PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

ANORO ELLIPTA 55 mikrogramov/22 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá jednotlivá inhalácia poskytuje inhalovanú dávku (dávku, ktorá vyjde z náustka) 65 mikrogramov umeklidínium-bromidu, čo je ekvivalentné 55 mikrogramom umeklidínia a 22 mikrogramov vilanterolu (vo forme trifenatátu). To zodpovedá jednotkovej dávke 74,2 mikrogramu umeklidínium-bromidu, čo je ekvivalentné 62,5 mikrogramu umeklidínia a 25 mikrogramov vilanterolu (vo forme trifenatátu).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá inhalovaná dávka obsahuje približne 24 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Dávkovaný inhalačný prášok (inhalačný prášok)

Biely prášok v svetlošedom inhalátore (ELLIPTA) s červeným krytom náustka a počítadlom dávok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ANORO ELLIPTA je indikovaný na udržiavaciu bronchodilatačnú liečbu na zmiernenie príznakov u dospelých pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná a maximálna dávka je jedna inhalácia jedenkrát denne.

ANORO ELLIPTA sa má podávať v rovnakom dennom čase každý deň na udržanie bronchodilatácie. Ak sa dávka vynechá, ďalšia dávka sa má inhalovať nasledujúci deň vo zvyčajnom čase.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U pacientov vo veku 65 rokov alebo starších nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa použitie ANORA ELLIPTA nesledovalo a má sa u nich používať obozretne (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie ANORA ELLIPTA sa netýka pediatrickej populácie (mladšej ako 18 rokov) pre indikáciu CHOCHP.

Spôsob podávania

Len na inhalačné použitie.

Nasledujúce pokyny týkajúce sa 30-dávkového inhalátora (zásoba na 30 dní) platia aj pre 7-dávkový inhalátor (zásoba na 7 dní).

Inhalátor ELLIPTA obsahuje jednotlivé dávky a je pripravený na použitie.

Inhalátor je zabalený vo vaničke obsahujúcej vrecko s vysúšadlom na zníženie vlhkosti. Vrecko s vysúšadlom sa má zlikvidovať, nesmie sa otvoriť a jeho obsah sa nesmie jesť ani inhalovať. Pacienta treba upozorniť, aby neotváral vaničku, kým nebude pripravený inhalovať dávku.

Inhalátor bude v polohe „zatvorený“, keď sa po prvýkrát vyberie z uzatvorenej vaničky. Je potrebné dopísať dátum na vyhradené miesto na štítku inhalátora vedľa označenia „Zlikvidujte do“. Dátum „Zlikvidujte do“ je 6 týždňov od dátumu prvého otvorenia vaničky. Po tomto dátume sa inhalátor už viac nemá používať. Vanička sa po prvom otvorení môže zlikvidovať.

Ak sa kryt inhalátora otvorí a zatvorí bez inhalovania lieku, dávka sa vyplytvá. Vyplytvaná dávka sa bezpečne zadrží vo vnútri inhalátora a viac ju už nebude možné inhalovať.

Počas jednej inhalácie nie je možné náhodne užiť vyššiu alebo dvojnásobnú dávku lieku.

Pokyny na použitie:

a) Pripravte dávku

Keď budete pripravený inhalovať dávku, otvorte kryt. Inhalátorom sa nemá triasť.

Posúvajte kryt smerom nadol, až kým nezačujete „kliknutie“. Teraz je liek pripravený na inhaláciu.

Počítadlo dávok to potvrdí odpočítaním 1 dávky. Ak počítadlo dávok neodpočíta dávku, keď je počuť „kliknutie“, inhalátor neuvoľní dávku a treba ho vziať späť k lekárnikovi a poradiť sa s ním.

b) Ako inhalovať liek

Inhalátor sa má držať mimo úst a treba vydýchnúť čo najviac, ako je to možné bez námahy.
Ale nesmie sa vydýchnuť do inhalátora.

Náustok treba vložiť medzi pery a potom ho pevne obomknúť perami. Vetracie otvory sa počas používania nesmú zakrývať prstami.

- Inhalujte jedným dlhým, plynulým a hlbokým vdýchnutím. Potom treba zadržať dych tak dlho, ako je to možné (aspoň 3 - 4 sekundy).
- Vyberte si inhalátor z úst.

- Pomaly a jemne vydýchnite.

Ani pri správnom použití inhalátora nemusíte pocítiť chuť či prítomnosť lieku.

Pred zatvorením krytu sa môže náustok inhalátora očistiť pomocou suchej papierovej vreckovky.

c) *Zatvorte inhalátor*

Posuňte kryt smerom nahor až na doraz, aby ste zakryli náustok.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Astma

Tento liek sa nemá používať u pacientov s astmou, keďže sa u tejto skupiny pacientov nesledoval.

Paradoxný bronchospazmus

Podávanie umeklidínia/vilanterolu môže vyvolať paradoxný bronchospazmus, ktorý môže ohrozovať život. Ak sa vyskytne paradoxný bronchospazmus, liečba sa má ihneď ukončiť a v prípade potreby sa má začať alternatívna liečba.

Liek nie je určený na akútne použitie

Umeklidínium/vilanterol nie je indikovaný na liečbu akútnych epizód bronchospazmu.

Zhoršenie ochorenia

Zvýšené užívanie krátkodobo pôsobiacich bronchodilatancií na zmiernenie príznakov svedčí o zhoršení kontroly ochorenia. V prípade zhoršenia CHOCHP počas liečby umeklidíniom/vilanterolom sa má prehodnotiť stav pacienta a liečebný režim CHOCHP.

Kardiovaskulárne účinky

Po podávaní antagonistov muskarínových receptorov a liekov so sympatomimetickým účinkom vrátane umeklidínia/vilanterolu sa môžu objaviť kardiovaskulárne účinky, akými sú srdcové arytmie, napr. atriálna fibrilácia a tachykardia (pozri časť 4.8). Pacienti s klinicky významným nekontrolovaným kardiovaskulárnym ochorením boli z klinických štúdií vylúčení. Preto sa má umeklidínium/vilanterol u pacientov so závažným kardiovaskulárnym ochorením používať obozretne.

Antimuskarínový účinok

Vzhľadom na antimuskarínový účinok sa má umeklidínium/vilanterol používať obozretne u pacientov s retenciou moču alebo s glaukómom s úzkym uhlom.

Hypokaliémia

U niektorých pacientov môžu agonisty beta$_2$-adrenergických receptorov spôsobiť významnú hypokaliémiu, ktorá môže vyvolať nežiaduce účinky na kardiovaskulárny systém. Zníženie hladiny draslíka v sére je zvyčajne prechodné a nie je potrebná jeho suplementácia.

V klinických štúdiách s umeklidíniom/vilanterolom podávaným v odporúčanej terapeutickej dávke sa nepozoroval žiadny klinicky významný prejav hypokaliémie. Obozretnosť je potrebná, keď sa umeklidínium/vilanterol používa s inými liekmi, ktoré tiež môžu spôsobiť hypokaliémiu (pozri časť 4.5).

Hyperglykémia

Agonisty beta$_2$-adrenergických receptorov môžu u niektorých pacientov spôsobiť prechodnú hyperglykémiu.

V klinických štúdiách s umeklidíniom/vilanterolom podávaným v odporúčanej terapeutickej dávke sa nepozoroval žiadny klinicky významný vplyv na hladinu glukózy v plazme. U pacientov s diabetom sa má po začatí liečby umeklidíniom/vilanterolom starostlivejšie sledovať hladina glukózy v plazme.

Koexistujúce stavy

Umeklidínium/vilanterol sa má používať obozretne u pacientov s konvulzívnymi poruchami alebo s tyreotoxikózou a u pacientov, ktorí neprimerane reagujú na agonisty beta$_2$-adrenergických receptorov.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú používať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Klinicky významné liekové interakcie sprostredkované umeklidíniom/vilanterolom podávaným v klinických dávkach sa považujú za nepravdepodobné pre nízke plazmatické koncentrácie dosahované po inhalácii dávky.

Blokátory betaadrenergických receptorov

Blokátory beta$_2$-adrenergických receptorov môžu oslabiť alebo antagonizovať účinok agonistov beta$_2$-adrenergických receptorov akým je vilanterol. Súbežnému použitiu buď neselektívnych, alebo selektívnych blokátorov beta$_2$-adrenergických receptorov sa treba vyhnúť, pokiaľ neexistujú závažné dôvody na ich použitie.

Interakcie na úrovni metabolizmu a transportných systémov

Vilanterol je substrát cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4). Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 (napr. ketokonazolu, klaritromycínu, itrakonazolu, ritonaviru, telitromycínu) môže inhibovať metabolizmus vilanterolu a zvýšiť jeho systémovú expozíciu. Súbežné podávanie s ketokonazolom (400 mg) u zdravých dobrovoľníkov zvýšilo priemernú hodnotu $AUC_{(0-t)}$ vilanterolu o 65 % a jeho C_{max} o 22 %. Zvýšenie expozície vilanterolu nebolo spojené so zvýšením systémových účinkov súvisiacich s agonistami betaadrenergických receptorov na srdcovú frekvenciu, hladinu draslíka v krvi alebo QT interval (korigovaný podľa metódy Fridericia). Pri súbežnom podávaní umeklidínia/vilanterolu s ketokonazolom a s inými známymi silnými inhibítormi CYP3A4 sa odporúča obozretnosť, keďže môže dôjsť k zvýšeniu systémovej expozície vilanterolu, ktoré by mohlo viesť k zvýšeniu nežiaducich reakcií. Verapamil, stredne silný inhibítor CYP3A4, významne neovplyvnil farmakokinetiku vilanterolu.

Umeklidínium je substrát cytochrómu P450 2D6 (CYP2D6). Farmakokinetika umeklidínia v rovnovážnom stave sa hodnotila u zdravých dobrovoľníkov s nedostatočnou aktivitou CYP2D6 (pomalí metabolizátori). Pri 8-násobne vyššej dávke sa nepozoroval žiaden vplyv na hodnotu AUC alebo C_{max} umeklidínia. Pri 16-násobne vyššej dávke sa pozorovalo približne 1,3-násobné zvýšenie

hodnoty AUC umeklidínia bez vplyvu na C_{max} umeklidínia. Na základe rozsahu týchto zmien sa neočakáva žiadna klinicky významná interakcia, keď sa umeklidínium/vilanterol podáva súbežne s inhibítormi CYP2D6 alebo keď sa podáva pacientom s geneticky nedostatočnou aktivitou CYP2D6 (pomalí metabolizátori).

Umeklidínium aj vilanterol sú subtrátmi transportného P-glykoproteínu (P-gp). Vplyv stredne silného inhibítora P-gp verapamilu (240 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku umeklidínia a vilanterolu v rovnovážnom stave sa hodnotil u zdravých dobrovoľníkov. Nepozoroval sa žiaden vplyv verapamilu na C_{max} umeklidínia alebo vilanterolu. Pozorovalo sa približne 1,4-násobné zvýšenie hodnoty AUC umeklidínia bez vplyvu na hodnotu AUC vilanterolu. Na základe rozsahu týchto zmien sa neočakáva žiadna klinicky významná lieková interakcia, keď sa umeklidínium/vilanterol podáva súbežne s inhibítormi P-gp.

Iné antimuskariniká a lieky so sympatomimetickým účinkom

Súbežné podávanie umeklidínia/vilanterolu s inými dlhodobo pôsobiacimi antagonistami muskarínových receptorov, s dlhodobo pôsobiacimi agonistami $beta_2$-adrenergických receptorov alebo s liekmi obsahujúcimi jednu z týchto látok sa nesledovalo a neodporúča sa, pretože môže potencovať známe nežiaduce reakcie pri inhalačných antagonistoch muskarínových receptorov alebo agonistoch $beta_2$-adrenergických receptorov (pozri časti 4.4 a 4.9).

Hypokaliémia

Súbežná hypokaliemizujúca liečba metylxantínovými derivátmi, kortikosteroidmi alebo diuretikami nešetriacimi draslík môže potencovať možný hypokaliemizujúci účinok agonistov $beta_2$-adrenergických receptorov, a preto sa majú používať obozretne (pozri časť 4.4).

Iné lieky na liečbu CHOCHP

Hoci sa neuskutočnili žiadne formálne štúdie liekových interakcií v *in vivo* podmienkach, inhalačný umeklidínium/vilanterol sa používal súbežne s inými liekmi na liečbu CHOCHP vrátane krátkodobo pôsobiacich bronchodilatancií so sympatomimetickým účinkom a inhalačných kortikosteroidov bez klinických dôkazov o liekových interakciách.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití umeklidínia/vilanterolu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri expozíciách, ktoré nie sú klinicky relevantné po podaní vilanterolu (pozri časť 5.3).

Umeklidínium/vilanterol sa má používať počas gravidity, len ak je očakávaný prínos pre matku podstatný v porovnaní s možným rizikom pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa umeklidínium alebo vilanterol vylučujú do ľudského mlieka. Avšak iné agonisty $beta_2$-adrenergických receptorov boli v ľudskom mlieku detegované. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu umeklidíniom/vilanterolom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch umeklidínia/vilanterolu na fertilitu ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne účinky umeklidínia alebo vilanterolu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Umeklidínium/vilanterol nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia je nazofaryngitída (9 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnostný profil ANORA ELLIPTA sa zakladá na skúsenostiach s bezpečnosťou umeklidínia/vilanterolu a jeho jednotlivých zložiek získaných z programu klinického vývoja, na ktorom sa zúčastnilo 6 855 pacientov s CHOCHP, a zo spontánneho hlásenia. Program klinického vývoja zahŕňal 2 354 pacientov, ktorí užívali umeklidínium/vilanterol jedenkrát denne v klinických štúdiách fázy III trvajúcich 24 týždňov alebo dlhšie. 1 296 pacientov užívalo odporúčanú dávku 55/22 mikrogramov v 24-týždňových štúdiách, 832 pacientov užívalo vyššiu dávku 113/22 mikrogramov v 24-týždňových štúdiách a 226 pacientov užívalo 113/22 mikrogramov v 12-mesačnej štúdii.

Frekvencie nežiaducich reakcií uvedené v nasledujúcej tabuľke zahŕňajú približnú mieru výskytu pozorovanú pri zlúčení piatich 24-týždňových štúdií a v 12-mesačnej štúdii bezpečnosti.

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Infekcia močových ciest Sinusitída Nazofaryngitída Faryngitída Infekcia horných dýchacích ciest	Časté Časté Časté Časté Časté
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivenosti zahŕňajúce: vyrážku anafylaxiu, angioedém a urtikáriu	 Menej časté Zriedkavé
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy Tremor Dysgeuzia Závrat	Časté Menej časté Menej časté Neznáme
Poruchy oka	Rozmazané videnie Glaukóm Zvýšený vnútroočný tlak Bolesť oka	Zriedkavé Zriedkavé Zriedkavé Zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Atriálna fibrilácia Supraventrikulárna tachykardia Idioventrikulárny rytmus Tachykardia Supraventrikulárne extrasystoly Palpitácie	Menej časté Menej časté Menej časté Menej časté Menej časté Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ Orofaryngálna bolesť Dysfónia Paradoxný bronchospazmus	Časté Časté Menej časté Zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zápcha Suchosť v ústach	Časté Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové spazmy	Menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Retencia moču Dyzúria Výtoková obštrukcia močového mechúra	Zriedkavé Zriedkavé Zriedkavé

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie umeklidíniom/vilanterolom pravdepodobne vyvolá prejavy a príznaky spôsobené účinkami jednotlivých zložiek, ktoré sa zhodujú so známymi nežiaducimi reakciami pri inhalačných antagonistoch muskarínových receptorov (napr. suchosť v ústach, poruchy zrakovej akomodácie a tachykardia) alebo s nežiaducimi reakciami pri predávkovaní inými agonistami beta$_2$-adrenergických receptorov (napr. arytmie, tremor, bolesť hlavy, palpitácie, nauzea, hyperglykémia a hypokaliémia).

Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má podľa potreby dostať podpornú liečbu s náležitým sledovaním.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest, adrenergiká v kombinácii s anticholinergikami vrátane trojkombinácií s kortikosteroidmi, ATC kód: R03AL03

Mechanizmus účinku

Umeklidínium/vilanterol je kombinácia inhalačného dlhodobo pôsobiaceho antagonistu muskarínových receptorov/dlhodobo pôsobiaceho agonistu beta$_2$-adrenergických receptorov (LAMA/LABA). Po perorálnej inhalácii pôsobia obe zložky lokálne na dýchacie cesty tak, že vyvolávajú bronchodilatáciu samostatnými mechanizmami.

Umeklidínium
Umeklidínium je dlhodo pôsobiaci antagonista muskarínových receptorov (označovaný aj ako anticholinergikum). Je to derivát chinuklidínu s aktivitou naprieč viacerými podtypmi muskarínových receptorov. Umeklidínium vykazuje bronchodilatačný účinok kompetitívnou inhibíciou väzby acetylcholínu s muskarínovými receptormi hladkého svalstva dýchacích ciest. Vykazoval pomalú reverzibilitu na ľudskom podtype muskarínového receptora M3 v *in vitro* podmienkach a dlhotrvajúci účinok v *in vivo* podmienkach, keď sa podával priamo do pľúc v predklinických modeloch.

Vilanterol
Vilanterol je selektívny, dlhodobo pôsobiaci agonista beta$_2$-adrenergických receptorov (*long-acting beta$_2$-adrenergic agonist*, LABA).
Farmakologické účinky agonistov beta$_2$-adrenergických receptorov vrátane vilanterolu možno aspoň sčasti pripísať stimulácii vnútrobunkovej adenylátcyklázy, enzýmu, ktorý katalyzuje premenu adenozíntrifosfátu (ATP) na cyklický-3',5'-adenozínmonofosfát (cyklický AMP). Zvýšené hladiny cyklického AMP spôsobujú uvoľnenie hladkého svalstva priedušiek a inhibujú uvoľňovanie mediátorov okamžitej precitlivenosti z buniek, najmä z mastocytov.

Farmakodynamické účinky

V 6-mesačných štúdiách fázy III sa pri umeklidíniu/vilanterole v porovnaní s placebom dosiahlo klinicky významné zlepšenie pľúcnych funkcií (hodnotených pomocou objemu úsilného výdychu za 1 sekundu (*forced expiratory volume in 1 second*) [FEV_1]) počas 24 hodín po podávaní jednej dennej dávky, ktoré bolo evidentné 15 minút po podaní prvej dávky (zlepšenie v porovnaní s placebom o 112 ml ($p < 0,001$*)). V 24. týždni bolo priemerné maximálne zlepšenie hodnoty FEV_1 v priebehu prvých 6 hodín po podaní dávky v porovnaní s placebom o 224 ml ($p < 0,001$*). Pri účinku ANORA ELLIPTA sa v priebehu času nepreukázal rozvoj tachyfylaxie.

Elektrofyziológia srdca
Vplyv umeklidínia/vilanterolu na QT interval sa hodnotil v placebom a aktívnym komparátorom (moxifloxacínom) kontrolovanej štúdii zameranej na QT interval. 103 zdravým dobrovoľníkom sa podávala jedna denná dávka umeklidínia/vilanterolu 113/22 mikrogramov alebo 500/100 mikrogramov (jednotková dávka pri umeklidíniu bola osemnásobkom odporúčanej dávky a pri vilanterole štvornásobkom odporúčanej dávky) počas 10 dní. Maximálny priemerný rozdiel v predĺženiach QT intervalu (korigovaného podľa metódy Fridericia, QT_cF) v porovnaní s placebom po korekcii na východiskovú hodnotu bol 4,3 (90 % IS = 2,2 až 6,4) milisekundy zaznamenaný 10 minút po podaní umeklidínia/vilanterolu 113/22 mikrogramov a 8,2 (90 % IS = 6,2 až 10,2) milisekundy zaznamenaný 30 minút po podaní umeklidínia/vilanterolu 500/100 mikrogramov.

---

* V tejto štúdii sa použil „step-down" štatistický testovací postup (založený na zostupnom hodnotení jednotlivých porovnaní zoradených podľa vopred definovanej hierarchie) a toto porovnanie bolo pod porovnaním, ktoré nedosiahlo štatistickú signifikanciu. Štatistickú signifikanciu tohto porovnania preto nie je možné odvodiť.

Pri podávaní umeklidínia/vilanterolu 113/22 mikrogramov sa preto nepozoroval žiaden klinicky významný proarytmogénny potenciál súvisiaci s predĺžením QT intervalu.

Pozorovalo sa aj zvýšenie srdcovej frekvencie závislé od dávky. Maximálny priemerný rozdiel v srdcovej frekvencii v porovnaní s placebom po korekcii na východiskovú hodnotu bol 8,4 (90 % IS = 7,0 až 9,8) úderu/minútu zaznamenaný 10 minút po podaní umeklidínia/vilanterolu 113/22 mikrogramov a 20,3 (90 % IS = 18,9 až 21,7) úderu/minútu zaznamenaný 10 minút po podaní umeklidínia/vilanterolu 500/100 mikrogramov.

Okrem toho sa nepozoroval žiaden klinicky významný vplyv na srdcový rytmus pri 24-hodinovom Holterovom monitorovaní u 53 pacientov s CHOCHP, ktorí boli liečení umeklidíniom/vilanterolom 55/22 mikrogramov jedenkrát denne v jednej 6-mesačnej štúdii, alebo u ďalších 55 pacientov, ktorí užívali umeklidínium/vilanterol 113/22 mikrogramov jedenkrát denne v ďalšej 6-mesačnej štúdii a u 226 pacientov, ktorí užívali 113/22 mikrogramov jedenkrát denne v 12-mesačnej štúdii.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická účinnosť umeklidínia/vilanterolu podávaného jedenkrát denne sa hodnotila v ôsmich klinických štúdiách fázy III so 6 835 dospelými pacientmi s klinickou diagnózou CHOCHP; zahrnutých bolo 5 618 pacientov v piatich 6-mesačných štúdiách (dve boli kontrolované placebom a tri boli kontrolované aktívnym komparátorom [tiotropiom]), 655 pacientov v dvoch 3-mesačných štúdiách zameraných na toleranciu námahy/pľúcne funkcie a 562 pacientov v 12-mesačnej podpornej štúdii.

Vplyv na pľúcne funkcie
V niekoľkých štúdiách sa pri podávaní ANORA ELLIPTA preukázalo zlepšenie pľúcnych funkcií (definované zmenou trough (minimálnej hodnoty) FEV_1 v porovnaní s východiskovou hodnotou). V jednej 6-mesačnej štúdii fázy III sa pri podávaní ANORA ELLIPTA preukázalo štatisticky signifikantné zlepšenie trough FEV_1 (primárny cieľ) v 24. týždni v porovnaní s placebom a s liečebnou skupinou s každou zložkou v monoterapii. Okrem toho sa pri podávaní ANORA ELLIPTA preukázalo klinicky významné a štatisticky signifikantné zlepšenie trough FEV_1 v porovnaní s tiotropiom v dvoch z troch 6-mesačných štúdií kontrolovaných aktívnym komparátorom a numericky väčšie zlepšenie v porovnaní s tiotropiom v tretej štúdii kontrolovanej aktívnym komparátorom (pozri tabuľku 1). V priebehu času sa nezistilo oslabenie bronchodilatačného účinku.

Vplyv na symptómy
Dýchavica:
Pri podávaní ANORA ELLIPTA sa preukázalo štatisticky signifikantné a klinicky významné zlepšenie dýchavice hodnotené zvýšením fokálneho (t. j. súhrnného) skóre TDI (*Transition Dyspnoe Index* - Index prechodného dyspnoe) v 24. týždni (kľúčový sekundárny cieľ) v porovnaní s placebom (pozri tabuľku 1). Zlepšenie fokálneho skóre TDI v porovnaní s každou zložkou v monoterapii a s tiotropiom nebolo štatisticky signifikantné (pozri tabuľku 1).

Percento pacientov, ktorí v 24. týždni odpovedali na liečbu aspoň minimálnym klinicky významným rozdielom (*minimum clinically important difference*, MCID) vo fokálnom skóre TDI o 1 bod, bol väčší pri podávaní ANORA ELLIPTA (58 %) v porovnaní s placebom (41 %) a s každou zložkou v monoterapii (53 % pri umeklidíniu a 51 % pri vilanterole).

Kvalita života súvisiaca so zdravotným stavom:
Pri podávaní ANORA ELLIPTA sa tiež preukázalo zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravotným stavom hodnotenej pomocou SGRQ dotazníka (*St. George's Respiratory Questionnaire*), o čom svedčilo zníženie celkového skóre SGRQ v 24. týždni v porovnaní s placebom a s každou zložkou v monoterapii (pozri tabuľku 1). Pri podávaní ANORA ELLIPTA sa preukázalo štatisticky signifikantné zníženie celkového skóre SGRQ v porovnaní s tiotropiom v jednej z troch štúdií kontrolovaných aktívnym komparátorom (pozri tabuľku 1).

Percento pacientov, ktorí v 24. týždni odpovedali na liečbu aspoň na úrovni MCID v skóre SGRQ (definovaným ako zníženie o 4 body v porovnaní s východiskovým skóre), bolo väčšie pri podávaní ANORA ELLIPTA (49 %) v porovnaní s placebom (34 %) a s každou zložkou v monoterapii (44 % pri umeklidíniu a 48 % pri vilanterole). V jednej štúdii kontrolovanej aktívnym komparátorom odpovedalo na liečbu s klinicky významným zlepšením skóre SGRQ v 24. týždni vyššie percento pacientov liečených ANOROM ELLIPTA (53 %) v porovnaní s tiotropiom (46 %). V ďalších dvoch štúdiách kontrolovaných aktívnym komparátorom dosiahlo podobné percento pacientov aspoň MCID pri podávaní ANORA ELLIPTA a tiotropia; 49 % a 54 % pri ANORE ELLIPTA 55/22 mikrogramov a 52 % a 55 % pri tiotropiu.

Použitie záchrannej liečby
Pri podávaní ANORA ELLIPTA sa v porovnaní s placebom a s umeklidíniom znížilo používanie záchrannej liečby s obsahom salbutamolu počas 1. - 24. týždňa (pozri tabuľku 1) a preukázalo sa zvýšenie podielu dní bez potreby záchrannej liečby oproti východiskovému stavu (v priemere 11,1 %) v porovnaní so znížením podielu dní bez potreby záchrannej liečby oproti východiskovému stavu pri placebe (v priemere 0,9 %).

V troch 6-mesačných štúdiách kontrolovaných aktívnym komparátorom sa pri podávaní ANORA ELLIPTA v porovnaní s tiotropiom znížilo používanie záchrannej liečby s obsahom salbutamolu, pričom štatisticky signifikantné zníženie sa pozorovalo v dvoch z troch štúdií (pozri tabuľku 1). Vo všetkých troch štúdiách sa pri podávaní ANORA ELLIPTA tiež preukázalo väčšie zvýšenie podielu dní bez potreby záchrannej liečby oproti východiskovému stavu (priemer v rozmedzí 17,6 % až 21,5 %) v porovnaní s tiotropiom (priemer v rozmedzí 11,7 % až 13,4 %).

Tabuľka 1 Vplyv na pľúcne funkcie, symptómy a kvalitu života súvisiacu so zdravotným stavom v 24. týždni

Porovnanie liečieb pri ANORE ELLIPTA 55/22 µg	Rozdiel medzi liečbami[1] (95 % intervaly spoľahlivosti, p-hodnota)			
	Trough FEV_1 (ml)	Fokálne skóre TDI	Celkové skóre SGRQ	Použitie záchrannej liečby[3]
ANORO ELLIPTA (N = 413) v porovnaní s placebom (N = 280)	167 (128, 207) < 0,001	1,2 (0,7; 1,7) < 0,001	-5,51 (-7,88; -3,13) < 0,001*	-0,8 (-1,3; -0,3) 0,001*
ANORO ELLIPTA (N = 413) v porovnaní s umeklidíniom 55 µg (N = 418)	52 (17, 87) 0,004	0,3 (-0,2; 0,7) 0,244	-0,82 (-2,90; 1,27) 0,441	-0,6 (-1,0; -0,1) 0,014*
ANORO ELLIPTA (N = 413) v porovnaní s vilanterolom 22 µg (N = 421)	95 (60, 130) < 0,001	0,4 (-0,1; 0,8) 0,117	-0,32 (-2,41; 1,78) 0,767	0,1 (-0,3; 0,5) 0,675
ANORO ELLIPTA (N = 454) v porovnaní s tiotropiom 18 µg (N = 451) (Štúdia ZEP117115)	112 (81, 144) < 0,001	n/h	-2,10 (-3,61; -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7; -0,2) < 0,001
ANORO ELLIPTA (N = 207) v porovnaní s tiotropiom 18 µg (N = 203) (Štúdia DB2113360)	90 (39, 141) < 0,001	0,1[2] (-0,4; 0,5) 0,817	0,75 (-2,12; 3,63) 0,607	-0,7 (-1,2; -0,1) 0,022
ANORO ELLIPTA (N = 217) v porovnaní s tiotropiom 18 µg (N = 215) (Štúdia DB2113374)	60 (10, 109) 0,018*		-0,17 (-2,85; 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2; 0,0) 0,069

N=počet osôb v populácii všetkých randomizovaných pacientov
µg = mikrogramy
n/h = nehodnotené

1. Priemerná hodnota určená metódou najmenších štvorcov
2. Súhrnné údaje zo štúdie DB2113360 a štúdie DB2113374
3. Rozdiel v priemernom dennom počte vstrekov počas 1. - 24. týždňa

* V tejto štúdii sa použil „step-down“ štatistický testovací postup (založený na zostupnom hodnotení jednotlivých porovnaní zoradených podľa vopred definovanej hierarchie) a toto porovnanie bolo pod porovnaním, ktoré nedosiahlo štatistickú signifikanciu. Štatistickú signifikanciu tohto porovnania preto nie je možné odvodiť.

V 24-týždňovej placebom kontrolovanej klinickej štúdii a v dvoch z troch 24-týždňových štúdií kontrolovaných aktívnym komparátorom sa sledovala aj vyššia dávka umeklidínia/vilanterolu (113/22 mikrogramov). Výsledky boli podobné tým, ktoré sa získali pri dávke ANORA ELLIPTA a poskytli dodatočné podporné dôkazy o účinnosti ANORA ELLIPTA.

Exacerbácie CHOCHP
V 24-týždňovej placebom kontrolovanej štúdii u pacientov so symptomatickou CHOCHP liečba ANOROM ELLIPTA znížila riziko stredne ťažkej/ťažkej exacerbácie CHOCHP o 50 % v porovnaní s placebom (na základe analýzy času do prvej exacerbácie; Hazard Ratio (HR) 0,5; 95 % IS: 0,3; 0,8; p = 0,004*), o 20 % v porovnaní s umeklidíniom (HR 0,8; 95 % IS: 0,5; 1,3; p = 0,391); a o 30 % v porovnaní s vilanterolom (HR 0,7; 95 % IS: 0,4; 1,1; p = 0,121). Pokiaľ ide o tri štúdie kontrolované aktívnym komparátorom u pacientov so symptomatickou CHOCHP, riziko stredne ťažkej/ťažkej exacerbácie CHOCHP sa v porovnaní s tiotropiom znížilo o 50 % v jednej štúdii (HR 0,5; 95 % IS: 0,3; 1,0; p = 0,044). V ďalších dvoch štúdiách sa riziko stredne ťažkej/ťažkej exacerbácie CHOCHP zvýšilo o 20 % a 90 % (HR 1,2; 95 % IS: 0,5; 2,6; p = 0,709 a HR 1,9; 95 % IS: 1,0; 3,6; p = 0,062, v uvedenom poradí). Tieto štúdie neboli špecificky usporiadané tak, aby hodnotili vplyv liečby na exacerbácie CHOCHP a pacienti boli zo štúdie vylúčení, ak sa u nich vyskytla exacerbácia.

Podporné štúdie účinnosti
V randomizovanej, dvojito zaslepenej, 52-týždňovej štúdii (CTT116855, IMPACT) bolo 10 355 dospelých pacientov so symptomatickou CHOCHP, u ktorých sa vyskytla 1 alebo viaceré stredne ťažké/ťažké exacerbácie v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov, randomizovaných (1:2:2) na podávanie umeklidínia/vilanterolu (UMEC/VI 55/22 mikrogramov), flutikazónfuroátu/umeklidínia/vilanterolu (FF/UMEC/VI 99/55/22 mikrogramov), alebo flutikazónfuroátu/vilanterolu (FF/VI 99/22 mikrogramov), ktoré boli podávané jedenkrát denne z jedného inhalátora. Primárnym cieľovým ukazovateľom bol ročný výskyt stredne ťažkých a ťažkých exacerbácií počas liečby u osôb liečených FF/UMEC/VI v porovnaní s osobami liečenými FF/VI a s osobami liečenými UMEC/VI. Priemerný ročný výskyt exacerbácií bol 0,91 pri FF/UMEC/VI, 1,07 pri FF/VI a 1,21 pri UMEC/VI.

Výsledkom porovnania FF/UMEC/VI s FF/VI a s UMEC/VI bolo štatisticky významné zníženie rizika stredne ťažkej/ťažkej exacerbácie o 14,8 % (na základe analýzy času do prvej exacerbácie) (Hazard Ratio 0,85; 95 % IS: 0,80; 0,91; p < 0,001) a zníženie rizika stredne ťažkej/ťažkej exacerbácie o 16,0 % (na základe analýzy času do prvej exacerbácie) (Hazard Ratio 0,84; 95 % IS: 0,78; 0,91; p < 0,001), v uvedenom poradí.

Tolerancia námahy a pľúcne objemy
Pri podávaní ANORA ELLIPTA sa v porovnaní s placebom zlepšil čas tolerancie námahy, čo sa hodnotilo pomocou špecifického záťažového testu chôdzou (*endurance shuttle walk test* (ESWT) - ide o test chôdzou s konštantnou rýchlosťou a s externe udávaným tempom na úrovni submaximálnej záťaže), v prvej štúdii, ale nie v druhej, a v porovnaní s placebom sa zlepšili hodnoty pľúcnych objemov u dospelých pacientov s CHOCHP s hyperinfláciou (funkčná reziduálna kapacita [FRC] > 120 %) v oboch štúdiách. V prvej štúdii sa pri podávaní ANORA ELLIPTA 55/22 mikrogramov v porovnaní s placebom preukázalo štatisticky signifikantné a klinicky významné zlepšenie (na základe minimálneho klinicky významného rozdielu (MCID) medzi 45 až 85 sekundami) v čase tolerancie námahy (*exercise endurance time*, EET) meranom 3 hodiny po podaní dávky v 12. týždni (69,4 sekundy [p = 0,003]). Zlepšenie v EET v porovnaní s placebom sa pozorovalo na 2. deň a pretrvávalo v 6. týždni a v 12. týždni. V druhej štúdii bol rozdiel medzi liečbami v zmysle EET medzi ANOROM ELLIPTA 55/22 mikrogramov a placebom 21,9 sekundy (p = 0,234) v 12. týždni.

V prvej štúdii sa pri podávaní ANORA ELLIPTA 55/22 mikrogramov v porovnaní s placebom tiež preukázalo štatisticky signifikantné zlepšenie v zmysle zmeny hodnôt pľúcnych objemov v porovnaní s východiskovými hodnotami zaznamenané na konci dávkovacieho intervalu a 3 hodiny po podaní dávky v 12. týždni (inspiračná kapacita: 237 ml a 316 ml, v uvedenom poradí, reziduálny objem: -466 ml a -643 ml, v uvedenom poradí, a funkčná reziduálna kapacita: -351 ml a -522 ml, v uvedenom poradí; pri všetkých bolo p < 0,001). V druhej štúdii sa pri podávaní ANORA ELLIPTA 55/22 mikrogramov v porovnaní s placebom preukázalo zlepšenie v zmysle zmeny hodnôt pľúcnych

objemov v porovnaní s východiskovými hodnotami zaznamenané na konci dávkovacieho intervalu a 3 hodiny po podaní dávky v 12. týždni (inspiračná kapacita: 198 ml a 238 ml, v uvedenom poradí, reziduálny objem: -295 ml a -351 ml, v uvedenom poradí, a funkčná reziduálna kapacita: -238 ml a -302 ml, v uvedenom poradí; pri všetkých bolo $p < 0,001$*).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ANOROM ELLIPTA vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s CHOCHP (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po inhalačnom podaní kombinácie umeklidínia a vilanterolu bola farmakokinetika každej zložky podobná farmakokinetike pozorovanej po samostatnom podaní jednotlivých liečiv. Pre účely farmakokinetiky je preto možné hodnotiť obe zložky oddelene.

Absorpcia

Umeklidínium
Po inhalačnom podaní umeklidínia zdravým dobrovoľníkom sa C_{max} dosiahla do 5 až 15 minút. Absolútna biologická dostupnosť inhalačného umeklidínia bola v priemere 13 % dávky, so zanedbateľným prispením perorálnej absorpcie. Po opakovanom podávaní inhalačného umeklidínia sa rovnovážny stav dosiahol do 7 až 10 dní s 1,5- až 1,8-násobnou kumuláciou.

Vilanterol
Po inhalačnom podaní vilanterolu zdravým dobrovoľníkom sa C_{max} dosiahla do 5 až 15 minút. Absolútna biologická dostupnosť inhalačného vilanterolu bola 27 %, so zanedbateľným prispením perorálnej absorpcie. Po opakovanom podávaní inhalačného vilanterolu sa rovnovážny stav dosiahol do 6 dní s kumuláciou do 2,4-násobku.

Distribúcia

Umeklidínium
Po intravenóznom podaní zdravým dobrovoľníkom bol priemerný distribučný objem 86 litrov. V *in vitro* podmienkach bola väzba na plazmatické bielkoviny v ľudskej plazme v priemere 89 %.

Vilanterol
Po intravenóznom podaní zdravým dobrovoľníkom bol priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave 165 litrov. Vilanterol sa slabo viaže na erytrocyty. V *in vitro* podmienkach bola väzba na plazmatické bielkoviny v ľudskej plazme v priemere 94 %.

Biotransformácia

Umeklidínium
In vitro štúdie ukázali, že umeklidínium sa primárne metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 2D6 (CYP2D6) a je substrátom transportného P-glykoproteínu (P-gp). Primárne metabolické cesty umeklidínia sú oxidatívne (hydroxylácia, O-dealkylácia) s následnou konjugáciou (glukuronidácia atď.), ktorých výsledkom sú rôzne metabolity buď so zníženým farmakologickým účinkom, alebo s nestanoveným farmakologickým účinkom. Systémová expozícia metabolitom je nízka.

---

* V tejto štúdii sa použil „step-down“ štatistický testovací postup (založený na zostupnom hodnotení jednotlivých porovnaní zoradených podľa vopred definovanej hierarchie) a toto porovnanie bolo pod porovnaním, ktoré nedosiahlo štatistickú signifikanciu. Štatistickú signifikanciu tohto porovnania preto nie je možné odvodiť.

Vilanterol
In vitro štúdie ukázali, že vilanterol sa primárne metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátom transportného P-gp. Primárna metabolická cesta vilanterolu je O-dealkylácia, ktorá vedie k vzniku rôznych metabolitov s významne zníženým agonistickým účinkom na $beta_1$- a $beta_2$-adrenergické receptory. Metabolické profily v plazme po perorálnom podaní vilanterolu v štúdii s rádioaktívne značenou látkou podávanou ľuďom sa zhodovali v rozsiahlom metabolizme pri prvom prechode pečeňou. Systémová expozícia metabolitom je nízka.

Eliminácia

Umeklidínium
Plazmatický klírens po intravenóznom podaní bol 151 litrov/hodinu. Po intravenóznom podaní sa približne 58 % podanej rádioaktívne značenej dávky (alebo 73 % zachytenej izotopom značenej látky) vylúčilo stolicou do 192 hodín po podaní dávky. Močom sa vylúčilo 22 % podanej rádioaktívne značenej dávky do 168 hodín (27 % zachytenej izotopom značenej látky). Vylučovanie látok súvisiacich s liečivom stolicou po intravenóznom podaní svedčilo o vylučovaní žlčou. Po perorálnom podaní zdravým dobrovoľníkom sa celková izotopom značená látka primárne vylúčila stolicou (92 % podanej rádioaktívne značenej dávky alebo 99 % zachytenej izotopom značenej látky) do 168 hodín po podaní dávky. Menej ako 1 % perorálne podanej dávky (1 % zachytenej izotopom značenej látky) sa vylúčilo močom, čo poukazuje na zanedbateľnú absorpciu po perorálnom podaní. U zdravých dobrovoľníkov bol plazmatický eliminačný polčas umeklidínia po inhalačnom podávaní počas 10 dní v priemere 19 hodín, s 3 % až 4 % vylúčenými v nezmenenej forme močom v rovnovážnom stave.

Vilanterol
Plazmatický klírens vilanterolu po intravenóznom podaní bol 108 litrov/hodinu. Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného vilanterolu sa v štúdii hmotnostnej rovnováhy ukázalo, že 70 % rádioaktívne značenej dávky sa vylúčilo močom a 30 % stolicou. Primárna eliminácia vilanterolu spočívala v metabolizme s následným vylučovaním metabolitov močom a stolicou. Plazmatický eliminačný polčas vilanterolu po inhalačnom podávaní počas 10 dní bol v priemere 11 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby
Populačná farmakokinetická analýza ukázala, že farmakokinetika umeklidínia a vilanterolu bola podobná medzi pacientmi s CHOCHP vo veku 65 a viac rokov a pacientmi mladšími ako 65 rokov.

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nepreukázalo zvýšenie systémovej expozície umeklidíniu alebo vilanterolu (C_{max} a AUC) po podaní umeklidínia/vilanterolu, pričom sa podával dvojnásobok odporúčanej dávky umeklidínia a vilanterol v odporúčanej dávke a medzi pacientmi s ťažkou poruchou funkcie obličiek a zdravými dobrovoľníkmi sa nepreukázala zmenená väzba na plazmatické bielkoviny.

Porucha funkcie pečene
U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (stupeň B Childovej-Pughovej klasifikácie) sa nepreukázalo zvýšenie systémovej expozície umeklidíniu alebo vilanterolu (C_{max} a AUC) po podaní umeklidínia/vilanterolu, pričom sa podával dvojnásobok odporúčanej dávky umeklidínia a vilanterol v odporúčanej dávke a medzi pacientmi so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a zdravými dobrovoľníkmi sa nepreukázala zmenená väzba na plazmatické bielkoviny. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa umeklidínium/vilanterol nehodnotil.

Ďalšie osobitné skupiny pacientov
Populačná farmakokinetická analýza ukázala, že nie je potrebná žiadna úprava dávky umeklidínia alebo vilanterolu na základe veku, rasy, pohlavia, užívania inhalačných kortikosteroidov alebo telesnej hmotnosti. Štúdia s pomalými metabolizátormi CYP2D6 nepreukázala klinicky významný vplyv genetického polymorfizmu CYP2D6 na systémovú expozíciu umeklidíniu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V predklinických štúdiách s umeklidíniom a vilanterolom, v monoterapii alebo v kombinácii, sa zistili nálezy typicky súvisiace s primárnym farmakologickým účinkom buď antagonistov muskarínových receptorov, alebo agonistov beta$_2$-adrenergických receptorov, v uvedenom poradí, a/alebo lokálne podráždenie. Nasledujúce údaje odzrkadľujú štúdie vykonané s jednotlivými zložkami.

Genotoxicita a karcinogenita

Umeklidínium nebolo genotoxické v štandardnom súbore štúdií a nebolo karcinogénne v štúdiách s jeho celoživotným inhalačným podávaním myšiam alebo potkanom pri expozíciách ≥ 26-násobne alebo ≥ 22-násobne vyšších, v uvedenom poradí, ako je klinická expozícia dosahovaná u ľudí po podaní 55 mikrogramov umeklidínia, na základe AUC.

V štúdiách genetickej toxicity neboli vilanterol (vo forme alfa-fenylcinamátu) a kyselina trifenyloctová genotoxické, čo poukazuje na to, že vilanterol (vo forme trifenatátu) nepredstavuje genotoxické riziko pre ľudí. Zhodne so zisteniami získanými pri iných agonistoch beta$_2$-adrenergických receptorov sa v štúdiách s celoživotným inhalačným podávaním zistilo, že vilanteroltrifenatát mal proliferatívne účinky na reprodukčný systém samíc potkanov a myší a na hypofýzu potkanov. U potkanov sa pri expozícii 0,5-násobne vyššej alebo u myší pri expozícii 13-násobne vyššej ako je klinická expozícia dosahovaná u ľudí po podaní 22 mikrogramov vilanterolu, na základe AUC, nezistilo zvýšenie výskytu tumorov.

Toxicita pre reprodukciu

Umeklidínium nebolo teratogénne u potkanov ani u králikov. V štúdii prenatálneho a postnatálneho vývoja viedlo subkutánne podávanie umeklidínia potkanom k nižšiemu prírastku telesnej hmotnosti a k nižšiemu príjmu potravy u potkaních matiek a k mierne zníženej telesnej hmotnosti mláďat pred odstavením u samíc, ktorým bola podávaná dávka 180 mikrogramov/kg/deň (približne 80-násobok klinickej expozície dosahovanej u ľudí po podaní 55 mikrogramov umeklidínia, na základe AUC).

Vilanterol nebol teratogénny u potkanov. V štúdiách s inhalačným podávaním králikom spôsobil vilanterol účinky podobné tým, ktoré sú pozorované pri podávaní iných agonistov beta$_2$-adrenergických receptorov (rázštep podnebia, predčasné otvorenie očných viečok, zrastenie hrudnej kosti a ohnutie/malrotácia končatín) pri 6-násobku klinickej expozície dosahovanej u ľudí, na základe AUC. Pri subkutánnom podávaní sa nezistili žiadne účinky pri 36-násobku klinickej expozície dosahovanej u ľudí po podaní 22 mikrogramov vilanterolu, na základe AUC.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Čas použiteľnosti po otvorení vaničky: 6 týždňov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 30°C. Ak sa inhalátor uchováva v chladničke, treba ho z nej vybrať aspoň hodinu pred použitím, aby dosiahol izbovú teplotu.

Inhalátor uchovávajte vo vnútri uzatvorenej vaničky na ochranu pred vlhkosťou a vyberte ho z nej až tesne pred prvým použitím.

Napíšte dátum, kedy sa má inhalátor zlikvidovať, na vyhradené miesto na štítku inhalátora. Tento dátum treba doplniť hneď, ako sa inhalátor vyberie z vaničky.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Inhalátor ELLIPTA pozostáva zo svetlošedého korpusu, červeného krytu náustka a počítadla dávok a je zabalený vo vaničke z laminátovej fólie obsahujúcej vrecko so silikagélovým vysúšadlom. Vanička je uzatvorená odnímateľnou fóliou.

Inhalátor je viaczložková pomôcka zložená z polypropylénu, polyetylénu s vysokou hustotou, polyoxymetylénu, polybutyléntereftalátu, akrylonitrilbutadiénstyrénu, polykarbonátu a nehrdzavejúcej ocele.

Inhalátor obsahuje dva blistre z laminátovej hliníkovej fólie so 7 alebo 30 dávkami.

Veľkosti balenia obsahujú 1 inhalátor so 7 alebo 30 dávkami. Multibalenia obsahujú 90 (3 inhalátory po 30) dávok.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĺŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 08. mája 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. januára 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná toto opatrenie:

Popis	**Termín vykonania**
Predloženie záverečnej správy z klinickej štúdie, ktorou bude observačná kohortová štúdia bezpečnosti po registrácii lieku (PAS) zameraná na kvantifikáciu výskytu a komparatívnu bezpečnosť vybraných kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych nežiaducich udalostí u pacientov s CHOCHP pri použití inhalačnej kombinácie UMEC/VI alebo inhalačného UMEC verzus tiotrópium (Štúdia 201038), podľa protokolu schváleného výborom PRAC.	Do 3Q 2024

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA (BALENIA S JEDNÝM INHALÁTOROM)

1. NÁZOV LIEKU

ANORO ELLIPTA 55 mikrogramov/22 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok
umeklidínium/vilanterol

2. LIEČIVO

Každá inhalovaná dávka obsahuje 55 mikrogramov umeklidínia (čo je ekvivalentné 65 mikrogramom umeklidínium-bromidu) a 22 mikrogramov vilanterolu (vo forme trifenatátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a stearát horečnatý.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Dávkovaný inhalačný prášok.
1 inhalátor so 7 dávkami
1 inhalátor s 30 dávkami

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Jedenkrát denne
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Inhalačné použitie
Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo neprehĺtajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Čas použiteľnosti po otvorení vaničky: 6 týždňov.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/898/001 1 inhalátor so 7 dávkami
EU/1/14/898/002 1 inhalátor s 30 dávkami

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

anoro ellipta

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

ANORO ELLIPTA 55 mikrogramov/22 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok
umeklidínium/vilanterol

2. LIEČIVO

Každá inhalovaná dávka obsahuje 55 mikrogramov umeklidínia (čo je ekvivalentné 65 mikrogramom umeklidínium-bromidu) a 22 mikrogramov vilanterolu (vo forme trifenatátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a stearát horečnatý.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Dávkovaný inhalačný prášok.
Multibalenie: 90 (3 inhalátory po 30) dávok

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Jedenkrát denne
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Inhalačné použitie
Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo neprehĺtajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Čas použiteľnosti po otvorení vaničky: 6 týždňov.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/898/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

anoro ellipta

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PROSTREDNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

ANORO ELLIPTA 55 mikrogramov/22 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok
umeklidínium/vilanterol

2. LIEČIVO

Každá inhalovaná dávka obsahuje 55 mikrogramov umeklidínia (čo je ekvivalentné 65 mikrogramom umeklidínium-bromidu) a 22 mikrogramov vilanterolu (vo forme trifenatátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a stearát horečnatý.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Dávkovaný inhalačný prášok
1 inhalátor s 30 dávkami
Súčasť multibalenia, nesmie sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Jedenkrát denne
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Inhalačné použitie
Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo neprehĺtajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Čas použiteľnosti po otvorení vaničky: 6 týždňov.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/898/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

anoro ellipta

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

VIEČKO VANIČKY Z LAMINÁTOVEJ FÓLIE

1. NÁZOV LIEKU

ANORO ELLIPTA 55/22 µg inhalačný prášok
umeklidínium/vilanterol

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Logo GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Neotvárajte, pokým nebudete pripravený liek inhalovať.
Čas použiteľnosti po otvorení vaničky: 6 týždňov.
7 dávok
30 dávok

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE INHALÁTORA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

ANORO ELLIPTA 55/22 µg inhalačný prášok
umeklidínium/vilanterol
Inhalačné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Čas použiteľnosti po otvorení vaničky: 6 týždňov.
Zlikvidujte do:

3. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

4. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

7 dávok
30 dávok

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

ANORO ELLIPTA 55 mikrogramov/22 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok

umeklidínium/vilanterol

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je ANORO ELLIPTA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete ANORO ELLIPTA
3. Ako používať ANORO ELLIPTA
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ANORO ELLIPTA
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
   Podrobné pokyny na použitie

1. Čo je ANORO ELLIPTA a na čo sa používa

Čo je ANORO ELLIPTA

ANORO ELLIPTA obsahuje dve liečivá umeklidínium-bromid a vilanterol. Patria do skupiny liekov nazývaných bronchodilatanciá.

Na čo sa ANORO ELLIPTA používa

ANORO ELLIPTA sa používa na liečbu chronickej obštrukčnej choroby pľúc (**CHOCHP**) u dospelých. CHOCHP je dlhotrvajúce ochorenie charakterizované dýchacími ťažkosťami, ktoré sa pomaly zhoršujú.

Pri CHOCHP dochádza k stiahnutiu svalov obklopujúcich dýchacie cesty. Tento liek bráni stiahnutiu týchto svalov v pľúcach, a tým uľahčuje prúdenie vzduchu do pľúc a z pľúc. Keď budete tento liek používať pravidelne, môže vám pomôcť udržiavať vaše dýchacie ťažkosti pod kontrolou a zmenšiť vplyv CHOCHP na váš každodenný život.

ANORO ELLIPTA sa nemá používať na zmiernenie náhleho záchvatu dýchavice alebo piskotov (pískavého dýchania).
Ak dostanete tento druh záchvatu, musíte použiť inhalátor s rýchlo pôsobiacim záchranným liekom (napríklad so salbutamolom). Ak nemáte inhalátor s rýchlo pôsobiacim záchranným liekom, kontaktujte svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete ANORO ELLIPTA

Nepoužívajte ANORO ELLIPTA:
- ak ste **alergický** na umeklidínium, vilanterol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si myslíte, že sa vás to týka, **nepoužívajte** tento liek, pokým sa neporadíte so svojím lekárom.

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete používať tento liek, obráťte sa na svojho lekára:
- ak máte **astmu** (Nepoužívajte ANORO ELLIPTA na liečbu astmy)
- ak máte **problémy so srdcom** alebo **vysoký krvný tlak**
- ak máte ochorenie očí nazývané **glaukóm s úzkym uhlom**
- ak máte **zväčšenú prostatu**, **ťažkosti s močením** alebo **prekážku v odtoku moču z močového mechúra**
- ak trpíte **epilepsiou**
- ak máte **problémy so štítnou žľazou**
- ak máte **nízku hladinu draslíka** v krvi
- ak máte **cukrovku**
- ak máte **závažné problémy s pečeňou**

Ak si myslíte, že sa vás niečo z uvedeného môže týkať, **poraďte sa so svojím lekárom**.

Náhle dýchacie ťažkosti
Ak sa u vás objaví pocit zovretia hrudníka, kašeľ, piskoty alebo dýchavica bezprostredne po použití vášho inhalátora s ANOROM ELLIPTA:

prestaňte tento liek používať a ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, pretože môžete mať závažný stav nazývaný paradoxný bronchospazmus.

Problémy s očami počas liečby ANOROM ELLIPTA
Ak sa u vás počas liečby ANOROM ELLIPTA vyskytne bolesť oka alebo nepríjemný pocit v oku, prechodné rozmazané videnie, videnie svetelných kruhov okolo zdrojov svetla alebo farebných obrazcov spolu so začervenanými očami:

prestaňte tento liek používať a ihneď vyhľadajte lekársku pomoc. Môžu to byť prejavy akútneho (náhleho) záchvatu glaukómu s úzkym uhlom.

Deti a dospievajúci
Nepodávajte tento liek **deťom alebo dospievajúcim mladším ako 18 rokov**.

Iné lieky a ANORO ELLIPTA
Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Ak si nie ste istý, čo váš liek obsahuje, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Niektoré lieky môžu ovplyvňovať účinok tohto lieku, alebo môžu zvýšiť pravdepodobnosť vzniku vedľajších účinkov. Medzi takéto lieky patria:
- lieky nazývané betablokátory (napríklad propranolol), ktoré sa používajú na liečbu **vysokého krvného tlaku** alebo iných **problémov so srdcom**
- ketokonazol alebo itrakonazol, ktoré sa používajú na liečbu **plesňových infekcií**
- klaritromycín alebo telitromycín, ktoré sa používajú na liečbu **bakteriálnych infekcií**
- ritonavir, ktorý sa používa na liečbu **infekcie spôsobenej vírusom HIV**
- lieky, ktoré znižujú množstvo draslíka v krvi, napríklad niektoré diuretiká (odvodňovacie tablety) alebo niektoré lieky používané na liečbu astmy (napríklad metylxantín alebo kortikosteroidy)

- iné dlhodobo pôsobiace lieky podobné tomuto lieku, ktoré sa používajú na liečbu dýchacích ťažkostí, napr. tiotropium, indakaterol. Ak už používate tieto lieky, nepoužívajte ANORO ELLIPTA.

Ak užívate ktorýkoľvek z uvedených liekov, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**. Váš lekár vás možno bude chcieť pozorne sledovať, ak užívate ktorýkoľvek z uvedených liekov, pretože môžu zvýšiť vedľajšie účinky ANORA ELLIPTA.

Tehotenstvo a dojčenie
Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť**, poraďte sa so svojím lekárom** predtým, ako začnete používať tento liek. Nepoužívajte tento liek, ak ste tehotná, pokým vám váš lekár nepovie, že ho môžete používať.

Nie je známe, či zložky ANORA ELLIPTA môžu prejsť do materského mlieka. **Ak dojčíte, musíte sa so svojím lekárom poradiť** predtým, ako začnete používať ANORO ELLIPTA. Nepoužívajte tento liek, ak dojčíte, pokým vám váš lekár nepovie, že ho môžete používať.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Nie je pravdepodobné, že by ANORO ELLIPTA ovplyvnil vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

ANORO ELLIPTA obsahuje laktózu
Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred použitím tohto lieku.

3. Ako používať ANORO ELLIPTA

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna inhalácia každý deň v rovnakom dennom čase. Tento liek potrebujete inhalovať iba jedenkrát denne, pretože jeho účinok trvá 24 hodín.
Neužívajte väčšiu dávku, ako vám povedal váš lekár.

ANORO ELLIPTA používajte pravidelne
Je veľmi dôležité, aby ste ANORO ELLIPTA používali každý deň podľa pokynov vášho lekára. Pomôže vám to zostať bez príznakov počas celého dňa a noci.

ANORO ELLIPTA sa **nemá** používať na zmiernenie **náhleho záchvatu dýchavice alebo piskotov**. Ak dostanete tento druh záchvatu, musíte použiť inhalátor s rýchlo pôsobiacim záchranným liekom (napríklad so salbutamolom).

Ako používať inhalátor
Úplné informácie si pozrite v „Podrobných pokynoch na použitie“ uvedených na konci tejto písomnej informácie.

ANORO ELLIPTA je určený na inhalačné použitie. ANORO ELLIPTA sa používa tak, že sa liek vdychuje ústami do pľúc pomocou inhalátora ELLIPTA.

Ak sa vaše príznaky nezlepšia
Ak sa vaše príznaky CHOCHP (dýchavičnosť, piskoty, kašeľ) nezlepšia, alebo ak sa zhoršia, alebo ak budete váš inhalátor s rýchlo pôsobiacim liekom používať častejšie:

čo najskôr kontaktujte svojho lekára.

Ak použijete viac ANORA ELLIPTA, ako máte
Ak náhodne použijete priveľké množstvo tohto lieku, **bezodkladne požiadajte o radu svojho lekára alebo lekárnika**, pretože môžete potrebovať lekárske ošetrenie. Ak je to možné, ukážte mu inhalátor, balenie lieku alebo túto písomnú informáciu. Môžete spozorovať, že vám srdce bije rýchlejšie ako zvyčajne, že sa chvejete, že máte poruchy videnia, suchosť v ústach alebo že máte bolesť hlavy.

Ak zabudnete použiť ANORO ELLIPTA
Neinhalujte dávku navyše, aby ste nahradili vynechanú dávku. Stačí, ak vašu ďalšiu dávku inhalujete vo zvyčajnom čase.
Ak sa u vás objavia piskoty alebo dýchavica, použite váš inhalátor s rýchlo pôsobiacim záchranným liekom (napr. so salbutamolom) a potom vyhľadajte lekársku pomoc.

Ak prestanete používať ANORO ELLIPTA
Tento liek používajte tak dlho, ako vám odporučil váš lekár. Bude účinkovať len dovtedy, dokedy ho budete používať. Neprestaňte ho používať, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár, dokonca ani vtedy, keď sa budete cítiť lepšie, pretože vaše príznaky sa môžu zhoršiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Alergické reakcie
Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov po použití ANORA ELLIPTA, **prestaňte tento liek používať a ihneď to povedzte svojmu lekárovi**.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):
- kožná vyrážka (žihľavka) alebo začervenanie kože

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):
- opuch, ktorý niekedy postihuje tvár alebo ústa (angioedém)
- objavenie sa silných piskotov, kašľa alebo ťažkostí s dýchaním
- náhly pocit slabosti alebo točenia hlavy (čo môže viesť ku kolapsu alebo k strate vedomia)

Náhle dýchacie ťažkosti
Náhle dýchacie ťažkosti po použití ANORA ELLIPTA sú zriedkavé. Ak sa u vás objaví pocit zovretia hrudníka, kašeľ, piskoty alebo dýchavica bezprostredne po použití tohto lieku:

> **prestaňte tento liek používať a ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, pretože môžete mať závažný stav nazývaný paradoxný bronchospazmus**.

<u>Ďalšie vedľajšie účinky</u>

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
- bolestivé a časté močenie (môže to byť prejav infekcie močových ciest)
- kombinácia bolesti hrdla a nádchy
- bolesť hrdla
- pocit tlaku alebo bolesti v lícach a v čele (môžu to byť prejavy zápalu prinosových dutín nazývaného sinusitída)
- bolesť hlavy
- kašeľ
- bolesť a podráždenie zadnej časti ústnej dutiny a hrdla
- zápcha
- suchosť v ústach

- infekcia horných dýchacích ciest.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)
- nepravidelný tlkot srdca
- zrýchlený tlkot srdca
- búšenie srdca *(palpitácie)*
- svalové kŕče
- chvenie rúk
- porucha vnímania chuti
- zachrípnutie.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)
- rozmazané videnie
- zvýšené hodnoty vnútroočného tlaku
- zhoršené videnie alebo bolesť očí a ich okolia (možné prejavy glaukómu)
- ťažkosti a bolesť pri močení - môžu to byť prejavy výtokovej obštrukcie (upchatia) močového mechúra alebo zadržiavania moču.

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
- závrat.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ANORO ELLIPTA

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke, vaničke a inhalátore po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Inhalátor uchovávajte vo vnútri uzatvorenej vaničky na ochranu pred vlhkosťou a vyberte ho z nej až tesne pred prvým použitím. Po otvorení vaničky sa inhalátor môže používať najviac 6 týždňov, počínajúc od dátumu otvorenia vaničky. Napíšte dátum, kedy sa má inhalátor zlikvidovať, na vyhradené miesto na štítku inhalátora. Tento dátum treba doplniť hneď, ako sa inhalátor vyberie z vaničky.

Uchovávajte pri teplote do 30°C.

Ak sa inhalátor uchováva v chladničke, treba ho z nej vybrať aspoň hodinu pred použitím, aby dosiahol izbovú teplotu.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ANORO ELLIPTA obsahuje
Liečivá sú umeklidínium-bromid a vilanterol.

Každá jednotlivá inhalácia poskytuje inhalovanú dávku (dávku, ktorá vyjde z náustka) 55 mikrogramov umeklidínia (čo je ekvivalentné 65 mikrogramom umeklidínium-bromidu) a 22 mikrogramov vilanterolu (vo forme trifenatátu).

Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy (pozri časť 2 pod „ANORO ELLIPTA obsahuje laktózu“) a stearan horečnatý.

Ako vyzerá ANORO ELLIPTA a obsah balenia
ANORO ELLIPTA je dávkovaný inhalačný prášok.
Inhalátor Ellipta pozostáva zo svetlošedého umelohmotného tela, červeného krytu náustka a počítadla dávok. Je zabalený vo vaničke z laminátovej fólie s odnímateľným fóliovým viečkom. Vanička obsahuje vrecko s vysúšadlom na zníženie vlhkosti v balení.

Liečivá sú prítomné vo forme bieleho prášku v samostatných blistroch vo vnútri inhalátora.
ANORO ELLIPTA je dostupný v baleniach po 1 inhalátore so 7 alebo 30 dávkami a v multibaleniach obsahujúcich 90 (3 inhalátory po 30) dávok. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

România
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +40 800672524

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

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

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: +357 80070017

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

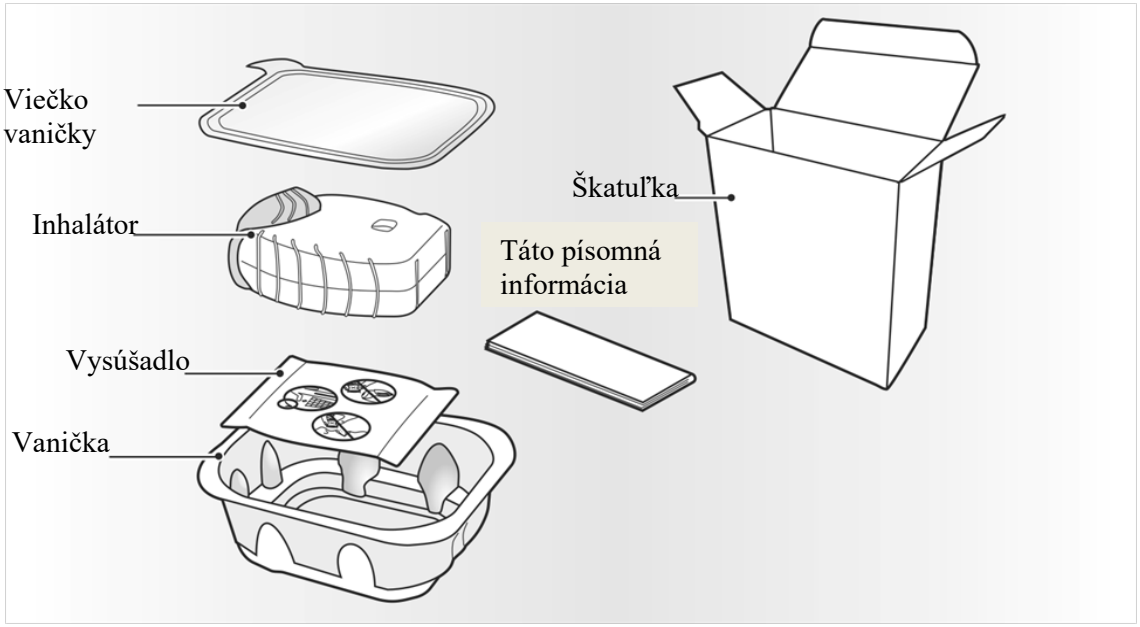
Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: http://www.ema.europa.eu.

Podrobné pokyny na použitie

Čo je ELLIPTA inhalátor?
Pri prvom použití ANORA ELLIPTA nie je potrebné, aby ste skontrolovali, či inhalátor správne funguje; obsahuje vopred odmerané dávky a je pripravený na okamžité použitie.

Škatuľka s vaším inhalátorom ANORO ELLIPTA obsahuje



Inhalátor je zabalený vo vaničke. **Neotvárajte vaničku, pokým nebudete pripravený začať používať váš nový inhalátor**. Keď budete pripravený použiť váš inhalátor, odlúpnite viečko, aby ste otvorili vaničku. Vanička obsahuje vrecko s **vysúšadlom** na zníženie vlhkosti. Toto vrecko s vysúšadlom zlikvidujte - **neotvárajte** ho, jeho obsah **nejedzte** ani **neinhalujte**.

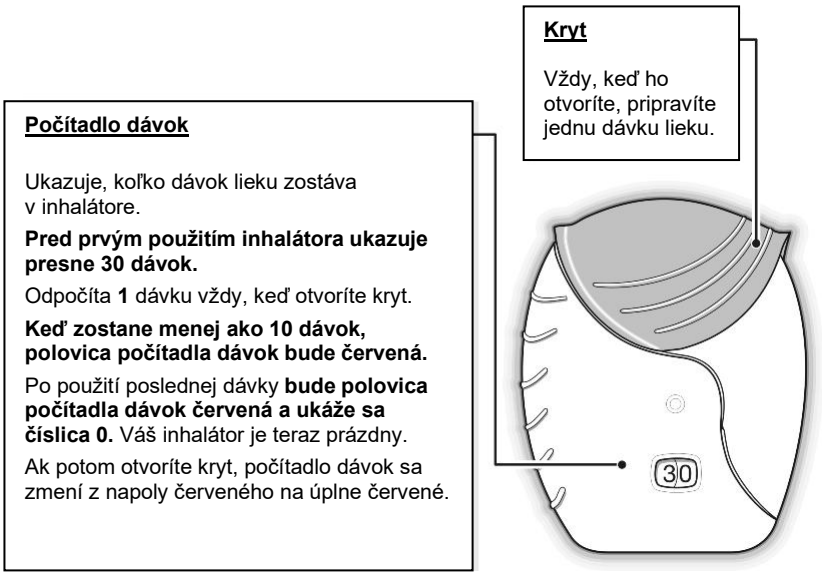
Keď inhalátor vyberiete z vaničky, bude v polohe „zatvorený“. **Neotvárajte inhalátor, pokým nebudete pripravený inhalovať dávku lieku**. Po otvorení vaničky dopíšte dátum na vyhradené miesto na štítku inhalátora vedľa označenia „Zlikvidujte do“. Dátum „Zlikvidujte do“ je 6 týždňov od dátumu, keď ste otvorili vaničku. Po tomto dátume sa inhalátor už viac nemá používať. Vanička sa po prvom otvorení môže zlikvidovať.

Ak sa inhalátor uchováva v chladničke, treba ho z nej vybrať aspoň hodinu pred použitím, aby dosiahol izbovú teplotu.

Nižšie uvedené podrobné pokyny na použitie inhalátora sa môžu použiť buď pre 30-dávkový inhalátor (zásoba na 30 dní), alebo 7-dávkový inhalátor (zásoba na 7 dní).

1) Prečítajte si nasledujúce informácie predtým, ako inhalátor začnete používať

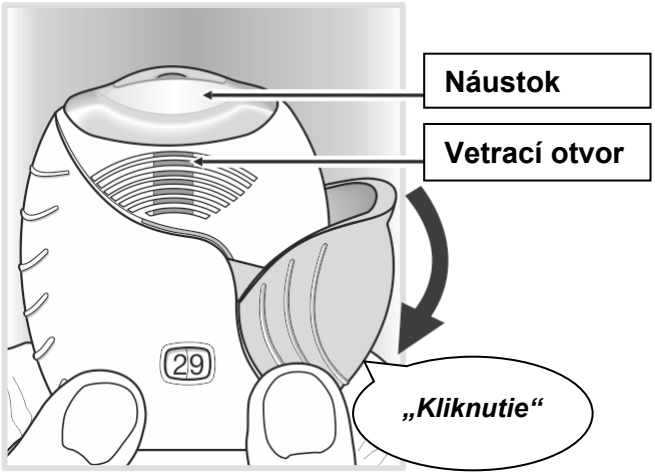
Ak kryt otvoríte a zatvoríte bez inhalovania lieku, dávku vyplytváte.
Vyplytvaná dávka sa bezpečne zadrží vo vnútri inhalátora a viac ju už nebude možné inhalovať.
V jednej inhalácii nie je možné náhodne užiť vyššiu alebo dvojnásobnú dávku lieku.



2) Pripravte dávku

Počkajte s otvorením krytu, kým nebudete pripravený inhalovať vašu dávku.
Inhalátorom netraste.

- **Posúvajte kryt smerom nadol, až kým nezačujete „kliknutie“.**



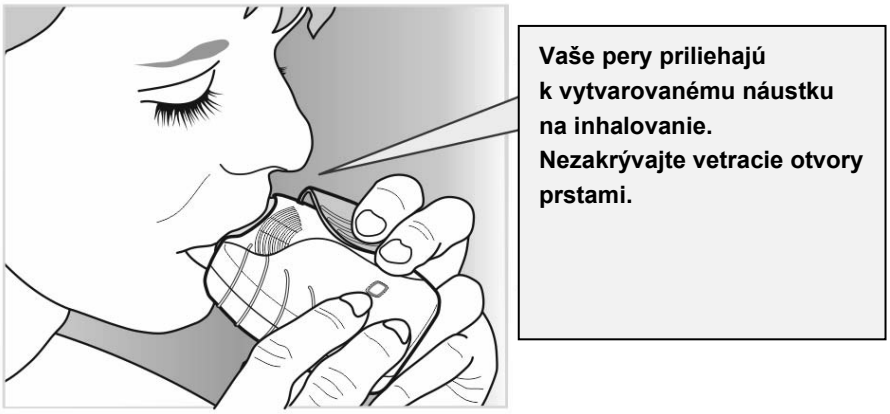
Teraz je váš liek pripravený na inhaláciu.

Počítadlo dávok to potvrdí odpočítaním **1** dávky.

- **Ak počítadlo dávok neodpočíta dávku, keď začujete „kliknutie“, inhalátor neuvoľní dávku**.
  Vezmite ho späť k lekárnikovi a poraďte sa s ním.

3) Inhalujte váš liek

- Držte inhalátor mimo úst a zároveň vydýchnite čo najviac, ako je to možné bez námahy. **Nevydychujte** do inhalátora.
- Vložte si náustok medzi pery a pevne ho obomknite perami. **Nezakrývajte** vetracie otvory prstami.

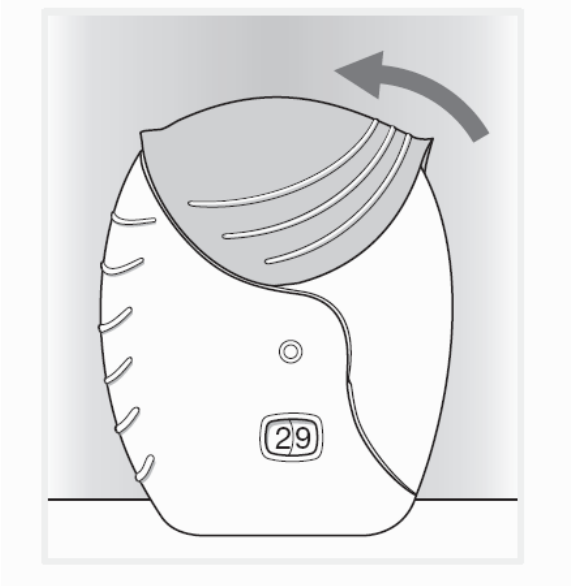


- Jedenkrát dlho, plynule a hlboko vdýchnite. Zadržte dych tak dlho, ako je to možné (aspoň 3 - 4 sekundy).
- Vyberte si inhalátor z úst.
- Pomaly a jemne vydýchnite.

Ani vtedy, keď inhalátor použijete správne, nemusíte pocítiť chuť či prítomnosť lieku.

Ak chcete očistiť náustok, použite **suchú papierovú vreckovku predtým**, ako kryt zatvoríte.

4) Zatvorte inhalátor



Posuňte kryt smerom nahor až na doraz, aby ste zakryli náustok.