devas sagatavošana

Atveriet vāciņu tikai tad, kad esat gatavs inhalēt devu.

Nekratiet inhalatoru.

- Slidiniet vāciņu uz leju, līdz sadzirdat klikšķi.



Tagad zāles ir gatavas inhalēšanai.

To apstiprina devu skaitītāja rādījums, kas samazinās par 1 devu.

- **Ja devu skaitītāja rādījums nesamazinās, kad sadzirdat klikšķi, inhalators zāles neizdalīs.** Aiznesiet to atpakaļ farmaceitam un lūdziet padomu.

3) Inhalējiet zāles

- **Turiet inhalatoru nost no mutes un izelpojiet tik dziļi, lai tas Jums neradītu grūtības.** Neizelpojiet inhalatorā.
- **Ievietojiet iemutni starp lūpām un stingri ar lūpām to aptveriet.** Neaizklājiet ar pirkstiem gaisa atveres.

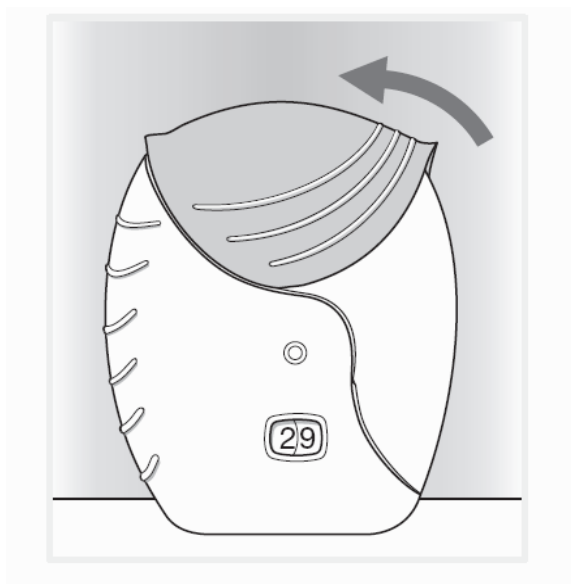


- Veiciet vienu ilgu, vienmērīgu un dziļu ieelpu. Pēc iespējas ilgāk aizturiet elpu (vismaz 3 – 4 sekundes).
- Attāliniet inhalatora iemutni no mutes.
- Lēnām un mierīgi izelpojiet.

Pat lietojot inhalatoru pareizi, Jūs varat nesagaršot un nesajust zāles.

Ja vēlaties iztīrīt iemutni, izmantojiet **sausu drāniņu, un tad** aizveriet vāciņu.

4) Aizveriet inhalatoru



Slidiniēt vāciņu uz augšu līdz tas atduras, pārsedzot iemutni.

IV pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par obligāti veicamā neintervences PASS pētījuma noslēguma ziņojumu attiecībā uz iepriekš minētajām zālēm, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Zāles Rolufta Eliipta, Incruse Eliipta, Anoro Eliipta un Laventair Eliipta (umeklidīnija bromīds, umeklidīnīnija bromīds/vilanterols) ir izslēgtas no to zāļu saraksta, kurām tiek piemērota papildu uzraudzība, jo reģistrācijai izvirzītais nosacījums ir izpildīts. Tas attiecas uz kohortu pēcreģistrācijas drošuma novērojuma pētījumu, kas nepieciešams, lai kvantitatīvi novērtētu atsevišķu kardiovaskulāru un cerebrovaskulāru notikumu (miokarda infarkta, insulta, sirds mazspējas vai pēkšņas kardiālas nāves) sastopamību un salīdzinošo drošumu pacientiem ar HOPS, kuri lieto inhalējamu UMEC/VI kombināciju vai inhalējamu UMEC, salīdzinājumā ar tiotropiju (pētījums 201038), kas bija noteikts par reģistrācijas nosacījumu (1. kategorijas PASS), jo bija bažas par šo zāļu kardiovaskulāro un cerebrovaskulāro drošumu. Saskaņā ar protokolu katram terapiju salīdzinājumam tika aprēķināta RA (95 % TI); vismaz līdzvērtības kritērijs bija 95 % ticamības intervāla (TI) augšējā robeža ap riska attiecību, kas nepārsniedz 2,0, un 95 % TI apakšējā robeža, kas nepārsniedz 1,0. Tika pētīti arī citi sekundārie drošuma mērķa kritēriji. Tika vērtēti arī efektivitātes iznākumi, piemēram, pētījuma zāļu lietošanas noturība, paasinājumu biežums.

Saliktā iznākuma koriģētā RA (95 % TI) UMEC kohortā salīdzinājumā ar TIO kohortu bija 1,254 (0,830, 1,896), un UMEC/VI kohortā salīdzinājumā ar TIO - 1,352 (0,952, 1,922). UMEC/VI koriģētā RA salīdzinājumā ar TIO nav statistiski nozīmīga, bet tuva noteiktajām robežām. UMEC/VI kohortā tika novērots palielināts MI risks attiecībā uz tiotropiju: koriģētā RA 2,195 (1,053, 4,575). UMEC salīdzinot ar TIO, MI risks bija zemāks (koriģētā RA (95 % TI) 1,754 (0,748, 4,115)). Tika atzīts, ka pētījums bija veidots tā, lai izvērtētu atšķirības starp kohortām tikai attiecībā uz primāro salikto mērķa kritēriju, nevis lai vērtētu vismaz līdzvērtību attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem; taču šāda MI riska atšķirība ir jāņem vērā.

HOPS, pneimonija un dziļāko elpceļu infekcija pacientiem, kuri UMEC/VI bija saņēmuši ilgāk nekā vienu gadu, bija biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības. Lielākā daļa nopietno nevēlamo blakusparādību bija saistītas ar paasinājumiem, kas vairumā gadījumu radās kā komplikācijas progresējošai HOPS stadijai, izslēdzot iespējamu saistību ar UMEC/VI lietošanu.

Līdz ar to PRAC uzskata, ka minēto zāļu ieguvuma un riska attiecība saglabājas nemainīga.

Šis PASS pētījums bija nosacījums aktīvās vielas umeklidīnija bromīdu, umeklidīnija bromīdu/vilanterolu saturošo zāļu reģistrācijai. Tiek uzskatīts, ka šis nosacījums tagad ir izpildīts un līdz ar to tiek ieteikts atjaunināt II pielikumā minētos nosacījumus un ierobežojumus attiecībā uz drošu un efektīvu zāļu lietošanu, dzēšot šo nosacījumu, kā arī citus I un IIIB pielikumā iekļautos norādījumus par uzraudzību.

CHMP ir izskatījusi PRAC ieteikumu un piekrīt PRAC vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par umeklidīnija bromīdu un umeklidīnija bromīdu / vilanterolu, CHMP uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur umeklidīnija bromīdu vai umeklidīnija bromīdu/vilanterolu, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas(-u) nosacījumus.