

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LAVENTAIR ELLIPTA 55 mikrogramów/22 mikrogramy, proszek do inhalacji, podzielony

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda pojedyncza inhalacja zapewnia dostarczanie dawki (dawka opuszczająca ustnik) zawierającej 65 mikrogramów umeklidyniowego bromku (co odpowiada 55 mikrogramom umeklidynium) oraz 22 mikrogramy wilanterolu (w postaci trifenylooctanu). Odpowiada to dawce podzielonej zawierającej 74,2 mikrograma umeklidyniowego bromku (co odpowiada 62,5 mikrogramom umeklidynium) oraz 25 mikrogramów wilanterolu (w postaci trifenylooctanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda dostarczona dawka zawiera w przybliżeniu 24 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji, podzielony (proszek do inhalacji)

Biały proszek w jasnoszarym inhalatorze (ELLIPTA) z czerwoną pokrywą ustnika i licznikiem dawek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

LAVENTAIR ELLIPTA jest wskazany do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu łagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecaną i maksymalną dawką jest jedna inhalacja raz na dobę.

LAVENTAIR ELLIPTA należy stosować każdego dnia o tej samej porze, aby utrzymać rozszerzenie oskrzeli. W przypadku pominięcia dawki następną dawkę należy przyjąć następnego dnia o zwykłej porze.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu LAVENTAIR ELLIPTA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i należy zachować ostrożność stosując go u pacjentów z tej grupy (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu LAVENTAIR ELLIPTA u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu POChP.

Sposób podawania

Wyłącznie do stosowania wziewnego.

Przedstawiona poniżej instrukcja stosowania inhalatora zawierającego 30 dawek (na 30 dni stosowania) ma również zastosowanie do inhalatora zawierającego 7 dawek (na 7 dni stosowania).

Inhalator ELLIPTA zawiera podzielone dawki i jest gotowy do użycia.

Inhalator jest dostarczany w opakowaniu zawierającym saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć, aby zmniejszyć wilgotność. Saszetkę zawierającą środek pochłaniający wilgoć należy wyrzucić i nie należy jej otwierać, jeść ani wdychać. Należy poinformować pacjenta, aby nie otwierał zasobnika, dopóki nie jest gotowy do inhalacji dawki.

Po wyjęciu inhalatora z opakowania (zasobnika z laminowanej folii), pokrywa inhalatora będzie w położeniu "zamkniętym". Na etykiecie inhalatora w polu występującym po słowach „Wyrzucić po” należy wpisać datę wypadającą 6 tygodni po otwarciu opakowania. Po tym terminie inhalatora nie należy już stosować. Po pierwszym otwarciu zasobnik można wyrzucić.

Gdy pokrywa inhalatora jest otwierana i zamykana bez inhalacji leku, dawka zostanie utracona. Utracona dawka będzie bezpiecznie przechowana wewnątrz inhalatora, ale nie będzie już dostępna do inhalacji.

Nie jest możliwe przypadkowe zastosowanie większej ilości produktu leczniczego lub podwójnej dawki w jednej inhalacji.

Instrukcja stosowania:

a) Jak przygotować dawkę

Otworzyć pokrywę inhalatora wtedy, gdy pacjent jest gotowy do przyjęcia dawki. Nie należy wstrząsać inhalatorem.

Należy przesunąć pokrywę w dół aż do usłyszenia „kliknięcia”. Produkt leczniczy jest gotowy do inhalacji.

Potwierdza to wskazanie licznika dawek zmniejszone o 1. Jeśli wskazanie licznika nie zmniejszyło się po usłyszeniu „kliknięcia” oznacza to, że inhalator nie dostarczy dawki leku. Należy zwrócić się do farmaceuty po poradę.

b) Jak zainhalować produkt leczniczy

Inhalator należy trzymać w pewnej odległości od ust i wykonać spokojny, głęboki wydech. Nie należy wykonywać wydechu do wnętrza inhalatora.

Włożyć ustnik inhalatora do ust i objąć go szczelnie wargami. Nie należy blokować palcami wlotu powietrza w czasie inhalacji dawki.

- Należy wykonać jeden długi, równomierny i głęboki wdech. Wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe (na co najmniej 3-4 sekundy).
- Wyjąć inhalator z ust.
- Wykonać powoli spokojny i delikatny wydech.

Pacjenci mogą nie wyczuć leku ani jego smaku, nawet jeśli prawidłowo stosują inhalator.

W celu oczyszczenia ustnika inhalatora należy użyć suchej chusteczki zanim zamknie się jego pokrywę.

c) Zamykanie inhalatora

Przesunąć pokrywę ku górze tak, aby zakryć ustnik.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Astma

Nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z astmą, ponieważ ich stosowanie nie było badane w tej grupie pacjentów.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Po zastosowaniu umeklidynium z wilanterolem może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli, który może zagrażać życiu. Jeśli wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu i, w razie konieczności, zastosować inne leczenie.

Nie stosować do łagodzenia ostrych objawów

Umeklidynium z wilanterolem nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli.

Nasilenie (pogorszenie kontroli) choroby

Zwiększenie ilości stosowanych krótko działających leków rozszerzających oskrzela w celu łagodzenia objawów wskazuje na pogorszenie kontroli choroby. W razie nasilenia się POChP w trakcie stosowania umeklidynium z wilanterolem należy przeprowadzić ponowną ocenę stanu pacjenta i zweryfikować sposób leczenia POChP.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Po podaniu antagonistów receptora muskarynowego i leków sympatykomimetycznych, w tym umeklidynium z wilanterolem, mogą wystąpić zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego, takie, jak zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków i tachykardia (patrz punkt 4.8). Pacjenci z niewyrównaną, ciężką chorobą układu sercowo-naczyniowego byli wyłączeni z badań klinicznych. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania umeklidynium z wilanterolem u pacjentów z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Działanie przeciwmuskarynowe

Ze względu na działanie przeciwmuskarynowe, należy zachować ostrożność podczas stosowania umeklidynium z wilanterolem u pacjentów z zatrzymaniem moczu lub jaskrą z wąskim kątem przesączania.

Hipokaliemia

Stosowanie agonistów receptora beta₂-adrenergicznego może spowodować u niektórych pacjentów znaczącą hipokaliemię, która potencjalnie może wywoływać objawy niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest zwykle przemijające i nie wymaga uzupełniania.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem umeklidynium z wilanterolem w zalecanej dawce leczniczej nie obserwowano istotnych klinicznie skutków hipokaliemii. Należy zachować ostrożność, gdy umeklidynium z wilanterolem jest stosowany z innymi produktami leczniczymi, które także mogą powodować hipokaliemię (patrz punkt 4.5).

Hiperglikemia

Stosowanie agonistów receptora beta₂-adrenergicznego może u niektórych pacjentów wywoływać przemijającą hiperglikemię.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem umeklidynium z wilanterolem w zalecanej dawce leczniczej nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na stężenie glukozy w osoczu. Po rozpoczęciu leczenia umeklidynium z wilanterolem u pacjentów z cukrzycą należy dokładnie kontrolować stężenie glukozy w osoczu.

Choroby współistniejące

Umeklidynium z wilanterolem należy stosować ostrożnie u pacjentów z napadami drgawkowymi lub tyreotoksykozą, a także u pacjentów, szczególnie wrażliwych na działanie agonistów receptora beta₂-adrenergicznego.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Klinicznie istotne interakcje, w których pośredniczą umeklidynium i wilanterol w dawkach klinicznych, są uważane za mało prawdopodobne ze względu na małe stężenia w osoczu osiągnęte po podaniu wziewnym.

Leki beta-adrenolityczne

Beta₂-adrenolityki mogą osłabiać lub blokować działanie agonistów receptora beta₂-adrenergicznego, takich jak wilanterol. Należy unikać stosowania zarówno leków niewybiórczo, jak i wybiórczo blokujących receptory beta-adrenergiczne, chyba że istnieją ważne powody uzasadniające ich zastosowanie.

Interakcje metaboliczne oraz interakcje oparte o mechanizm transportu

Wilanterol jest substratem cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazolu, klarytromycyny, itrakonazolu, rytonawiru, telitromycyny) może hamować jego metabolizm i zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na wilanterol. Jednoczesne stosowanie z ketokonazolem (400 mg) u zdrowych ochotników zwiększało średnie $AUC_{(0-t)}$ i C_{max} wilanterolu odpowiednio o 65% i 22%. Zwiększenie ekspozycji na wilanterol nie było związane ze zwiększeniem ogólnoustrojowego wpływu beta-mimetyku na częstość akcji serca, stężenie potasu we krwi lub odstęp QT (skorygowany metodą Fridericia). Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania umeklidynium z wilanterolem w skojarzeniu z ketokonazolem i innymi, znanymi silnymi inhibitorami CYP3A4, ponieważ istnieje możliwość wystąpienia zwiększonej ogólnoustrojowej ekspozycji na wilanterol, co może zwiększyć ryzyko działań niepożądanych. Stosowanie werapamilu, który jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, nie wpływało znacząco na farmakokinetykę wilanterolu.

Umeklidynium jest substratem cytochromu P450 2D6 (CYP2D6). U zdrowych ochotników z małą aktywnością izoenzymu CYP2D6 (słabi metabolizerzy) oceniano farmakokinetykę umeklidynium w stanie stacjonarnym. Nie obserwowano wpływu na AUC lub C_{max} umeklidynium po zastosowaniu 8-krotnie większej dawki. Po zastosowaniu 16-krotnie większej dawki obserwowano około 1,3-krotne zwiększenie AUC umeklidynium bez wpływu na C_{max} umeklidynium. Na podstawie skali tych zmian, nie oczekuje się klinicznie znaczących interakcji, gdy umeklidynium z wilanterolem stosuje się w skojarzeniu z inhibitorami CYP2D6 lub gdy stosuje się u pacjentów z genetycznym niedoborem aktywności CYP2D6 (słabi metabolizerzy).

Zarówno umeklidynium, jak i wilanterol są substratami transportera glikoproteiny P (P-gp). U zdrowych ochotników oceniano wpływ werapamilu, który jest umiarkowanym inhibitorem P-gp (stosowanego w dawce 240 mg raz na dobę), na farmakokinetykę umeklidynium i wilanterolu w stanie stacjonarnym. Nie zaobserwowano wpływu werapamilu na C_{max} umeklidynium lub C_{max} wilanterolu. Zaobserwowano około 1,4-krotne zwiększenie AUC umeklidynium bez wpływu na AUC wilanterolu. Na podstawie skali tych zmian, nie oczekuje się klinicznie znaczących interakcji, gdy umeklidynium z wilanterolem stosuje się w skojarzeniu z inhibitorami P-gp.

Inne produkty lecznicze przeciwmuskarynowe i sympatykomimetyczne

Jednoczesne stosowanie umeklidynium i wilanterolu z innymi długo działającymi antagonistami receptora muskarynowego, długo działającymi agonistami receptora β_2 -adrenergicznego lub produktami leczniczymi zawierającymi którąkolwiek z tych substancji nie było badane i nie jest zalecane, ponieważ mogą one nasilać działania niepożądane znanych, stosowanych wziewnie antagonistów receptora muskarynowego lub agonistów receptora β_2 -adrenergicznego (patrz punkty 4.4 i 4.9).

Hipokaliemia

Jednoczesne stosowanie leków powodujących hipokaliemię, np. pochodnych metyloksantyny, steroidów lub leków moczopędnych nieoszczędzających potasu, może nasilać potencjalne działanie hipokaliemiczne agonistów receptora β_2 -adrenergicznego. Dlatego należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.4).

Inne produkty lecznicze stosowane w POChP

Chociaż nie przeprowadzono oficjalnych badań interakcji lekowych *in vivo*, umeklidynium z wilanterolem był stosowany wziewnie jednocześnie z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w POChP, w tym z krótko działającymi sympatykomimetycznymi lekami rozszerzającymi oskrzela i wziewnymi glikokortykosteroidami bez klinicznych objawów interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania umeklidynium z wilanterolem u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję przy ekspozycjach na wilanterol, które nie są istotne klinicznie (patrz punkt 5.3).

Umeklidynium z wilanterolem należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy umeklidynium lub wilanterol przenikają do mleka ludzkiego. Jednak w mleku ludzkim wykrywani są agoniści receptora beta₂-adrenergicznego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków oraz niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie umeklidynium z wilanterolem biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu umeklidynium z wilanterolem na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały wpływu umeklidynium lub wilanterolu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Umeklidynium z wilanterolem nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym jest zapalenie nosogardła (9%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa produktu LAVENTAIR ELLIPTA oparty jest na danych doświadczalnych, dotyczących umeklidynium z wilanterolem i poszczególnych składników, pochodzących z programu badań klinicznych nad rozwojem produktu obejmujących 6855 pacjentów z POChP i zgłoszeń spontanicznych. Program badań klinicznych obejmował 2354 pacjentów otrzymujących umeklidynium z wilanterolem raz na dobę w badaniach klinicznych III fazy trwających 24 tygodnie lub dłużej, z których 1296 pacjentów otrzymywało zalecaną dawkę 55/22 mikrogramów w badaniach trwających 24 tygodnie, 832 pacjentów otrzymywało większą dawkę 113/22 mikrogramów w badaniach trwających 24 tygodnie oraz 226 pacjentów otrzymywało dawkę 113/22 mikrogramów w badaniu trwającym 12 miesięcy.

Częstości przypisane do działań niepożądanych, określone w poniższej tabeli, obejmują wstępne częstości występowania obserwowane w połączonych pięciu badaniach 24-tygodniowych i badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania trwającym 12 miesięcy.

Częstości występowania działań niepożądanych są określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych Zapalenie zatok Zapalenie nosogardła Zapalenie gardła Zapalenie górnych dróg oddechowych	Często Często Często Często Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym: Wysypka Anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka	Niezbyt często Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Drżenie Zaburzenia smaku Zawroty głowy	Często Niezbyt często Niezbyt często Nieznana
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie Jaskra Zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego Ból oka	Rzadko Rzadko Rzadko Rzadko
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków Częstoskurcz nadkomorowy Rytm idiowentrykularny Tachykardia Skurcze dodatkowe nadkomorowe Kołatanie serca	Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel Ból jamy ustnej i gardła Dysfonia Paradoksalny skurcz oskrzeli	Często Często Niezbyt często Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia Suchość w jamie ustnej	Często Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zatrzymanie moczu Dysuria (bolesne oddawanie moczu) Przeszkoda podpęcherzowa	Rzadko Rzadko Rzadko

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie umeklidynium z wilanterolem może wywoływać objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z działaniem poszczególnych składników, zgodne ze znanymi działaniami niepożądanymi wziwnych antagonistów receptora muskarynowego (np. suchość w jamie ustnej, zaburzenia akomodacji i tachykardia) lub obserwowanych po przedawkowaniu innych agonistów receptora beta₂-adrenergicznego (np. zaburzenia rytmu serca, drżenie, ból głowy, kołatanie serca, nudności, hiperglikemia i hipokaliemia).

W razie przedawkowania, należy zastosować leczenie podtrzymujące z odpowiednią kontrolą stanu pacjenta, jeśli to konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych. Leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z kortykosteroidami. Kod ATC: R03AL03

Mechanizm działania

Umeklidynium z wilanterolem to skojarzenie wziewnego długo działającego antagonisty receptora muskarynowego z wziewnym długo działającym agonistą receptora beta₂-adrenergicznego. Po inhalacji przez usta obie substancje, działając miejscowo w drogach oddechowych, w odrębnych mechanizmach, powodują rozszerzenie oskrzeli.

Umeklidynium

Umeklidynium jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (określanym również jako lek przeciwcholinergiczny). Jest pochodną chinuklidyny, z aktywnością wobec różnych podtypów receptora muskarynowego. Mechanizm działania rozszerzającego oskrzela umeklidynium polega na kompetycyjnym hamowaniu wiązania acetylocholino z receptorami muskarynowymi w mięśniach gładkich dróg oddechowych. Umeklidynium wykazuje *in vitro* powolną odwracalność wobec podtypu M3 ludzkiego receptora muskarynowego i długi okres działania w warunkach *in vivo*, gdy podawany był bezpośrednio do płuc w modelach przedklinicznych.

Wilanterol

Wilanterol jest wybiórczym, długo działającym agonistą receptora beta₂-adrenergicznego (ang. long-acting, beta₂-adrenergic receptor agonist, LABA).

Farmakologiczne działania agonistów receptora beta₂-adrenergicznego, w tym wilanterolu, przynajmniej w części polegają na stymulacji wewnątrzkomórkowej cykazy adenylowej, enzymu, który katalizuje konwersję adenozyno-trójfosforanu (ATP) do cyklicznego adenozyno-3',5'-monofosforanu (cyklicznego AMP). Zwiększone stężenie cyklicznego AMP powoduje rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli i hamowanie uwalniania mediatorów wczesnej fazy reakcji alergicznej z komórek, zwłaszcza z komórek tucznych.

Działania farmakodynamiczne

W 6-miesięcznych badaniach III fazy umeklidynium z wilanterolem zapewniał klinicznie istotną poprawę czynności płuc w porównaniu do placebo (mierzoną na podstawie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej [FEV₁]) w okresie 24 godzin po podaniu raz na dobę, która była widoczna po 15 minutach od podania pierwszej dawki (poprawa o 112 ml (p <0,001*) w porównaniu do placebo). Średnia maksymalna poprawa FEV₁ w okresie pierwszych 6 godzin po podaniu leku w porównaniu do placebo wynosiła 224 ml (p <0,001*) w tygodniu 24. W całym okresie leczenia produktem LAVENTAIR ELLIPTA nie zaobserwowano oznak tachyfilaksji.

Elektrofizjologia serca

Wpływ umeklidynium z wilanterolem na odstęp QT oceniano w kontrolowanym za pomocą placebo i substancji czynnej (moksyflokscyny) badaniu QT, w którym 103 zdrowym ochotnikom podawano

* W tym badaniu zastosowano procedurę krokową do analizy statystycznej i porównanie to znalazło się po porównaniu, w którym nie osiągnięto istotności statystycznej. A zatem nie można wnioskować na temat istotności statystycznej.

raz na dobę przez 10 dni podzielone dawki umeklidynium z wilanterolem 113 mikrogramów/22 mikrogramów lub 500 mikrogramów/100 mikrogramów (dawka podzielona umeklidynium osiem razy większa od zalecanej oraz dawka wilanterolu cztery razy większa od zalecanej). Maksymalna średnia różnica dotycząca wydłużenia odstępu QT (skorygowanego metodą Fridericia, QT_{cF}) w porównaniu do placebo po wprowadzeniu korekty wartości początkowej wynosiła 4,3 (90% CI = 2,2 do 6,4) milisekundy 10 minut po podaniu umeklidynium z wilanterolem w dawce 113 mikrogramów/22 mikrogramy i 8,2 (90% CI = 6,2 do 10,2) milisekundy 30 minut po podaniu umeklidynium z wilanterolem w dawce 500 mikrogramów/100 mikrogramów. Dlatego nie zaobserwowano klinicznie istotnego działania proarytmicznego związanego z wydłużeniem odstępu QT po zastosowaniu umeklidynium z wilanterolem w dawce 113 mikrogramów/22 mikrogramy.

Zaobserwowano również zależne od dawki zwiększenie częstości akcji serca. Maksymalna średnia różnica w częstości akcji serca w porównaniu do placebo, po wprowadzeniu korekty wartości początkowej, wynosiła 8,4 (90% CI = 7,0 do 9,8) uderzenia/minutę i 20,3 (90% CI = 18,9 do 21,7) uderzenia/minutę, 10 minut po podaniu umeklidynium z wilanterolem w dawkach odpowiednio 113 mikrogramów/22 mikrogramy i 500 mikrogramów/100 mikrogramów.

Ponadto nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na rytm serca w 24-godzinny monitorowaniu EKG metodą Holtera u 53 pacjentów z POChP, którzy byli leczeni umeklidynium z wilanterolem w dawce 55 mikrogramów/22 mikrogramy raz na dobę w jednym badaniu trwającym 6 miesięcy lub u kolejnych 55 pacjentów, którzy otrzymywali umeklidynium z wilanterolem w dawce 113 mikrogramów/22 mikrogramy raz na dobę w innym 6-miesięcznym badaniu, a także u 226 pacjentów, którzy otrzymywali dawkę 113 mikrogramów/22 mikrogramy raz na dobę w badaniu trwającym 12 miesięcy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną umeklidynium z wilanterolem podawanego raz na dobę oceniano w ośmiu badaniach klinicznych III fazy w grupie 6835 pacjentów dorosłych z klinicznym rozpoznaniem POChP; 5618 pacjentów z pięciu badań 6-miesięcznych (dwa kontrolowane placebo i trzy kontrolowane aktywnym komparatorem [tiotropium]), 655 pacjentów z dwóch 3-miesięcznych badań oceniających wydolność wysiłkową i czynność płuc i 562 pacjentów z badania wspierającego trwającego 12 miesięcy.

Wpływ na czynność płuc

W kilku badaniach wykazano, że LAVENTAIR ELLIPTA powodował poprawę czynności płuc (zdefiniowaną na podstawie zmiany FEV₁ (*ang. trough FEV₁*) od wartości początkowej). W jednym 6-miesięcznym badaniu III fazy produkt leczniczy LAVENTAIR ELLIPTA powodował statystycznie istotną poprawę FEV₁ (*ang. trough FEV₁*) od wartości początkowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) w tygodniu 24. w porównaniu z placebo i z każdym ze składników stosowanym w monoterapii. Ponadto produkt leczniczy LAVENTAIR ELLIPTA powodował klinicznie i statystycznie istotną poprawę FEV₁ (*ang. trough FEV₁*) w porównaniu do tiotropium w dwóch z trzech 6-miesięcznych badań z aktywnym komparatorem i liczbowo większą poprawę w porównaniu do tiotropium w trzecim badaniu z aktywnym komparatorem (patrz tabela 1). Nie zaobserwowano osłabienia działania rozszerzającego oskrzela w czasie.

Wpływ na objawy

Duszność:

LAVENTAIR ELLIPTA powodował statystycznie istotne i klinicznie znaczące zmniejszenie nasilenia duszności, oceniane przez wzrost przejściowego indeksu duszności (*ang. Transition Dyspnea Index* (TDI)) w tygodniu 24. (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) w porównaniu do placebo (patrz Tabela 1). Poprawa wskaźnika TDI w porównaniu z każdym ze składników w monoterapii oraz z tiotropium nie była istotna statystycznie (patrz Tabela 1).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła co najmniej minimalna, istotna klinicznie różnica (*ang. minimum clinically important difference MCID*), zdefiniowana jako zmiana przejściowego indeksu duszności o 1 jednostkę w tygodniu 24., był większy po zastosowaniu produktu LAVENTAIR ELLIPTA (58%) w porównaniu do placebo (41%) oraz z każdą substancją czynną produktu stosowaną w monoterapii (53% dla umeklidynium i 51% dla wilanterolu).

Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia:

Wykazano także, że LAVENTAIR ELLIPTA poprawiał jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia, ocenianą za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego (*ang. St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)), na podstawie zmniejszenia łącznego wyniku SGRQ w tygodniu 24. w porównaniu do placebo i każdego ze składników leczenia w monoterapii (patrz Tabela 1). Wykazano, że LAVENTAIR ELLIPTA statystycznie istotnie zmniejszał łączny wynik SGRQ w porównaniu do tiotropium w jednym z trzech badań z aktywnym komparatorem (patrz Tabela 1).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła co najmniej minimalna, istotna klinicznie, różnica (MCID) mierzona za pomocą kwestionariusza SGRQ (zdefiniowana jako zmniejszenie o 4 jednostki od wartości początkowej) w tygodniu 24., był większy po zastosowaniu LAVENTAIR ELLIPTA (49%) w porównaniu do placebo (34%) oraz do każdego ze składników leczenia w monoterapii (44% dla umeklidynium i 48% dla wilanterolu). W jednym z badań z aktywnym komparatorem większy odsetek pacjentów otrzymujących LAVENTAIR ELLIPTA (53%) osiągnął w tygodniu 24. znaczącą klinicznie poprawę ocenianą za pomocą kwestionariusza SGRQ w porównaniu do tiotropium (46%). W innych dwóch badaniach z aktywnym komparatorem, odsetek pacjentów, u których osiągnięto co najmniej MCID w grupie otrzymującej LAVENTAIR ELLIPTA i tiotropium był podobny 49% i 54% dla LAVENTAIR ELLIPTA w dawce 55/22 mikrogramy oraz 52% i 55% dla tiotropium.

Stosowanie leków doraźnych

Produkt leczniczy LAVENTAIR ELLIPTA zmniejszał potrzebę stosowania leku doraźnego – salbutamolu w ciągu tygodni od 1. do 24. w porównaniu do placebo i umeklidynium (patrz Tabela 1) i powodował, od początku badania, zwiększenie odsetka dni, w których nie było konieczne stosowanie leku doraźnego (średnio 11,1%) w porównaniu ze zmniejszeniem, od początku badania, dla placebo (średnio 0,9%).

W trzech 6-miesięcznych badaniach kontrolowanych za pomocą aktywnego komparatora wykazano, że produkt leczniczy LAVENTAIR ELLIPTA zmniejszał użycie leku doraźnego, którym był salbutamol, w porównaniu z tiotropium, ze statystycznie istotnym zmniejszeniem obserwowanym w dwóch badaniach (patrz Tabela 1). Wykazano również, że produkt leczniczy LAVENTAIR ELLIPTA powodował, od początku badania, większe zwiększenie odsetka dni, w których nie było konieczne stosowanie leku doraźnego we wszystkich trzech badaniach (średnio w zakresie 17,6% do 21,5%) w porównaniu z tiotropium (średnio w zakresie 11,7% do 13,4%).

Tabela 1. Czynność płuc, wpływ na objawy i jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia w tygodniu 24.

Leczenie z zastosowaniem LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 µg	Różnica między metodami leczenia ¹ (95% przedziały ufności, wartość p)			
	Zmiana FEV ₁ (ang. trough FEV ₁)	Indeks TDI	Łączny wynik SGRQ	Stosowanie leku doraźnego ³
LAVENTAIR ELLIPTA (N = 413) w porównaniu z 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) w porównaniu z umeklidynium 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) w porównaniu z wilanterolem 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) w porównaniu z tiotropium 18 µg (N = 451) (Badanie ZEP117115)	112 (81; 144) <0,001	n/e	-2,10 (-3,61; -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7; -0,2) <0,001
LAVENTAIR ELLIPTA (N = 207) w porównaniu z tiotropium 18 µg (N = 203) (Badanie 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) w porównaniu z tiotropium 18 µg (N = 215) (Badanie DB2113374)	60 (10; 109) 0,018*		-0,17 (-2,85; 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2; 0,0) 0,069

N = liczba pacjentów w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. Intent To Treat population)

µg = mikrogramy

n/e = nie oceniane

1. Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów
2. Połączone dane z badań: DB2113360 i DB2113374
3. Różnica w średniej liczbie inhalacji na dobę w tygodniach 1-24

W 24-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo oraz w dwóch z trzech 24-tygodniowych badań kontrolowanych aktywnym komparatorem badano także zastosowanie większej dawki umeklidynium z wilanterolem (113/22 mikrogramów). Wyniki były podobne do tych uzyskanych, dla dawki produktu leczniczego LAVENTAIR ELLIPTA i dostarczyły dodatkowych dowodów potwierdzających skuteczność produktu leczniczego LAVENTAIR ELLIPTA.

Zaostrzenia POChP

W 24-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu u pacjentów z objawowym POChP produkt leczniczy LAVENTAIR ELLIPTA zmniejszał ryzyko umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia

* W tym badaniu zastosowano procedurę krokową do analizy statystycznej i porównanie to znalazło się po porównaniu, w którym nie osiągnięto istotności statystycznej. A zatem nie można wnioskować na temat istotności statystycznej.

POChP o 50% w porównaniu do placebo (na podstawie analizy czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia; hazard względny (*ang. Hazard Ratio* (HR)) 0,5; 95% CI: 0,3; 0,8; $p=0,004^*$); o 20% w porównaniu do umeklidynium (HR 0,8; 95% CI: 0,5; 1,3; $p = 0,391$); i o 30% w porównaniu do wilanterolu (HR 0,7; 95% CI: 0,4; 1,1; $p = 0,121$). Na podstawie danych uzyskanych z trzech badań z aktywnym komparatorem, u pacjentów z objawowym POChP, ryzyko umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP w porównaniu do tiotropium zmniejszyło się o 50% w jednym badaniu (HR 0,5; 95% CI: 0,3; 1,0; $p = 0,044$). W dwóch innych badaniach ryzyko umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP zwiększyło się o 20% i 90% (odpowiednio HR 1,2; 95% CI: 0,5; 2,6; $p = 0,709$ i HR 1,9; 95% CI: 1,0; 3,6; $p = 0,062$). Badania te nie były skonstruowane do oceny skutków leczenia zaostrzeń POChP i pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie byli wyłączeni z badania.

Wspierające badania dotyczące skuteczności

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, 52-tygodniowym badaniu (CTT116855, IMPACT) 10 355 dorosłych pacjentów z objawową POChP, u których wystąpiło 1 lub więcej zaostrzeń stopnia umiarkowanego lub ciężkiego w ciągu ostatnich 12 miesięcy, zostało losowo przydzielonych (1:2:2) do grup otrzymujących leczenie odpowiednio umeklidynium z wilanterolem (UMEC/VI 55/22 mikrogramy) lub flutykazonu furoinianem z umeklidynium i wilanterolem (FF/UMEC/VI 92/55/22 mikrogramy lub flutykazonu furoinianem z wilanterolem (FF/VI 92/22 mikrogramy), podawane raz na dobę z pojedynczego inhalatora. Pierwszorzędowym punktem końcowym była roczna częstość występowania podczas leczenia, umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń u pacjentów leczonych FF/UMEC/VI w porównaniu z FF/VI i UMEC/VI. Średnia roczna częstość występowania zaostrzeń wyniosła odpowiednio 0,91 i 1,07 i 1,21 odpowiednio dla FF/UMEC/VI, FF/VI i UMEC/VI.

Zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia o 14,8% (na podstawie analizy czasu do pierwszego zaostrzenia) dla FF/UMEC/VI w porównaniu do FF/VI (hazard względny 0,85; 95% CI: 0,80, 0,91; $p < 0,001$) i odpowiednio zmniejszenie ryzyka umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia o 16,0% (na podstawie analizy czasu do pierwszego zaostrzenia) w porównaniu do UMEC/VI (hazard względny 0,84; 95% CI: 0,78, 0,91; $p < 0,001$).

Wydolność wysiłkowa i objętość płuc

Produkt leczniczy LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mikrogramy poprawiał w porównaniu do placebo czas dobrej tolerancji wysiłku ocenianego w wytrzymałościowym wahadłowym teście chodu (*ang. endurance shuttle walk test* (ESWT)), w jednym badaniu, ale w drugim już nie. Produkt leczniczy LAVENTAIR ELLIPTA poprawiał w obu badaniach w porównaniu do placebo, wyniki pomiaru objętości płuc u dorosłych pacjentów z POChP z hiperinflacją (czynnościowa pojemność zalegająca [FRC] >120%). W pierwszym badaniu wykazano, że stosowanie produktu LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mikrogramy było związane ze statystycznie istotną i klinicznie znamioną poprawą (na podstawie minimalnej, istotnej klinicznie, różnicy (MCID) między 45 i 85 sekund) parametru czasu wysiłku (*ang. exercise endurance time* (EET)) w porównaniu z placebo, uzyskaną 3 godziny po podaniu leku w tygodniu 12. (69,4 sekundy [$p = 0,003$]). Poprawę EET w porównaniu z placebo uzyskano w dniu 2. i utrzymywała się ona w tygodniu 6. i w tygodniu 12. W drugim badaniu, różnica EET pomiędzy grupami leczenia po zastosowaniu produktu LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mikrogramy w porównaniu do placebo wynosiła 21,9 sekundy ($p = 0,234$) w tygodniu 12.

W pierwszym badaniu wykazano również, że produkt leczniczy LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mikrogramy statystycznie istotnie poprawiał, w porównaniu do placebo, parametry objętości płuc w tygodniu 12. mierzone 3 godziny po podaniu leku, względem wartości początkowych (pojemność wdechowa odpowiednio: 237 ml i 316 ml, objętość zalegająca odpowiednio: -466 ml i -643 ml i czynnościowa pojemność zalegająca odpowiednio: -351 ml i -522 ml; we wszystkich przypadkach $p < 0,001$). W drugim badaniu wykazano, że produkt leczniczy LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mikrogramy poprawiał, w porównaniu do placebo, parametry objętości płuc w tygodniu 12. mierzone 3 godziny po podaniu leku, względem wartości początkowych (pojemność wdechowa odpowiednio: 198 ml i 238 ml, objętość zalegająca odpowiednio: -295 ml i -351 ml i czynnościowa

pojemność resztkowa zalegająca odpowiednio: -238 ml do -302 ml; we wszystkich przypadkach $p < 0,001^*$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu LAVENTAIR ELLIPTA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w POChP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podczas skojarzonego wziewnego podawania umeklidynium z wilanterolem farmakokinetyka poszczególnych składników była podobna do obserwowanej przy podawaniu każdej z substancji czynnych oddzielnie. Tak więc dla celów farmakokinetycznych każdy ze składników może być rozpatrywany oddzielnie.

Wchłanianie

Umeklidynium

Po wziewnym podaniu umeklidynium zdrowym ochotnikom, C_{max} osiągnęte było w ciągu od 5 do 15 minut. Bezwzględna biodostępność wziewnego umeklidynium wynosiła średnio 13% dawki, przy znikomym udziale leku wchłoniętego z przewodu pokarmowego. Po podaniu wielokrotnym wziewnego umeklidynium, stan stacjonarny był osiągnięty w ciągu 7 do 10 dni z 1,5 do 1,8-krotną kumulacją.

Wilanterol

Po wziewnym podaniu wilanterolu zdrowym ochotnikom, C_{max} osiągnęte było w ciągu od 5 do 15 minut. Bezwzględna biodostępność wziewnego wilanterolu wynosiła 27%, przy znikomym udziale leku wchłoniętego z przewodu pokarmowego. Po podaniu wielokrotnym wziewnego wilanterolu, stan stacjonarny był osiągnięty w ciągu 6 dni z do 2,4-krotną kumulacją.

Dystrybucja

Umeklidynium

Po podaniu dożylnym u zdrowych osób średnia objętość dystrybucji wynosiła 86 litrów. *In vitro* wiązanie z białkami osocza w ludzkim osoczu wynosiło średnio 89%.

Wilanterol

Po podaniu dożylnym zdrowym ochotnikom, średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 165 litrów. Wilanterol ma małe powinowactwo do krwinek czerwonych. Wiązanie z białkami osocza *in vitro* w ludzkim osoczu wynosiło średnio 94%.

Biotransformacja

Umeklidynium

W badaniach *in vitro* wykazano, że umeklidynium jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) i jest substratem transportera glikoproteiny P (P-gp). Głównymi szlakami metabolicznymi dla umeklidynium jest oksydacja (hydroksylacja, O-dealkilacja), po której następuje sprzęganie (glukuronidacja, itp.), w wyniku czego powstaje szereg metabolitów o zmniejszonej aktywności farmakologicznej lub których aktywność farmakologiczna nie została ustalona. Ogólnoustrojowa ekspozycja na metabolity jest mała.

* W tym badaniu zastosowano procedurę krokową do analizy statystycznej i porównanie to znalazło się po porównaniu, w którym nie osiągnięto istotności statystycznej. A zatem nie można wnioskować na temat istotności statystycznej.

Wilanterol

W badaniach *in vitro* wykazano, że wilanterol jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem transportera glikoproteiny P (P-gp). Głównym szlakiem metabolicznym wilanterolu jest O-dealkilacja, w wyniku czego powstaje szereg metabolitów o znacznie zmniejszonej aktywności agonistycznej w stosunku do receptorów β_1 - i β_2 -adrenergicznych. Profile metaboliczne w osoczu po podaniu doustnym znakowanego radioaktywnie wilanterolu w badaniach u ludzi były zgodne z nasilonym metabolizmem pierwszego przejścia. Ogólnoustrojowa ekspozycja na metabolity jest mała.

Wydalenie

Umeklidynium

Klirens osoczowy po podaniu dożylnym wynosił 151 litrów/godzinę. Po podaniu dożylnym, około 58% podanej dawki znakowanej radioaktywnie (lub 73% odzyskanej radioaktywności) było wydalone z kałem w ciągu 192 godzin po podaniu dawki. 22% podanej dawki znakowanej radioaktywnie było wydalone z moczem w ciągu 168 godzin (27% odzyskanej radioaktywności). Wydalenie pochodnych leku z kałem po podaniu dożylnym wskazywało na wydzielanie leku do żółci. Po podaniu doustnym u zdrowych mężczyzn stwierdzono, że pochodne radioaktywne są wydalone głównie z kałem (92% podanej dawki znakowanej radioaktywnie lub 99% odzyskanej radioaktywności) w okresie 168 godzin po podaniu dawki. Mniej niż 1% dawki podanej doustnie (1% odzyskanej radioaktywności) było wydalone z moczem, co sugeruje znikome wchłanianie po podaniu doustnym. Okres półtrwania umeklidynium w osoczu w fazie eliminacji po podawaniu wziewnym przez 10 dni u zdrowych ochotników wynosił średnio 19 godzin, z czego 3% do 4% leku było wydalone w postaci niezmienionej z moczem w stanie stacjonarnym.

Wilanterol

Klirens osoczowy wilanterolu po podaniu dożylnym wynosił 108 litrów/godzinę. Po doustnym podaniu dawki wilanterolu znakowanej radioaktywnie, analiza bilansu masy wykazała, że 70% dawki znakowanej radioaktywnie wydalone jest z moczem i 30% z kałem. Główną drogą eliminacji wilanterolu był metabolizm, a następnie wydalenie metabolitów w moczu i kale. Okres półtrwania wilanterolu w osoczu w fazie eliminacji po podawaniu wziewnym przez 10 dni wynosił średnio 11 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że u pacjentów z POChP w wieku 65 lat i starszych, farmakokinetyka umeklidynium i wilanterolu była podobna do tej u pacjentów z POChP w wieku poniżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie wykazano zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na umeklidynium ani na wilanterol (C_{max} i AUC) po podaniu umeklidynium z wilanterolem (umeklidynium w dawce 2 razy większej od zalecanej oraz wilanterol w dawce zalecanej) i nie wykazano zmian w wiązaniu z białkami u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i u zdrowych ochotników.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) nie wykazano zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na umeklidynium lub na wilanterol (C_{max} i AUC) po podaniu umeklidynium z wilanterolem (umeklidynium w dawce 2 razy większej od zalecanej oraz wilanterolu w dawce zalecanej) i nie wykazano zmian w wiązaniu z białkami u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i u zdrowych ochotników. Nie oceniano stosowania umeklidynium z wilanterolem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Inne szczególne grupy pacjentów

Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że nie ma konieczności dostosowania dawki umeklidynium ani wilanterolu w zależności od wieku, rasy, płci, stosowania wziewnych kortykosteroidów lub masy ciała. W badaniu z udziałem pacjentów ze spowolnionym metabolizmem CYP2D6 nie wykazano klinicznie istotnego wpływu polimorfizmu genetycznego CYP2D6 na ogólnoustrojową ekspozycję na umeklidynium.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W nie-klinicznych badaniach z zastosowaniem umeklidynium i wilanterolu, pojedynczo i w skojarzeniu, obserwowane działania farmakologiczne były charakterystyczne dla antagonistów receptora muskarynowego, jak i agonistów receptora beta₂-adrenergicznego i (lub) miejscowego działania drażniącego. Poniższe stwierdzenia odnoszą się do badań prowadzonych z zastosowaniem poszczególnych składników.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Umeklidynium nie wykazał genotoksyczności w standardowym zestawie badań i nie wykazał działania rakotwórczego, na podstawie AUC, w badaniach obejmujących obserwację całego okresu życia myszy i szczurów narażonych na wziewne dawki odpowiednio ≥ 26 lub ≥ 22 -krotnie większe, niż stosowany klinicznie u ludzi umeklidynium w dawce 55 mikrogramów.

W badaniach toksyczności genetycznej, wilanterol (jako alfa-fenylocynamonian) i kwas trifenylooctowy nie były genotoksyczne, co wskazuje, że trifenylooctan wilanterolu nie stanowi genotoksycznego zagrożenia dla ludzi. Zgodnie z działaniami obserwowanymi po zastosowaniu innych agonistów receptora beta₂-adrenergicznego, w badaniach dotyczących stosowania wziewnego, obejmujących obserwację całego okresu życia, wilanterol w postaci trifenylooctanu powodował działania proliferacyjne w układzie rozrodczym samic szczura i myszy i w szczurzej przysadce. Nie obserwowano, na podstawie AUC, zwiększenia częstości występowania guzów u szczurów i myszy, narażonych na dawki odpowiednio 0,5- lub 13-krotnie większe niż stosowany klinicznie u ludzi wilanterol w dawce 22 mikrogramów.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie wykazano działania teratogennego umeklidynium u szczurów lub królików. W badaniu przed- i poporodowym podskórne podawanie szczurom umeklidynium w dawce 180 mikrogramów/kg mc./dobę (około 80-krotnie, na podstawie AUC, większe narażenie niż występujące po zastosowaniu umeklidynium w dawce 55 mikrogramów stosowanej klinicznie u ludzi) powodowało mniejszy przyrost masy ciała matki, zmniejszenie ilości spożywanego pokarmu i nieznaczne zmniejszenie masy ciała potomstwa przed odstawieniem od piersi matek.

Wilanterol nie wykazywał działania teratogennego u szczurów. W badaniach u królików wilanterol podawany wziewnie powodował działania podobne do tych obserwowanych po zastosowaniu innych agonistów receptora beta₂-adrenergicznego (rozszerzenie podniebienia, otwarte powieki, łączenie segmentów mostka płodowego i przygięcie/malrotacja kończyn) po 6-krotnie, na podstawie AUC, większym narażeniu niż występujące po zastosowaniu dawek stosowanych klinicznie u ludzi. Po podaniu podskórnym nie wykazano wpływu po 36-krotnie, na podstawie AUC, większym narażeniu niż występujące po zastosowaniu wilanterolu w dawce 22 mikrogramy stosowanej klinicznie u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po otwarciu zasobnika: 6 tygodni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Jeśli produkt leczniczy jest przechowywany w lodówce, należy pozostawić inhalator w temperaturze pokojowej co najmniej godzinę przed użyciem.

Inhalator należy przechowywać wewnątrz szczelnie zamkniętego opakowania w celu ochrony przed wilgocią i należy go wyjąć dopiero bezpośrednio przed pierwszym użyciem.

Na etykiecie inhalatora w wyznaczonym polu należy wpisać datę, kiedy należy go wyrzucić. Datę tę należy wpisać bezpośrednio po wyjęciu inhalatora z zasobnika.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Inhalator ELLIPTA składa się z jasnoszarego korpusu, czerwonej pokrywy ustnika oraz licznika dawek, dostarczany jest w zasobniku z laminowanej folii zawierającym saszetkę z żelem krzemionkowym pochłaniającym wilgoć. Opakowanie jest zamknięte zdzieralną pokrywą foliową.

Inhalator jest wieloelementowym wyrobem, wykonanym z: polipropylenu, polietylenu o wysokiej gęstości, polioksymetylenu, polibutylenu tetraftalowego, styrenu akrylonitrylo-butadienowego, poliwęglanu i stali nierdzewnej.

Inhalator zawiera dwa paski laminowanej folii aluminiowej z 7 lub 30 dawkami.

Opakowanie zawiera 1 inhalator z 7 lub 30 dawkami.

Opakowania zbiorcze zawierają 90 (3 inhalatory po 30) dawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia
D24 YK11

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/899/001

EU/1/14/899/002

EU/1/14/899/003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 maja 2014 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 stycznia 2019 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia PSURs dla tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz. EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny (MAH) podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE (OPAKOWANIA POJEDYNCZE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LAVENTAIR ELLIPTA 55 mikrogramów/22 mikrogramy, proszek do inhalacji, podzielony
umeclidynium/wilanterol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dawka dostarczona zawiera 55 mikrogramów umeclidynium (co odpowiada 65 mikrogramom umeclidyniowego bromku) i 22 mikrogramy wilanterolu (w postaci trifenylooctanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna i magnezu stearynian.
Więcej informacji - patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji, podzielony.

1 inhalator zawierający 7 dawek

1 inhalator zawierający 30 dawek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Raz na dobę

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne

Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać saszetki ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia
D24 YK11
GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/899/001 1 inhalator zawierający 7 dawek
EU/1/14/899/002 1 inhalator zawierający 30 dawek

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

laventair ellipta

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE ZBIORCZE (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LAVENTAIR ELLIPTA 55 mikrogramów/22 mikrogramy, proszek do inhalacji, podzielony
umeclidynium/wilanterol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dawka dostarczona zawiera 55 mikrogramów umeclidynium (co odpowiada 65 mikrogramom umeclidyniowego bromku) i 22 mikrogramy wilanterolu (w postaci trifenylooctanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna i magnezu stearynian.
Więcej informacji - patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji, podzielony.
Opakowanie zbiorcze: 90 (3 inhalatory po 30) dawek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Raz na dobę
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie wziewne
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać saszetki ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia
D24 YK11
GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/899/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

laventair ellipta

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE ZBIORCZE (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LAVENTAIR ELLIPTA 55 mikrogramów/22 mikrogramy, proszek do inhalacji, podzielony
umeklidynium/wilanterol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dawka dostarczona zawiera 55 mikrogramów umeklidynium (co odpowiada 65 mikrogramom umeklidyniowego bromku) i 22 mikrogramy wilanterolu (w postaci trifenylooctanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna i magnezu stearynian.
Więcej informacji - patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji, podzielony

1 inhalator z 30 dawkami.

Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Raz na dobę

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne

Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać saszetki ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia
D24 YK11
GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/899/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

laventair ellipta

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA NA ZASOBNIK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 µg, proszek do inhalacji
umeklidynium/wilanterol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited logo
GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Nie otwierać dopóki pacjent nie jest gotowy do przyjęcia dawki.
Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.
7 dawek
30 dawek

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA INHALATOR

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 µg, proszek do inhalacji
umeklidynium/wilanterol
Podanie wziewne

2. SPOSÓB PODANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Okres ważności po pierwszym użyciu: 6 tygodni.
Wyrzucić po:

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

7 dawek
30 dawek

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

LAVENTAIR ELLIPTA 55 mikrogramów/22 mikrogramy proszek do inhalacji, podzielony umeklidynium/wilanterol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest LAVENTAIR ELLIPTA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku LAVENTAIR ELLIPTA
3. Jak stosować lek LAVENTAIR ELLIPTA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek LAVENTAIR ELLIPTA
6. Zawartość opakowania i inne informacje
Szczegółowa instrukcja stosowania

1. Co to jest LAVENTAIR ELLIPTA i w jakim celu się go stosuje

Co to jest LAVENTAIR ELLIPTA

LAVENTAIR ELLIPTA zawiera dwie substancje czynne: umeklidyniowy bromek i wilanterol, które należą do grupy leków rozszerzających oskrzela.

W jakim celu stosuje się LAVENTAIR ELLIPTA

LAVENTAIR ELLIPTA stosuje się w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (**POChP**) u dorosłych. POChP jest chorobą przewlekłą charakteryzującą się trudnościami w oddychaniu, które powoli nasilają się.

W POChP mięśnie wokół dróg oddechowych zaciskają się. Ten lek blokuje zaciskanie mięśni wokół dróg oddechowych, ułatwiając przepływ powietrza do płuc i z płuc. Jeśli jest stosowany regularnie, pomaga kontrolować trudności w oddychaniu i zmniejszać wpływ POChP na codzienne życie.

Nie należy stosować leku LAVENTAIR ELLIPTA do leczenia nagłego napadu duszności i świszczącego oddechu.

Jeśli u pacjenta wystąpi taki napad, należy zastosować szybko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela (taki jak salbutamol). Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent nie ma szybko działającego, wziewnego leku.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku LAVENTAIR ELLIPTA

Kiedy nie stosować leku LAVENTAIR ELLIPTA

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na umeklidynium, wilanterol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli pacjent uważa, że powyższe odnosi się do niego, **nie powinien stosować** tego leku bez konsultacji z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza, jeśli pacjent:

- ma **astmę** (Nie stosować leku LAVENTAIR ELLIPTA do leczenia astmy)
- ma **chorobę serca** lub **wysokie ciśnienie krwi**
- ma chorobę oka zwaną **jaskrą z wąskim kątem przesączania**
- ma **powiększoną prostatę, trudności w oddawaniu moczu** lub **blokadę w pęcherzu moczowym**
- choruje na **padaczkę**
- ma **zaburzenia czynności tarczycy**
- ma **małe stężenie potasu** we krwi
- ma **cukrzycę**
- ma **ciężką chorobę wątroby**.

Należy skonsultować się z lekarzem, jeżeli pacjent uważa, że którykolwiek z powyższych stanów go dotyczy.

Nagłe trudności w oddychaniu

Jeśli u pacjenta wystąpi uczucie ucisku w klatce piersiowej, kaszel, świszczący oddech lub duszność bezpośrednio po inhalacji leku LAVENTAIR ELLIPTA:

należy przerwać stosowanie tego leku i natychmiast szukać pomocy lekarskiej, ponieważ u pacjenta mógł wystąpić ciężki stan określany jako paradoksalny skurcz oskrzeli.

Choroby oka podczas leczenia lekiem LAVENTAIR ELLIPTA

Jeśli podczas leczenia lekiem LAVENTAIR ELLIPTA u pacjenta wystąpi ból oka lub dyskomfort, przemijające pogorszenie ostrości widzenia (niewyraźne widzenie), widzenie kolorowych obwódok wokół obiektów (efekt halo) z towarzyszącym zaczerwienieniem oczu:

należy przerwać stosowanie tego leku i natychmiast szukać pomocy lekarskiej, ponieważ mogą to być objawy ostrego napadu jaskry z wąskim kątem przesączania.

Dzieci i młodzież

Nie podawać tego leku **dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat**.

Lek LAVENTAIR ELLIPTA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli pacjent nie jest pewny co zawiera jego lek.

Niektóre leki mogą wpływać na działanie tego leku lub zwiększać ryzyko działań niepożądanych. Do leków tych należą:

- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (takie jak propranolol), stosowane w leczeniu **wysokiego ciśnienia krwi** lub **innych chorób serca**
- ketokonazol lub itraconazol, stosowane w leczeniu **zakażeń grzybiczych**
- klarytromycyna lub telitromycyna, stosowane w leczeniu **zakażeń bakteryjnych**

- rytonawir stosowany w leczeniu **zakażenia HIV**
- leki zmniejszające stężenie potasu we krwi, takie jak niektóre leki moczopędne lub niektóre leki stosowane w leczeniu astmy (takie jak metyloksantyny lub steroidy)
- inne długo działające leki podobne do tego leku, stosowane w leczeniu problemów z oddychaniem, np. tiotropium, indakaterol. Nie stosować leku LAVENTAIR ELLIPTA, jeśli pacjent już zażywa te leki.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków. Niektóre z nich mogą nasilić działania niepożądane leku LAVENTAIR ELLIPTA i lekarz może chcieć uważnie monitorować stan pacjenta przyjmującego takie leki.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, **powinna poradzić się lekarza** przed zastosowaniem tego leku. Nie stosować tego leku, jeśli pacjentka jest w ciąży, chyba że tak zaleci lekarz.

Nie wiadomo czy składniki leku LAVENTAIR ELLIPTA mogą przenikać do mleka ludzkiego.

Jeśli pacjentka karmi piersią, przed rozpoczęciem stosowania leku LAVENTAIR ELLIPTA **musi poradzić się lekarza prowadzącego**. Nie stosować tego leku, jeśli pacjentka karmi piersią, chyba że tak zaleci lekarz.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek LAVENTAIR ELLIPTA wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek LAVENTAIR ELLIPTA zawiera laktozę

Jeśli u pacjenta stwierdzono nietolerancję niektórych cukrów, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem tego leku.

3. Jak stosować lek LAVENTAIR ELLIPTA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna inhalacja raz na dobę o tej samej porze każdego dnia. Działanie leku utrzymuje się przez 24 godziny, dlatego pacjent potrzebuje tylko jednej inhalacji na dobę.

Nie stosować więcej dawek niż zalecił lekarz.

Regularne stosowanie leku LAVENTAIR ELLIPTA

Jest bardzo ważne, aby stosować lek LAVENTAIR ELLIPTA codziennie, tak jak zalecił lekarz. To umożliwi ustąpienie objawów w ciągu dnia i w nocy.

Nie należy stosować leku LAVENTAIR ELLIPTA do leczenia nagłego napadu duszności lub świszczącego oddechu. Jeśli u pacjenta wystąpi taki napad, należy zastosować szybko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela (taki jak salbutamol).

Sposób użycia inhalatora

W celu uzyskania pełnej informacji, należy zapoznać się ze *Szczegółową instrukcją stosowania* zamieszczoną na końcu tej ulotki.

LAVENTAIR ELLIPTA jest lekiem do podawania wziewnego. Aby zastosować lek LAVENTAIR ELLIPTA, należy zainhalować go do płuc przez usta, używając inhalatora ELLIPTA.

Jeśli objawy nie ustępują

Jeśli objawy POChP (duszność, świszczący oddech, kaszel) nie ustępują lub nasilają się, lub jeśli pacjent stosuje częściej niż zwykle szybko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela:

należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku LAVENTAIR ELLIPTA

Jeśli pacjent przypadkowo zastosował więcej dawek tego leku, **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady**, ponieważ pacjent może potrzebować pomocy medycznej. Jeśli to możliwe, należy pokazać lekarzowi inhalator, opakowanie lub tę ulotkę.

Mogą wystąpić: szybsze niż zwykle bicie serca, drżenia, zaburzenia widzenia, suchość w jamie ustnej lub ból głowy.

Pominięcie zastosowania leku LAVENTAIR ELLIPTA

Nie inhalować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy zainhalować następną dawkę o zwykłej porze.

Jeśli u pacjenta wystąpi świszczący oddech lub duszność, należy zastosować szybko działający, wziewny lek rozszerzający oskrzela (taki jak salbutamol), a następnie zasięgnąć porady lekarza.

Przerwanie stosowania leku LAVENTAIR ELLIPTA

Ten lek należy przyjmować tak długo, jak zalecił lekarz. Lek będzie skuteczny dopóki pacjent go stosuje. Nie przerywać stosowania leku bez zalecenia lekarza, nawet gdy pacjent poczuje się lepiej, ponieważ objawy mogą się nasilić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje alergiczne

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów po przyjęciu leku LAVENTAIR ELLIPTA, **należy przerwać stosowanie tego leku i natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.**

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób):

- wysypka skórna (pokrzywka) lub zaczerwienienie skóry

Rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1000 osób):

- opuchnięcie, czasami w obrębie twarzy lub jamy ustnej (obrzęk naczynioruchowy)
- nasilenie świszczącego oddechu, kaszel lub trudności w oddychaniu
- nagłe osłabienie lub oszołomienie (które może prowadzić do zapaści lub utraty przytomności)

Nagłe trudności w oddychaniu

Nagłe trudności w oddychaniu po zastosowaniu leku LAVENTAIR ELLIPTA występują rzadko. Jeśli u pacjenta wystąpi uczucie ucisku w klatce piersiowej, kaszel, świszczący oddech lub duszność bezpośrednio po zastosowaniu tego leku:

należy przerwać stosowanie tego leku i natychmiast szukać pomocy lekarskiej, ponieważ u pacjenta mógł wystąpić ciężki stan określany jako paradoksalny skurcz oskrzeli.

Inne działania niepożądane

Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób):

- bolesne i częste oddawanie moczu (mogą być objawami zakażenia układu moczowego)

- ból gardła i wydzielina z nosa
- ból gardła
- uczucie ucisku lub bólu w policzkach lub czole (mogą być objawami zapalenia zatok)
- ból głowy
- kaszel
- ból i podrażnienie tylnej części jamy ustnej i gardła
- zaparcia
- suchość w jamie ustnej
- zakażenie górnych dróg oddechowych.

Niezbyt często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób):

- nieregularne bicie serca
- szybsze niż zwykle bicie serca
- odczuwanie bicia serca (*kołatanie serca*)
- skurcze mięśni
- drżenie
- zaburzenia smaku
- chrypka.

Rzadko (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1000 osób):

- niewyraźne widzenie
- zwiększenie mierzonego ciśnienia w oku
- zaburzenia widzenia lub ból oczu (możliwe objawy jaskry)
- trudności i ból przy oddawaniu moczu - mogą to być objawy niedrożności pęcherza moczowego lub zatrzymania moczu.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zawroty głowy.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek LAVENTAIR ELLIPTA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, zasobniku z folii i inhalatorze po ‘EXP’. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Inhalator przechowywać w zasobniku z laminowanej folii w celu ochrony przed wilgocią i wyjąć bezpośrednio przed pierwszym użyciem.

Inhalator może być stosowany nie dłużej niż 6 tygodni, począwszy od dnia, w którym zasobnik został otwarty. Na etykiecie inhalatora w wyznaczonym polu należy wpisać datę, kiedy należy go wyrzucić. Datę tę należy wpisać bezpośrednio po wyjęciu inhalatora z zasobnika.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Jeśli lek przechowywany jest w lodówce, przed użyciem należy pozostawić inhalator w temperaturze pokojowej przez co najmniej godzinę.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek LAVENTAIR ELLIPTA

Substancjami czynnymi leku są: umeklidyniowy bromek i wilanterol.

Każda pojedyncza inhalacja zapewnia dostarczanie dawki (dawka opuszczająca ustnik) zawierającej 55 mikrogramów umeklidynium (co odpowiada 65 mikrogramom umeklidyniowego bromku) i 22 mikrogramy wilanterolu (w postaci trifenylooctanu).

Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „LAVENTAIR ELLIPTA zawiera laktozę”) i magnezu stearynian.

Jak wygląda lek LAVENTAIR ELLIPTA i co zawiera opakowanie

LAVENTAIR ELLIPTA jest proszkiem do inhalacji, podzielonym.

Inhalator Ellipta z jasnoszarym, plastikowym korpusem, czerwoną pokrywą ustnika i licznikiem dawek, jest dostarczany w zasobniku z laminowanej folii. Opakowanie inhalatora jest zamknięte zdzieralną pokrywą foliową i zawiera saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć, aby zmniejszyć wilgotność w opakowaniu.

Substancje czynne występują w postaci białego proszku, w oddzielnych blistrach wewnątrz inhalatora. LAVENTAIR ELLIPTA jest dostępny w opakowaniach z 1 inhalatorem zawierającym 7 lub 30 dawek, a także w opakowaniach zbiorczych zawierających 90 (3 inhalatory po 30) dawek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia
D24 YK11

Wytwórca:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +356 80065004

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

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.
Tel: +39 055 56801

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: +357 80070017

Latvija

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

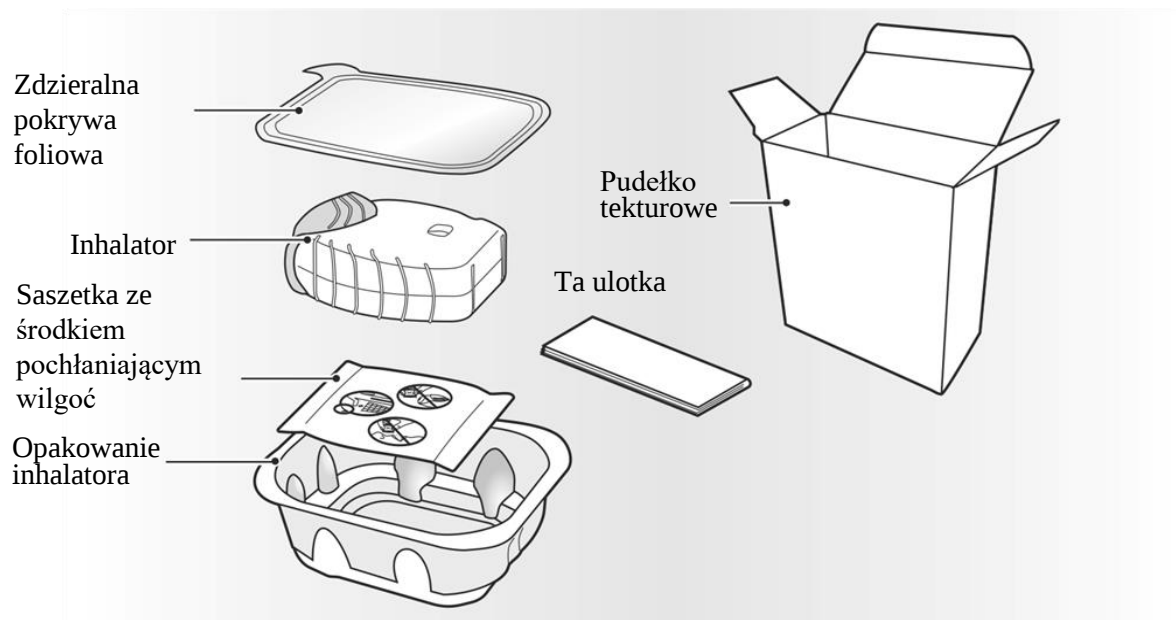
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Szczegółowa instrukcja stosowania

Co to jest inhalator ELLIPTA?

Przed pierwszym zastosowaniem leku LAVENTAIR ELLIPTA, nie ma potrzeby sprawdzania, czy inhalator działa poprawnie; zawiera on podzielone dawki i jest gotowy do użycia.

Zawartość pudełka tekturowego z inhalatorem leku LAVENTAIR ELLIPTA



Inhalator jest dostarczany w opakowaniu. **Nie należy otwierać opakowania inhalatora, dopóki pacjent nie jest gotowy do rozpoczęcia stosowania nowego inhalatora.** Gdy pacjent jest gotowy do użycia inhalatora, należy otworzyć opakowanie inhalatora poprzez usunięcie zdzieralnej pokrywy foliowej. Opakowanie inhalatora zawiera saszetkę ze **środkiem pochłaniającym wilgoć**, aby zmniejszyć wilgotność. Po otwarciu opakowania saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć należy wyrzucić – **nie** należy jej otwierać, jeść ani wdychać.



Po wyjęciu inhalatora z opakowania, pokrywa inhalatora będzie w położeniu "zamkniętym".

Nie należy jej otwierać, dopóki pacjent nie jest gotowy do inhalacji dawki leku. Na etykiecie inhalatora w polu występującym po słowach „Wyrzucić po” należy wpisać datę wypadającą 6 tygodni po otwarciu opakowania. Po tym terminie inhalatora nie należy już stosować. Zasobnik po pierwszym otwarciu można wyrzucić.

Jeśli produkt leczniczy jest przechowywany w lodówce, należy pozostawić inhalator w temperaturze pokojowej na co najmniej godzinę przed użyciem.

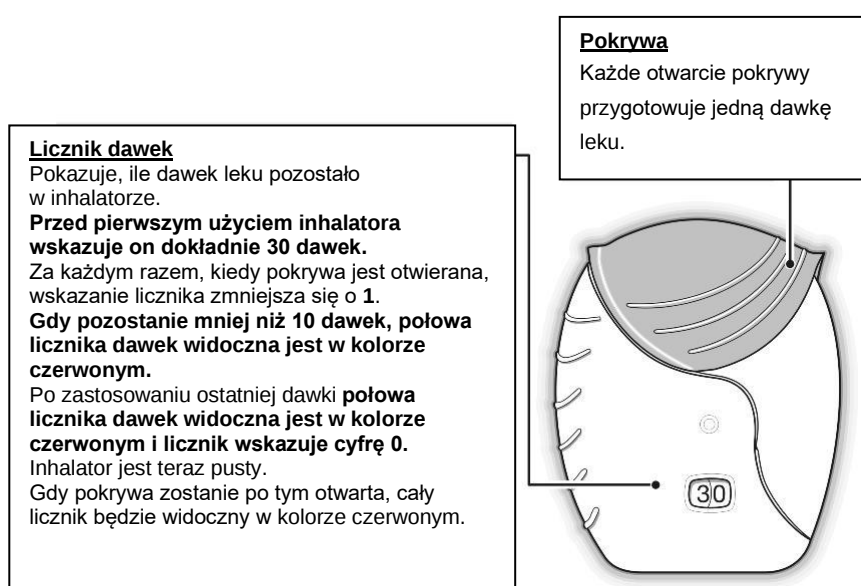
Przedstawiona poniżej szczegółowa instrukcja stosowania inhalatora zawierającego 30 dawek (na 30 dni stosowania) dotyczy również inhalatora zawierającego 7 dawek (na 7 dni stosowania).

1) Należy przeczytać przed rozpoczęciem stosowania

Gdy pokrywa inhalatora Ellipta jest otwierana i zamykana bez inhalacji leku, dawka zostanie utracona.

Utracona dawka będzie bezpiecznie przechowana wewnątrz inhalatora, ale nie będzie już dostępna do inhalacji.

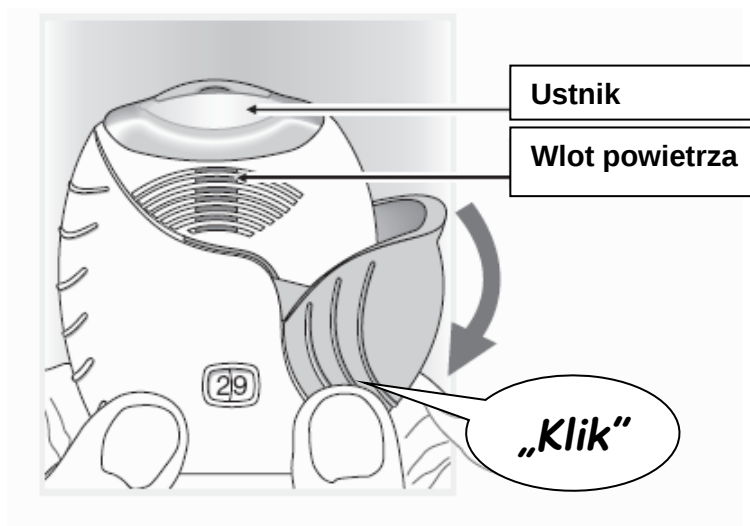
Nie jest możliwe przypadkowe zastosowanie większej ilości leku lub podwójnej dawki w jednej inhalacji.



2) Przygotowanie dawki

Otworzyć pokrywę inhalatora dopiero wtedy, gdy pacjent jest gotowy do inhalacji dawki.
Nie wstrząsać inhalatorem.

- Należy przesunąć pokrywę w dół, aż do usłyszenia „kliknięcia”.



Lek jest gotowy do inhalacji.

Potwierdza to wskazanie licznika dawek zmniejszone o 1.

- **Jeśli wskazanie licznika dawek nie zmniejszyło się po usłyszeniu „kliknięcia” oznacza to, że inhalator nie dostarczy leku.**
Należy zwrócić się do farmaceuty po poradę.

3) Wykonanie inhalacji leku

- **Inhalator należy trzymać z dala od ust i wykonać wydech aż do granicy odczuwalnego komfortu.**
Nie wykonywać wydechu do wnętrza inhalatora.
- **Włożyć ustnik inhalatora do ust i objąć go szczelnie wargami.**
Nie blokować palcami wlotu powietrza.

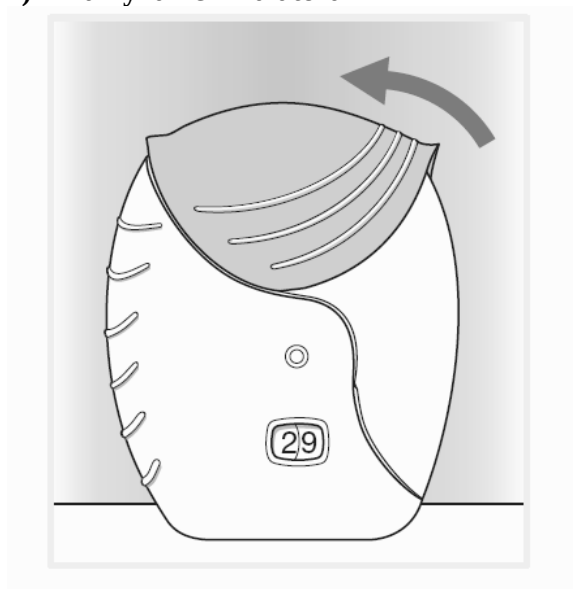


- Należy wykonać jeden długi, równomierny i głęboki wdech. Wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe (co najmniej 3-4 sekundy).
- Wyjąć inhalator z ust.
- Wykonać powoli spokojny i delikatny wydech.

Pacjenci mogą nie wyczuć leku ani jego smaku, nawet jeśli prawidłowo stosują inhalator.

W celu oczyszczenia ustnika inhalatora należy użyć **suchej chusteczki**, **zanim** zamknie się jego pokrywę.

4) Zamykanie inhalatora



Przesunąć pokrywę ku górze tak, aby zakryć ustnik.