

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

ANORO ELLIPTA 55 mikrogramov/22 mikrogramov prašek za inhaliranje, odmerjeni

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena inhalacija zagotavlja oddani odmerek (odmerek, ki pride iz ustnika inhalatorja) 65 mikrogramov umeklidinijevega bromida, kar ustreza 55 mikrogramom umeklidinija, in 22 mikrogramov vilanterola (v obliki trifenatata). To ustreza odmerjenemu odmerku 74,2 mikrogramov umeklidinijevega bromida, kar ustreza 62,5 mikrogramom umeklidinija in 25 mikrogramov vilanterola (v obliki trifenatata).

### Pomožna snov z znanim učinkom

En oddani odmerek vsebuje približno 24 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje, odmerjeni (prašek za inhaliranje)

Bel prašek v svetlo sivem inhalatorju (ELLIPTA) z rdečim pokrovčkom ustnika in števcem odmerkov.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ANORO ELLIPTA je indicirano za vzdrževalno bronhodilatacijsko zdravljenje za olajšanje simptomov pri odraslih bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočeni in največji odmerek je ena inhalacija enkrat na dan.

Zdravilo ANORO ELLIPTA je treba uporabljati vsak dan ob istem času, za ohranjanje bronhodilatacije. Če je bolnik pozabil vzeti odmerek, mora naslednji odmerek inhalirati naslednji dan ob običajnem času.

#### *Posebne skupine bolnikov*

##### Starejši

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

##### Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

## Okvara jeter

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Uporaba zdravila ANORO ELLIPTA ni raziskana pri bolnikih s hudo okvaro jeter, zato ga je pri takšnih bolnikih treba uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

## Pediatrična populacija

Zdravilo ANORO ELLIPTA za indikacijo KOPB v pediatrični populaciji (mlajši od 18 let) nima relevantne uporabe.

## Način uporabe

Samo za inhalacijsko uporabo.

Naslednja navodila za uporabo inhalatorja s 30 odmerki (30-dnevna zaloga) veljajo tudi za inhalator s 7 odmerki (7-dnevna zaloga).

Inhalator Ellipta vsebuje odmerjene odmerke in je pripravljen za uporabo.

Inhalator je pakiran v embalaži, ki vsebuje vrečko s sušilom za zmanjšanje vlažnosti. Vrečko s sušilom je treba zavreči in se je ne sme odpreti, zaužiti ali vdihniti. Bolniku je treba naročiti, naj ne odpira embalaže, dokler ni pripravljen na inhalacijo odmerka.

Ko se inhalator prvič vzame iz embalaže, je v položaju "zaprto". V predvideni prostor na nalepki inhalatorja je potrebno vpisati datum "Zavržite do". Datum "Zavržite do" je 6 tednov od datuma odprtja embalaže. Po tem datumu se inhalatorja ne sme več uporabljati. Embalažo se lahko po prvem odprtju zavrže.

Če pokrovček inhalatorja odprete in zaprete, ne da bi vdihnili zdravilo, bo odmerek izgubljen. Izgubljeni odmerek bo varno shranjen v inhalatorju, vendar vam ne bo več na voljo za vdihanje.

Ne more se zgoditi, da bi pri eni inhalaciji pomotoma vzeli dodatno količino zdravila ali dvojen odmerek.

## *Navodila za uporabo:*

### *a) Pripravite odmerek*

Odprite pokrovček, ko ste pripravljeni, da vdihnete odmerek. Inhalatorja ne smete stresati.

Potisnite pokrovček dol, dokler se ne zasliši "klik". Zdravilo je zdaj pripravljeno za inhaliranje.

Števec odmerkov za potrditev odšteva navzdol po 1. Če se število na števcu odmerkov ne zmanjša, ko se zasliši "klik", inhalator ne bo oddal odmerka; vrnite ga farmacevtu in se z njim posvetujte.

### *b) Kako inhalirati zdravilo*

Inhalator držite odmaknjen od ust in izdihnite, kolikor je mogoče, ne da bi bilo neprijetno. Ne izdihavajte v inhalator.

Ustnik namestite med ustnici in ju nato trdno stisnite okrog njega. Med uporabo ne smete s prsti prekriati rež za zrak.

- Vdihnite z enim dolgim, enakomernim, globokim vdihom. Zadržite ta dih, kolikor je mogoče dolgo (vsaj 3 do 4 sekunde).
- Vzemite inhalator iz ust.
- Počasi in previdno izdihnite.

Zdravila morda ne boste ne okusili ne občutili, tudi če inhalator uporabljate pravilno.

Ustnik inhalatorja lahko očistite s suho krpico, preden zaprete pokrovček.

#### c) Zaprite inhalator

Potisnite pokrovček navzgor, kolikor daleč gre, da boste pokrili ustnik.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Astma

To zdravilo se ne sme uporabljati pri bolnikih z astmo, ker ta kombinacija pri tej populaciji bolnikov ni raziskana.

#### Paradoksni bronhospazem

Uporaba kombinacije umeklidinij/vilanterol lahko povzroči paradoksni bronhospazem, ki je lahko smrtno nevaren. Če se pojavi paradoksni bronhospazem, je treba zdravljenje takoj prekiniti in po potrebi uvesti drugo zdravljenje.

#### Ni za akutno uporabo

Kombinacija umeklidinij/vilanterol ni indicirana za zdravljenje akutnih epizod bronhospazma.

#### Poslabšanje bolezni

Povečevanje uporabe kratkodelujočih bronhodilatatorjev za olajšanje simptomov kaže na slabšanje urejenosti bolezni. Če se stanje KOPB med zdravljenjem s kombinacijo umeklidinij/vilanterol poslabša, je treba znova oceniti tako bolnika kot shemo zdravljenja KOPB.

#### Učinki na srce in ožilje

Po uporabi antagonistov muskarinskih receptorjev in simpatikomimetikov, vključno s kombinacijo umeklidinij/vilanterol, se lahko pojavijo učinki na srce in ožilje, npr. motnje srčnega ritma, kakršni sta atrijska fibrilacija in tahikardija (glejte poglavje 4.8). Bolniki s klinično pomembnimi neurejenimi kardiovaskularnimi boleznimi niso bili vključeni v klinične študije. Zato je treba kombinacijo umeklidinij/vilanterol pri bolnikih s hudo kardiovaskularno boleznijo uporabljati previdno.

#### Antimuskarinsko delovanje

Zaradi antimuskarinskega delovanja je treba kombinacijo umeklidinij/vilanterol pri bolnikih z retenco urina ali glavkomom z ozkim zakotjem uporabljati previdno.

#### Hipokaliemija

Agonisti adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub> lahko nekaterim bolnikom povzročijo precejšnjo hipokaliemijo, ki lahko izzove neželene kardiovaskularne učinke. Znižanje kalija v serumu je po navadi prehodno in ne zahteva dodajanja.

V kliničnih študijah kombinacije umeklidinij/vilanterol v priporočenih terapevtskih odmerkih niso opazili klinično pomembnih učinkov hipokaliemije. Previdnost je potrebna, če je kombinacija umeklidinij/vilanterol uporabljena z drugimi zdravili, ki tudi lahko povzročijo hipokaliemijo (glejte poglavje 4.5).

## Hiperglikemija

Agonisti adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub> lahko pri nekaterih bolnikih povzročijo prehodno hiperglikemijo.

V kliničnih študijah kombinacije umeklidinij/vilanterol v priporočenih terapevtskih odmerkih niso opazili klinično pomembnih učinkov na koncentracijo glukoze v plazmi. Po uvedbi zdravljenja s kombinacijo umeklidinij/vilanterol je treba sladkornim bolnikom natančneje kontrolirati glukozo v plazmi.

## Sočasne bolezni

Kombinacijo umeklidinij/vilanterol je potrebno previdno uporabljati pri bolnikih s konvulzivnimi motnjami ali tirotoksikozo ter pri bolnikih, ki so neobičajno odzivni na agoniste adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub>.

## Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo uporabljati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Klinično pomembne interakcije, ki jih posreduje umeklidinij/vilanterol v kliničnih odmerkih, se štejejo za malo verjetne zaradi nizkih koncentracij v plazmi, doseženih po inhalacijskem odmerjanju.

### Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub> lahko oslabijo ali antagonizirajo učinek agonistov adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub>, kakršen je vilanterol. Sočasni uporabi z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (tako neselektivnih kot selektivnih) se je treba izogibati, razen če obstajajo nujni razlogi za njihovo uporabo.

### Presnovne interakcije in interakcije na podlagi transporterjev

Vilanterol je substrat citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, klaritromicina, itrakonazola, ritonavirja, telitromicina) lahko zavre presnovo vilanterola in poveča sistemsko izpostavljenost temu zdravilu. Sočasna uporaba s 400 mg ketokonazola je pri zdravih prostovoljcih povečala povprečno AUC<sub>(0-t)</sub> vilanterola za 65 % in njegovo C<sub>max</sub> za 22 %. Večje izpostavljenosti vilanterolu ni spremljalo povečanje z agonistom adrenergičnih receptorjev beta povezanih sistemskih učinkov na srčno frekvenco, raven kalija v krvi ali interval QT (korigiran po Fridericijevi metodi). V primeru sočasne uporabe kombinacije umeklidinij/vilanterol in ketokonazola ali drugih znanih močnih zaviralcev CYP3A4 je priporočljiva previdnost. Obstaja namreč možnost za večjo sistemsko izpostavljenost vilanterolu, to pa lahko poveča možnost neželenih učinkov. Verapamil, zmerni zaviralec CYP3A4, ni pomembno vplival na farmakokinetiko vilanterola.

Umeklidinij je substrat citokroma P450 2D6 (CYP2D6). Farmakokinetiko umeklidinija v stanju dinamičnega ravnovesja so ocenili pri zdravih prostovoljcih s pomanjkanjem CYP2D6 (slabi metabolizatorji). Pri 8-krat večjem odmerku niso opazili vpliva na AUC ali C<sub>max</sub> umeklidinija. Pri 16-krat večjem odmerku se je AUC umeklidinija povečala za približno 1,3-krat, vpliva na C<sub>max</sub> pa ni bilo. Glede na velikost teh sprememb ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj, če je kombinacija umeklidinij/vilanterol uporabljena sočasno z zaviralci CYP2D6 ali pri bolnikih z genetskim pomanjkanjem aktivnosti CYP2D6 (slabi metabolizatorji).

Umeklidinij in vilanterol sta substrata P-glikoproteinskega transporterja (P-gp). Vpliv verapamila, zmernega zaviralca P-gp, v odmerku 240 mg enkrat na dan, na farmakokinetiko umeklidinija in vilanterola v stanju dinamičnega ravnovesja so ocenili pri zdravih prostovoljcih. Verapamil ni vplival na C<sub>max</sub> umeklidinija ali vilanterola. Opazili so približno 1,4-kratno povečanje AUC umeklidinija in nobenega vpliva na AUC vilanterola. Glede na velikost teh sprememb ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj zdravil, če je kombinacija umeklidinij/vilanterol uporabljena sočasno z zaviralci P-gp.

#### Druga antimuskarinska zdravila in simpatikomimetiki

Sočasne uporabe kombinacije umeklidinij/vilanterol in drugih dolgodelujočih muskarinskih antagonistov, dolgodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub> ali zdravil, ki vsebujejo katero od teh učinkovin, niso preučevali in zato te uporabe ne priporočajo, ker lahko poveča znane neželene učinke inhalacijskih muskarinskih antagonistov ali agonistov adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub> (glejte poglavji 4.4 in 4.9).

#### Hipokaliemija

Sočasno hipokaliemično zdravljenje z metilksantinskimi derivati, steroidi ali diuretiki, ki ne ohranjajo kalija, lahko stopnjuje možni hipokaliemični učinek agonistov adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub>, zato je pri uporabi potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

#### Druga zdravila za KOPB

Čeprav še ni bilo uradnih študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili *in vivo*, so kombinacijo umeklidinij/vilanterol za inhaliranje že uporabljali sočasno z drugimi zdravili za KOPB, vključno s kratkoddelujoči simpatomimetični bronhodilatatorji in inhalacijski kortikosteroidi, vendar kliničnih dokazov za medsebojno delovanje z drugimi zdravili ni.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

O uporabi kombinacije umeklidinij/vilanterol pri nosečnicah ni podatkov. Študije na živalih so po uporabi vilanterola pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja pri izpostavljenostih, ki niso klinično pomembne (glejte poglavje 5.3).

Kombinacijo umeklidinij /vilanterol se sme med nosečnostjo uporabljati le, če je pričakovana korist za mater večja od možnega tveganja za plod.

#### Dojenje

Ni znano, ali se umeklidinij ali vilanterol pri človeku izloča v materino mleko. Vendar pa se pri človeku v materinem mleku pojavijo drugi agonisti adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub>. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja s kombinacijo umeklidinij/vilanterol, upoštevajoč koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

#### Plodnost

Podatkov o vplivu kombinacije umeklidinij/vilanterol na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih ne kažejo, da bi umeklidinij ali vilanterol vplivala na plodnost.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Kombinacija umeklidinij/vilanterol nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnih značilnosti

Najpogosteje poročan neželeni učinek je nazofaringitis (9 %).

#### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Varnostne značilnosti zdravila ANORO ELLIPTA temeljijo na izkušnjah z varnostjo kombinacije umeklidinij/vilanterol in s posameznima sestavinama iz programa kliničnega razvoja, ki je zajel 6 855 bolnikov s KOPB, in iz spontanega poročanja. Program kliničnega razvoja je vključeval 2 354 bolnikov, ki so dobivali kombinacijo umeklidinij/vilanterol enkrat dnevno v kliničnih študijah III. faze, ki so trajale 24 tednov ali več; od teh je 1 296 bolnikov dobivalo priporočeni odmerek 55/22 mikrogramov v 24-tedenskih študijah, 832 bolnikov je dobivalo višji odmerek 113/22 mikrogramov v 24-tedenskih študijah, 226 bolnikov pa je dobivalo 113/22 mikrogramov v eni 12-mesečni študiji.

Pogostnosti, pripisane neželenim učinkom, navedenim v spodnji preglednici, vključujejo grobe incidenčne stopnje, ugotovljene z združitvijo podatkov petih 24-tedenskih študij in 12-mesečne študije varnosti.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba sečil sinuzitis nazofaringitis vnetje žrela (faringitis) okužba zgornjih dihal	pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije, ki vključujejo: izpuščaj anafilaksa, angioedem in urtikarija	občasni redki
Bolezni živčevja	glavobol tremor disgevizija omotica	pogosti občasni občasni neznana pogostnost
Očesne bolezni	zamegljen vid glavkom povišan intraokularni tlak bolečina v očeh	redki redki redki redki
Srčne bolezni	atrijska fibrilacija supraventrikularna tahikardija idioventrikularni ritem tahikardija supraventrikularne ekstrasistole palpitacije	občasni občasni občasni občasni občasni občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj orofaringealna bolečina disfonija paradoksní bronhospazem	pogosti pogosti občasni redki
Bolezni prebavil	zaprtoost suhost ust	pogosti pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči	občasni
Bolezni sečil	zastoj urina dizurija obstrukcija iztočnega dela sečnega mehurja	redki redki redki

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V\*.

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Preveliko odmerjanje kombinacije umeklidinij/vilanterol bo verjetno povzročilo znake in simptome, ki so posledica delovanja vsake od obeh sestavin in so skladni z znanimi neželenimi učinki inhalacijskih muskarinskih antagonistov (npr. suhost ust, motnje akomodacije vida in tahikardija) ter s prevelikim odmerjanjem drugih agonistov adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub> (npr. aritmije, tremor, glavobol, palpitacije, slabost, hiperglikemija in hipokaliemija).

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti podporno in ga po potrebi ustrezno spremljati.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, adrenergiki v kombinaciji z antiholinergiki, vključno s kortikosteroidi v trojnih kombinacijah, oznaka ATC: R03AL03

#### Mehanizem delovanja

Umeklidinij/vilanterol je kombinacija inhalacijskega dolgodelujočega antagonista muskarinskih receptorjev in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub> (LAMA/LABA). Po peroralni inhalaciji obe sestavini delujeta lokalno na dihala in po ločenih mehanizmih povzročita bronhodilatacijo.

#### *Umeklidinij*

Umeklidinij je dolgodelujoč antagonist muskarinskih receptorjev (imenovani tudi antiholinergiki). Je derivat kvinuklidina, ki deluje na številnih podtipih muskarinskih receptorjev. Umeklidinij deluje bronhodilatacijsko s kompetitivnim zavrtjem vezave acetilholina na muskarinske receptorje gladkih mišic v dihalih. Na podtipu M3 človeških muskarinskih receptorjev *in vitro* je njegovo delovanje počasi reverzibilno, *in vivo* pa je dolgotrajno, če je v predkliničnih modelih uporabljen neposredno na pljučih.

#### *Vilanterol*

Vilanterol je selektiven, dolgodelujoč agonist adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub> (LABA - long-acting, beta<sub>2</sub>-adrenergični receptor agonist).

Farmakološke učinke adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub>, vključno z vilanterolom, je mogoče vsaj deloma pripisati stimulaciji znotrajcelične adenilat-ciklaze. Adenilat-ciklaza je encim, ki katalizira pretvorbo adenozin trifosfata (ATP) v ciklični 3', 5'-adenozin monofosfat (ciklični AMP). Zvišanje ravni cikličnega AMP povzroči sprostitvev bronhialnih gladkih mišic in zavre sproščanje mediatorjev takojšnje občutljivosti iz celic, predvsem iz mastocitov.

#### Farmakodinamični učinki

Šestmesečne študije III. faze so pokazale, da kombinacija umeklidinij/vilanterol v primerjavi s placebom klinično pomembno izboljša pljučno funkcijo (merjeno s forsiranim ekspiracijskim volumnom v 1. sekundi [FEV<sub>1</sub>]) za 24 ur po uporabi enkrat na dan. Izboljšanje je bilo opazno že 15 minut po uporabi prvega odmerka (izboljšanje v primerjavi s placebom za 112 ml (p < 0,001<sup>\*</sup>). Po 24 tednih je bilo povprečno

---

\*V tej študiji je bil uporabljen postopek statističnega testiranja z zniževanjem in ta primerjava je bila pod primerjavo, ki ni dosegla statistične značilnosti. Zato ni mogoče sklepati o statistični značilnosti te primerjave.



največje izboljšanje FEV<sub>1</sub> v prvih 6 urah po uporabi odmerka v primerjavi s placebom za 224 ml ( $p < 0.001^*$ ). Znakov postopnega zmanjšanja učinkovitosti (tahifilaksije) zdravila ANORO ELLIPTA ni bilo.

#### *Srčna elektrofiziologija*

Vpliv kombinacije umeklidinij/vilanterol na interval QT so ocenili v študiji QT, kontrolirani s placebom in zdravilno učinkovino (moksifloksacin); v tej študiji so 103 zdravi prostovoljci enkrat na dan 10 dni dobivali kombinacijo umeklidinij/vilanterol 133/22 mikrogramov ali 500/100 mikrogramov (odmerjeni odmerek z umeklidinijem v osemkratnem in z vilanterolom v štirikratnem priporočenem odmerku). Največjo povprečno razliko v podaljšanju intervala QT (korigiranega po Fridericijevi metodi QT<sub>c</sub>F) od placeba po izhodiščni korekciji, ki je bila 4,3 (90 % IZ = 2,2 do 6,4) milisekund, so opazili 10 minut po uporabi kombinacije umeklidinij/vilanterol v odmerkih 113/22 mikrogramov in 8,2 (90 % IZ = 6,2 do 10,2) milisekund 30 minut po uporabi kombinacije umeklidinij/vilanterol v odmerkih 500/100 mikrogramov. Pri uporabi kombinacije umeklidinij/vilanterol v odmerku 113/22 mikrogramov tako podaljšanje intervala QT ni imelo klinično pomembnih proaritmičnih učinkov.

Opazovali so tudi povečanje hitrosti srčnega utripa glede na odmerek. Največja povprečna razlika v hitrosti srčnega utripa od placeba po izhodiščni korekciji je bila 8,4 (90 % IZ = 7,0 do 9,8) utripov na minuto oziroma 20,3 (90 % IZ = 18,9 do 21,7) utripov na minuto, 10 minut po uporabi kombinacije umeklidinij/vilanterol v odmerku 113/22 mikrogramov oziroma 500/100 mikrogramov.

Poleg tega niso opazili klinično pomembnih vplivov na srčni ritem s 24-urno holtersko monitorizacijo pri 53 bolnikih s KOPB, zdravljenih s kombinacijo umeklidinij/vilanterol 55/22 mikrogramov enkrat na dan v eni 6-mesečni študiji; prav tako jih niso opazili pri dodatnih 55 bolnikih, ki so prejeli kombinacijo umeklidinij/vilanterol 113/22 mikrogramov enkrat na dan v drugi 6-mesečni študiji, in pri 226 bolnikih, ki so dobivali 113/22 mikrogramov enkrat na dan v 12-mesečni študiji.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Klinično učinkovitost kombinacije umeklidinij/vilanterol enkrat na dan so ocenili v osmih kliničnih študijah III. faze pri 6835 odraslih bolnikih s klinično diagnozo KOPB; 5618 bolnikov je bilo vključenih v pet 6-mesečnih študij (dve kontrolirani s placebom in tri z aktivno primerjalno učinkovino [tiotropij]), 655 bolnikov v dve 3-mesečni študiji obremenitvene zmogljivosti/pljučne funkcije, 562 bolnikov v 12-mesečno podporno študijo.

#### *Vpliv na pljučno funkcijo*

Zdravilo ANORO ELLIPTA je izboljšalo pljučno funkcijo (opredeljeno kot spremembo najnižjega FEV<sub>1</sub> od izhodišča) v več kliničnih študijah. V eni 6-mesečni študiji III. faze je zdravilo ANORO ELLIPTA v primerjavi s placebom in vsako od obeh sestavin v monoterapiji po 24 tednih statistično značilno izboljšalo najnižji FEV<sub>1</sub> (primarni opazovani dogodek). Poleg tega je zdravilo ANORO ELLIPTA v primerjavi s tiotropijem klinično pomembno in statistično značilno izboljšalo najnižji FEV<sub>1</sub> v dveh od treh 6-mesečnih študij z aktivno primerjalno učinkovino, v tretji od teh študij pa je doseglo številsko večje izboljšanje kot tiotropij (glejte preglednico 1). Bronhodilatacijski učinek se s časom ni zmanjševal.

#### *Izidi glede na simptome*

##### Težko dihanje:

Zdravilo ANORO ELLIPTA je v primerjavi s placebom statistično značilno in klinično pomembno izboljšalo težko dihanje, ocenjeno s povečanjem fokalnega seštevka TDI po 24 tednih (ključni sekundarni opazovani dogodek) (glejte preglednico 1). Izboljšanje fokalnega seštevka TDI v primerjavi z vsako od sestavin v monoterapiji in v primerjavi s tiotropijem ni bilo statistično značilno (glejte preglednico 1).

Delež bolnikov, ki so se odzvali z vsaj minimalno klinično pomembno razliko (MCID) 1 enoto fokalnega seštevka TDI po 24 tednih, je bil večji pri zdravljenju z zdravilom ANORO ELLIPTA (58 %) kot pri dajanju placeba (41 %) ali vsake od obeh sestavin v monoterapiji (53 % za umeklidinij in 51 % za vilanterol).

Z zdravjem povezana kakovost življenja:

Zdravilo ANORO ELLIPTA je izboljšalo tudi kakovost življenja povezano z zdravjem, merjeno z vprašalnikom SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*). To se je pokazalo z znižanjem celotnega seštevka SGRQ po 24 tednih v primerjavi s placebom in vsako od sestavin v monoterapiji (glejte preglednico 1). Zdravilo ANORO ELLIPTA je v primerjavi s tiotropijem statistično značilno zmanjšalo celotni seštevke SGRQ v eni od treh študij z aktivno primerjalno učinkovino (glejte preglednico 1).

Po 24 tednih zdravljenja je bil delež bolnikov, ki so dosegli vsaj MCID v seštevku SGRQ (opredeljen kot zmanjšanje za 4 enote od izhodišča), pri zdravlilu ANORO ELLIPTA večji (49 %) v primerjavi s placebom (34 %) in monoterapijami (44 % – umeklidinij in 48 % – vilanterol). V eni študiji z aktivno primerjalno učinkovino se je s klinično pomembnim izboljšanjem seštevka SGRQ 24. teden odzval večji delež prejemnikov zdravila ANORO ELLIPTA (53 %) kot prejemnikov tiotropija (46 %). V drugih dveh študijah z aktivno primerjalno učinkovino je podoben delež bolnikov dosegel vsaj MCID z zdravilom ANORO ELLIPTA kot s tiotropijem: 49 % oz. 54 % z zdravilom ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogramov in 52 % oz. 55 % s tiotropijem.

#### *Uporaba rešilnega zdravila*

Zdravilo ANORO ELLIPTA je zmanjšalo uporabo rešilnega zdravila s salbutamolom tekom 1.-24. tedna v primerjavi s placebom in umeklidinijem (glejte preglednico 1) ter je doseglo zvišanje deleža dni glede na izhodišče, ko ni bilo treba uporabiti rešilnega zdravila (v povprečju 11,1 %) v primerjavi z znižanjem deleža glede na izhodišče pri placebo (v povprečju 0,9 %).

V treh 6-mesečnih študijah kontroliranih z aktivno primerjalno učinkovino je zdravilo ANORO ELLIPTA zmanjšalo uporabo rešilnega zdravila s salbutamolom v primerjavi s tiotropijem; v dveh od teh treh študij je bilo zmanjšanje statistično značilno (glejte preglednico 1). Zdravilo ANORO ELLIPTA je v vseh treh študijah doseglo tudi večje zvišanje deleža dni glede na izhodišče, ko rešilno zdravilo ni bilo potrebno (povprečje v razponu od 17,6 % do 21,5 %), v primerjavi s tiotropijem (povprečje v razponu od 11,7 % do 13,4 %).

**Preglednica 1. Delovanje pljuč ter simptomatski izidi in izidi glede zdravstvene kakovosti življenja v 24. tednu**

Primerjava zdravil in ANORO ELLIPTA 55/22 µg	Razlika zdravljenj <sup>1</sup> (95% interval zaupanja, p-vrednost)			
	Najnižji FEV1 (ml)	TDI Fokalni seštevek	SGRQ Celotni seštevek	Uporaba rešilnega zdravila <sup>3</sup>
ANORO ELLIPTA (N = 413) v prim. s 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*
ANORO ELLIPTA (N = 413) v prim. s 55 µg umeklidinija (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 prim. z 22 µg vilanterola (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 prim. z 18 µg tiotropija (N = 451) (študija ZEP117115)	112 (81, 144) < 0,001	n/o	-2,10 (-3,61; -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7; -0,2) <0,001
ANORO ELLIPTA (N = 207) v prim. z 18 µg tiotropija (N = 203) (študija DB2113360)	90 (39, 141) < 0,001	0,1 <sup>2</sup> (-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 prim. s 18 µg tiotropija (N = 215) (študija DB2113374)	60 (10, 109) 0,018*		-0,17 (-2,85; 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2; 0,0) 0,069

N = število v populaciji z-namenom-zdravljenja

µg = mikrogrami

n/o = ni ocenjeno

1. Povprečje po metodi najmanjših kvadratov
2. Združeni podatki študije DB2113360 in študije DB2113374
3. Razlika v povprečnem številu vpihov na dan od 1. do 24. tedna

Višji odmerek kombinacije umeklidinij/vilanterol (113/22 mikrogramov) so prav tako preučili v 24-tedenski klinični študiji, kontrolirani s placebom, in v dveh od treh 24-tedenskih študij, kontroliranih z zdravilno učinkovino. Rezultati so bili podobni rezultatom z odmerkom v zdravilu ANORO ELLIPTA in dodatno potrjujejo učinkovitost zdravila ANORO ELLIPTA.

#### *Poslabšanja KOPB*

V 24-tedenski s placebom kontrolirani študiji pri bolnikih s simptomatsko KOPB je zdravilo ANORO ELLIPTA v primerjavi s placebom zmanjšalo tveganje za zmerno/hudo poslabšanje KOPB za 50 % (na podlagi analize časa do prvega poslabšanja: Razmerje ogroženosti (ROg) 0,5; 95 % IZ: 0,3; 0,8,  $p=0,004^*$ ); za 20 % v primerjavi z umeklidinijem (ROg 0,8; 95 % IZ: 0,5; 1,3,  $p = 0,391$ ) in za 30 % v primerjavi z vilanterolom (ROg 0,7; 95 % IZ: 0,4; 1,1,  $p = 0,121$ ). V treh študijah z aktivno primerjalno učinkovino pri bolnikih s simptomatsko KOPB se je tveganje za zmerno/hudo poslabšanje KOPB v primerjavi s tiotropijem v eni študiji zmanjšalo za 50 % (ROg 0,5; 95 % IZ: 0,3; 1,0,  $p = 0,044$ ). V drugih dveh študijah pa se je tveganje za zmerno/hudo poslabšanje KOPB povečalo za 20 % oziroma 90 % (ROg 1,2; 95 % IZ: 0,5; 2,6,  $p = 0,709$  in ROg 1,9; 95 % IZ: 1,0; 3,6,  $p = 0,062$ ). Te študije niso bile posebej načrtovane za oceno učinka zdravljenja na poslabšanja KOPB in v primeru poslabšanja so bolnike umaknili iz študije.

#### *Dodatne študije učinkovitosti*

V randomizirani, dvojno slepi 52-tedenski študiji (CTT116855, IMPACT), ki je zajela 10 355 odraslih bolnikov s simptomatsko KOPB in anamnezo 1 ali več zmernih/hudih poslabšanj v predhodnih 12 mesecih, so bolnike randomizirali (1:2:2) tako, da so prejeli umeklidinij/vilanterol (UMEC/VI 55/22 mikrogramov), flutikazonfuroat/umeklidinij/vilanterol (FF/UMEC/VI 92/55/22 mikrogramov) ali flutikazonfuroat/vilanterol (FF/VI 92/22 mikrogramov) enkrat na dan v enem inhalatorju. Primarni opazovani dogodek je bil letni delež zmernih in hudih poslabšanj med zdravljenjem pri bolnikih, zdravljenih s FF/UMEC/VI v primerjavi s FF/VI oziroma UMEC/VI. Povprečni letni delež poslabšanj je bil 0,91; 1,07 oziroma 1,21 za FF/UMEC/VI, FF/VI oziroma UMEC/VI.

Primerjava FF/UMEC/VI s FF/VI oziroma UMEC/VI je pokazala statistično značilno 14,8-odstotno zmanjšanje tveganja za zmerno/hudo poslabšanje (na podlagi analize časa do prvega poslabšanja) (razmerje ogroženosti 0,85; 95 % IZ: 0,80; 0,91,  $p<0,001$ ) oziroma 16,0-odstotno zmanjšanje tveganja za zmerno/hudo poslabšanje (na podlagi analize časa do prvega poslabšanja) (razmerje ogroženosti 0,84; 95 % IZ: 0,78, 0,91,  $p<0,001$ ).

#### *Obremenitvena vzdržljivost in pljučni volumen*

Zdravilo ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogramov je v primerjavi s placebom v eni študiji (ne pa tudi v drugi) izboljšalo čas obremenitvene vzdržljivosti ocenjene z vzdržljivostnim krožnim testom hoje (ESWT – *endurance shuttle walk test*), v obeh študijah pa je v primerjavi s placebom izboljšalo mere pljučnega volumna pri odraslih bolnikih s KOPB in hiperinflacijo (funkcionalna rezidualna kapaciteta [FRC] > 120 %). V prvi študiji je zdravilo ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogramov v primerjavi s placebom po 12 tednih statistično značilno in klinično pomembno izboljšalo (na podlagi minimalne klinično pomembne razlike [MCID – *minimal clinically important difference*] med 45 in 85 sekund) čas obremenitvene vzdržljivosti (EET – *exercise endurance time*), dosežen 3 ure po uporabi (69,4 sekunde [ $p = 0,003$ ]). Izboljšanje EET v primerjavi s placebom je bilo opazno že drugi dan in se je ohranilo 6. in 12. teden. V drugi študiji je bila razlika EET med zdravilom ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogramov in placebom 21,9 sekunde ( $p = 0,234$ ) v 12. tednu.

Zdravilo ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogramov je v prvi študiji v primerjavi s placebom po 12 tednih tudi statistično značilno izboljšalo spremembo od izhodišča v merah pljučnega volumna pri najnižji koncentraciji in 3 ure po odmerku (inspiratorna kapaciteta: 237 ml oziroma 316 ml, rezidualni volumen: -466 ml oziroma -643 ml in funkcionalna rezidualna kapaciteta: -351 ml oziroma -522 ml, vse  $p < 0,001$ ). V drugi študiji je zdravilo ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogramov v primerjavi s placebom po 12 tednih izboljšalo spremembo od izhodišča v merah pljučnega volumna pri najnižji koncentraciji 3 ure po odmerku

---

\*V tej študiji je bil uporabljen postopek statističnega testiranja z zniževanjem in ta primerjava je bila pod primerjavo, ki ni dosegla statistične značilnosti. Zato ni mogoče sklepati o statistični značilnosti te primerjave.

(inspiratorna kapaciteta: 198 ml oziroma 238 ml, rezidualni volumen: -259 ml oziroma -351 ml in funkcionalna rezidualna kapaciteta: -238 ml oziroma -302 ml, vse  $p < 0,001^*$ ).

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ANORO ELLIPTA za vse podskupine pediatrične populacije pri KOPB (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Če sta bila umeklidinij in vilanterol uporabljena skupaj v inhalaciji, je bila farmakokinetika vsakega od njiju podobna, kot če sta bila uporabljena vsak posamezno. Kar zadeva farmakokinetiko, je torej mogoče vsako od obeh sestavin obravnavati posebej.

### Absorpcija

#### *Umeklidinij*

Pri zdravih prostovoljcih je bila  $C_{max}$  po inhaliranju umeklidinijevega bromida dosežena v 5 do 15 minutah. Absolutna biološka uporabnost inhaliranega umeklidinijevega bromida je bila v povprečju 13 % odmerka; prispevek peroralne absorpcije je bil zanemarljiv. Po večkratnem odmerjanju inhaliranega umeklidinija je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 7 do 10 dneh; kopičenje je bilo od 1,5- do 1,8-kratno.

#### *Vilanterol*

Pri zdravih prostovoljcih je bila  $C_{max}$  po inhaliranju vilanterola dosežena v 5 do 15 minutah. Absolutna biološka uporabnost inhaliranega vilanterola je bila 27 %; prispevek peroralne absorpcije je bil zanemarljiv. Po večkratnem odmerjanju inhaliranega vilanterola je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 6 dneh; kopičenje je bilo do 2,4-kratno.

### Porazdelitev

#### *Umeklidinij*

Povprečni volumen porazdelitve po intravenski uporabi je bil pri zdravih prostovoljcih 86 litrov. Vezava na plazemske beljakovine v človeški plazmi *in vitro* je bila v povprečju 89 %.

#### *Vilanterol*

Povprečni volumen porazdelitve po intravenski uporabi je bil pri zdravih prostovoljcih v stanju dinamičnega ravnovesja 165 litrov. Vilanterol ima slabo povezavo z rdečimi krvnimi celicami. Vezava na plazemske beljakovine v človeški plazmi *in vitro* je bila v povprečju 94 %.

### Biotransformacija

#### *Umeklidinij*

Študije *in vitro* so pokazale, da se umeklidinij presnavlja predvsem s citokromom P450 2D6 (CYP2D6) in da je substrat transporterja P-glikoproteina (P-gp). Primarne poti presnove umeklidinija so oksidativne (hidroksilacija, O-dealkilacija), sledijo pa jim konjugacijske (glukuronidacija itd.). Tako nastane vrsta presnovkov, katerih farmakološka aktivnost je manjša ali za katere farmakološka aktivnost ni ugotovljena. Sistemska izpostavljenost presnovkom je majhna.

#### *Vilanterol*

Študije *in vitro* so pokazale, da se vilanterol presnavlja predvsem s citokromom P450 3A4 (CYP3A4) in da je substrat transporterja P-glikoproteina (P-gp). Primarna pot presnove vilanterola je O-dealkilacija v številne presnovke z bistveno manjšo agonistično aktivnostjo na adrenergičnih receptorjih  $\beta_1$  in  $\beta_2$ . V študiji z

---

\*V tej študiji je bil uporabljen postopek statističnega testiranja z zniževanjem in ta primerjava je bila pod primerjavo, ki ni dosegla statistične značilnosti. Zato ni mogoče sklepati o statistični značilnosti te primerjave.

radioaktivno označenim vilanterolom pri človeku so se plazemski presnovni profili po peroralni uporabi skladali z obsežno presnovo prvega prehoda. Sistemska izpostavljenost presnovkom je majhna.

### Izločanje

#### *Umeklidinij*

Plazemski očistek po intravenski uporabi je bil 151 litrov/uro. Po intravenski uporabi se je približno 58 % uporabljenega radioaktivno označenega odmerka (oziroma 73 % najdene radioaktivnosti) pojavilo v blatu do 192 ur po odmerku. V urinu se je v obdobju do 168 ur izločilo 22 % uporabljenega radioaktivno označenega odmerka (27 % najdene radioaktivnosti). Izločanje z zdravilom povezanih snovi v blatu po intravenski uporabi kaže na izločanje v žolču. Po peroralni uporabi pri zdravih moških prostovoljcih se je celotna radioaktivnost v 168 urah po odmerku izločila v prvi vrsti v blatu (92 % uporabljenega radioaktivno označenega odmerka in 99 % najdene radioaktivnosti). Manj kot 1 % peroralno uporabljenega odmerka (1 % najdene radioaktivnosti) se je izločil v urinu; to kaže zanemarljivo absorpcijo po peroralni uporabi. Plazemski eliminacijski razpolovni čas umeklidinija po 10-dnevni inhalacijski uporabi je bil v povprečju 19 ur pri zdravih prostovoljcih; v stanju dinamičnega ravnovesja se je od 3 % do 4 % nespremenjenega izločilo v urinu.

#### *Vilanterol*

Plazemski očistek vilanterola je bil po intravenski uporabi 108 litrov/uro. Po peroralni uporabi radioaktivno označenega vilanterola je masno ravnotežje pokazalo 70 % radioaktivnega označenja v urinu in 30 % v blatu. Primarna pot odstranjevanja vilanterola je s presnovo, ki ji sledi izločanje presnovkov v urinu in blatu. Plazemski eliminacijski razpolovni čas vilanterola po 10-dnevni inhalacijski uporabi je bil v povprečju 11 ur.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starejši*

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da sta farmakokinetika umeklidinija in farmakokinetika vilanterola pri bolnikih s KOPB, starih 65 let ali več, podobni kot pri bolnikih, mlajših od 65 let.

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic po uporabi kombinacije umeklidinij/vilanterol (umeklidinij v dvakratnem priporočenem odmerku in vilanterol v priporočenem odmerku) niso ugotovili večje sistemske izpostavljenosti umeklidiniju ali vilanterolu ( $C_{max}$  in AUC); prav tako pri bolnikih s hudo okvaro ledvic v primerjavi z zdravimi prostovoljci niso odkrili znakov spremenjene vezave na beljakovine.

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) po uporabi kombinacije umeklidinij/vilanterol (umeklidinij v dvakratnem priporočenem odmerku in vilanterol v priporočenem odmerku) niso ugotovili večje sistemske izpostavljenosti umeklidiniju ali vilanterolu ( $C_{max}$  in AUC); prav tako pri bolnikih z zmerno okvaro jeter v primerjavi z zdravimi prostovoljci niso ugotovili znakov spremenjene vezave na beljakovine. Kombinacije umeklidinij/vilanterol niso ocenili pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

#### *Druge posebne skupine bolnikov*

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da odmerka umeklidinija ali vilanterola ni treba prilagoditi glede na starost, raso, spol, uporabo inhalacijskih kortikosteroidov ali telesno maso. Študija slabih metabolizatorjev s CYP2D6 ni pokazala klinično pomembnega vpliva genetskega polimorfizma CYP2D6 na sistemsko izpostavljenost umeklidiniju.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Izsledki ne-kliničnih študij z umeklidinijem in vilanterolom, uporabljenima posamično ali v kombinaciji, so bili takšni, kot so značilno povezani s primarno farmakologijo antagonistov muskarinskih receptorjev ali agonistov adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub> in/ali lokalnim draženjem. Naslednje navedbe se nanašajo na študije, izvedene s posameznima sestavinama.

#### Genotoksičnost in kancerogenost

Umeklidinij ni bil genotoksičen v standardni skupini študij in ni bil kancerogen v študijah vseživljenjskega vdihavanja pri miših ali podganah ob izpostavljenostih, ki so na podlagi AUC  $\geq$  26-kratnik oziroma  $\geq$  22-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku z odmerkom 55 mikrogramov umeklidinija.

V študijah genotoksičnosti vilanterol (v obliki alfa-fenil-cinamata) in 3-fenil očetna kislina za človeka nista bila genotoksična, kar kaže na to, da vilanterol (v obliki trifenatata) ne predstavlja genotoksične nevarnosti za človeka. Skladno z izsledki pri drugih agonistih adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub> je vilanterol v študijah vseživljenjskega vdihavanja povzročil proliferacijske učinke v reproduktivnem traktu podganjih in mišjih samic ter v podganji hipofizi. Pri podganah in miših niso ugotovili večje incidence tumorjev ob izpostavljenostim vilanterolu, ki so na podlagi AUC predstavljale 0,5-kratno oziroma 13-kratno klinično izpostavljenost pri človeku z odmerkom 22 mikrogramov vilanterola.

#### Reproduktivna toksičnost

Umeklidinij pri podganah in kuncih ni bil teratogen. V pre- in postnatalni študiji je subkutano dajanje umeklidinija pri podganah zmanjšalo materino povečanje telesne mase in uživanje hrane ter rahlo zmanjšalo telesno maso mladičev pred odstavitvijo pri samicah-materah, ki so dobivale odmerek 180 mikrogramov/kg/dan (to je na osnovi AUC približno 80-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku z odmerkom 55 mikrogramov umeklidinija).

Vilanterol pri podganah ni bil teratogen. V inhalacijskih študijah pri zajcih je imel podobne učinke, kot se pojavljajo z drugimi agonisti adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub> (palatoshiza, odprte veke, sternebralna fuzija in fleksura/malrotacija udov), in sicer ob izpostavljenosti, ki je na osnovi AUC ustrezala 6-kratni klinični izpostavljenosti pri človeku. Subkutano dajanje ni povzročilo učinkov ob izpostavljenosti, ki je bila na osnovi AUC 36-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku z odmerkom 22 mikrogramov vilanterola.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat  
magnezijev stearat

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 tednov.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Če inhalator hranite v hladilniku, naj bo na sobni temperaturi vsaj eno uro, preden ga uporabite.

Inhalator shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in ga vzemite ven šele tik pred prvo uporabo.

V predvideni prostor na nalepki inhalatorja vpišite datum, do katerega morate inhalator zavreči. Ta datum morate zapisati, takoj ko inhalator vzamete iz embalaže.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

ELLIPTA Inhalator je sestavljen iz svetlo sivega ohišja, rdečega pokrovčka ustnika in števca odmerkov. Pakiran je v embalaži iz laminatne folije, ki vsebuje vrečko s sušilom silikagel. Embalaža je zaprta s pokrovom iz folije.

Inhalator je večdelni pripomoček iz polipropilena, polietilena velike gostote, polioksimetilena, polibutilentereftalata, akrilonitril butadienstirena, polikarbonata in nerjavečega jekla.

Inhalator vsebuje dva pretisna omota iz aluminijaste laminatne folije s 7 ali 30 odmerki.

Velikost pakiranja je 1 inhalator s 7 ali 30 odmerki. Skupno pakiranje vsebuje 90 (3 inhalatorji po 30) odmerkov.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 08.05.2014  
Datum zadnjega podaljšanja: 15. januar 2019

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobnejše informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

### • Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

### • Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Predložiti končno poročilo klinične študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet (PAS – Post-Authorisation Safety) Opazovalna kohortna raziskava za določitev incidence in primerjalne varnosti za izbrane kardiovaskularne in cerebrovaskularne dogodke pri bolnikih s KOPB, ki uporabljajo kombinacijo inhalacijskega UMEC/VI ali inhalacijskega UMEC v primerjavi s tiotropijem (Raziskava 201038), po protokolu, ki ga je potrdil PRAC.	3. kvartal 2024

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **ZUNANJA OVOJNINA (PAKIRANJA Z ENIM INHALATORJEM)**

#### **1. IME ZDRAVILA**

ANORO ELLIPTA 55 mikrogramov/22 mikrogramov prašek za inhaliranje, odmerjeni umeklidinij/vilanterol

#### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En oddani odmerek vsebuje 55 mikrogramov umeklidinija (to ustreza 65 mikrogramom umeklidinijevega bromida) in 22 mikrogramov vilanterola (v obliki trifenatata).

#### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: laktoza monohidrat in magnezijev stearat.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

#### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Prašek za inhaliranje, odmerjeni.  
1 inhalator s 7 odmerki.  
1 inhalator s 30 odmerki.

#### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Enkrat na dan.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za inhaliranje  
Ne stresajte.

#### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Ne zaužijte sušilnega sredstva.

#### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 tednov.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/14/898/001 1 inhalator s 7 odmerki  
EU/1/14/898/002 1 inhalator s 30 odmerki

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

anoro ellipta

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **ZUNANJA OVOJNINA SKUPNEGA PAKIRANJA (Z MODRIM OKENCEM)**

#### **1. IME ZDRAVILA**

ANORO ELLIPTA 55 mikrogramov/22 mikrogramov prašek za inhaliranje, odmerjeni umeklidinij/vilanterol

#### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En oddani odmerek vsebuje 55 mikrogramov umeklidinija (to ustreza 65 mikrogramom umeklidinijevega bromida) in 22 mikrogramov vilanterola (v obliki trifenatata).

#### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: laktoza monohidrat in magnezijev stearat.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

#### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Prašek za inhaliranje, odmerjeni.  
Skupno pakiranje: 90 (3 inhalatorji po 30) odmerkov

#### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Enkrat na dan.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za inhaliranje  
Ne stresajte.

#### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Ne zaužijte sušilnega sredstva.

#### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 tednov.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/14/898/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

anoro ellipta

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **VMESNA OVOJNINA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)**

#### **1. IME ZDRAVILA**

ANORO ELLIPTA 55 mikrogramov/22 mikrogramov prašek za inhaliranje, odmerjeni umeklidinij/vilanterol

#### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En oddani odmerek vsebuje 55 mikrogramov umeklidinija (to ustreza 65 mikrogramom umeklidinijevega bromida) in 22 mikrogramov vilanterola (v obliki trifenatata).

#### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: laktoza monohidrat in magnezijev stearat.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

#### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za inhaliranje, odmerjeni  
1 inhalator s 30 odmerki  
Del pakiranja z več inhalatorji, ni za ločeno prodajo.

#### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Enkrat na dan.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za inhaliranje  
Ne stresajte.

#### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Ne zaužijte sušilnega sredstva.

#### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 tednov.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/14/898/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

anoro ellipta

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**POKROV OVOJNINE IZ LAMINATNE FOLIJE**

**1. IME ZDRAVILA**

ANORO ELLIPTA 55/22 µg prašek za inhaliranje  
umeklidinij/vilanterol

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Odprite šele, ko ste pripravljeni na inhaliranje.  
Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 tednov.  
7 odmerkov  
30 odmerkov

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**  
**NALEPKA NA INHALATORJU**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

ANORO ELLIPTA 55/22 µg prašek za inhaliranje  
umeklidinij/vilanterol

za inhaliranje

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 tednov.  
Zavržite do:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

7 odmerkov  
30 odmerkov

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### ANORO ELLIPTA 55 mikrogramov/22 mikrogramov prašek za inhaliranje, odmerjeni

umeklidinij/vilanterol

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ANORO ELLIPTA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ANORO ELLIPTA
3. Kako uporabljati zdravilo ANORO ELLIPTA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ANORO ELLIPTA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije  
Navodila za uporabo po korakih

### 1. Kaj je zdravilo ANORO ELLIPTA in za kaj ga uporabljamo

#### Kaj je zdravilo ANORO ELLIPTA

Zdravilo ANORO ELLIPTA vsebuje dve učinkovini, umeklidinijev bromid in vilanterol. Učinkovini spadata v skupino zdravil, ki jih imenujemo bronhodilatatorji.

#### Za kaj uporabljamo zdravilo ANORO ELLIPTA

Zdravilo ANORO ELLIPTA se uporablja za zdravljenje kronične obstruktivne pljučne bolezni (**KOPB**) pri odraslih. KOPB je dolgotrajna bolezen, za katero so značilne težave z dihanjem, ki se počasi slabšajo.

Pri bolnikih s KOPB se mišice ob dihalnih poteh stisnejo. To zdravilo prepreči skrčenje teh mišic v pljučih ter s tem olajša vdihavanje in izdihavanje zraka. Če zdravilo uporabljate redno, vam lahko pomaga obvladati težko dihanje in zmanjšati vplive KOPB na vaše vsakdanje življenje.

**Zdravila ANORO ELLIPTA se ne sme uporabljati za ublažitev nenadnega napada težkega ali piskajočega dihanja.**

Če se vam pojavi tak napad, morate uporabiti hitro delujoči inhalator za olajšanje (kot je salbutamol). Če nimate hitro delujočega inhalatorja, se obrnite na svojega zdravnika.

### 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ANORO ELLIPTA

#### Ne uporabljajte zdravila ANORO ELLIPTA:

- če ste **alergični** na umeklidinij, vilanterol ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če menite, da omenjeno velja za vas, **ne uporabite zdravila**, dokler se ne posvetujete s svojim zdravnikom.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe tega zdravila se posvetujte z zdravnikom:

- če imate **astmo** (zdravila ANORO ELLIPTA ne uporabljajte za zdravljenje astme),
- če imate **težave s srcem** ali **visok krvni tlak**,
- če imate očesno bolezen, imenovano **glavkom z ozkim zakotjem**,
- če imate **povečano prostato**, **težave pri odvajanju urina** ali **zaporo v mehurju**,
- če imate **epilepsijo**,
- če imate **težave z žlezo ščitnico**,
- če imate **nizko raven kalija** v krvi,
- če imate **sladkorno bolezen**,
- če imate **hudo okvaro jeter**.

Če menite, da kaj od tega velja za vas, **se posvetujte z zdravnikom**.

### **Takojšnje težko dihanje**

Če se vam takoj po uporabi inhalatorja ANORO ELLIPTA pojavi tiščanje v prsih, kašelj, piskajoče dihanje ali težko dihanje:

**Prenehajte uporabljati zdravilo in nemudoma poiščite zdravniško pomoč, ker gre lahko za resno stanje, imenovano paradoksní bronhospazem.**

### **Težave z očmi med zdravljenjem z zdravilom ANORO ELLIPTA**

Če se vam med zdravljenjem z zdravilom ANORO ELLIPTA pojavijo bolečine ali neugodje v očesu, prehodna zamegljenost vida, videnje odsevov okrog stvari ali obarvane slike skupaj s pordelimi očmi:

**Prenehajte uporabljati zdravilo in nemudoma poiščite zdravniško pomoč; to so lahko znaki akutnega napada glavkoma z ozkim zakotjem.**

### **Otroci in mladostniki**

Zdravila ne smete dajati **otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let**.

### **Druga zdravila in zdravilo ANORO ELLIPTA**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Če niste prepričani, kaj vsebuje vaše zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje tega zdravila ali povečajo verjetnost za pojav neželenih učinkov. Med takimi so:

- zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (kot je propranolol); uporabljajo se za zdravljenje **visokega krvnega tlaka** ali drugih **težav s srcem**,
- ketokonazol ali itrakonazol za zdravljenje **glivičnih okužb**,
- klaritromicin ali telitromicin za zdravljenje **bakterijskih okužb**,
- ritonavir za zdravljenje **okužbe z virusom HIV**,
- zdravila, ki znižajo kalij v krvi, npr. nekateri diuretiki (zdravila za odvajanje vode) ali zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje astme (npr. metilksantin ali steroidi),
- druga dolgodelujoča zdravila, podobna temu zdravilu, ki jih uporabljamo za zdravljenje težav z dihanjem, npr. tiotropij, indakaterol. Ne uporabite zdravila ANORO ELLIPTA, če ste že vzeli katero od teh zdravil.

**Zdravniku ali farmacevtu povejte**, če jemljete katero od teh zdravil. Zdravnik vas bo morda želel skrbno spremljati, če jemljete katero od teh zdravil, saj lahko povečajo neželene učinke zdravila ANORO ELLIPTA.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, **se posvetujte z zdravnikom**, preden vzamete to zdravilo. Če ste noseči, ne smete uporabljati tega zdravila, razen če vam tako naroči zdravnik.

Ni znano, ali lahko sestavine zdravila ANORO ELLIPTA prehajajo v materino mleko. **Če dojite, se morate** pred uporabo zdravila ANORO ELLIPTA **posvetovati z zdravnikom**. Tega zdravila ne uporabljajte, če dojite, razen če vam zdravnik naroči, da ga lahko uporabljate.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni verjetno, da bi zdravilo ANORO ELLIPTA vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

### **Zdravilo ANORO ELLIPTA vsebuje laktozo**

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se z njim posvetujte, preden uporabite to zdravilo.

## **3. Kako uporabljati zdravilo ANORO ELLIPTA**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

**Priporočeni odmerek** je ena inhalacija vsak dan ob istem času. Ena inhalacija zdravila na dan zadostuje, ker učinki zdravila trajajo 24 ur.

**Ne uporabite več zdravila, kot vam je naročil zdravnik.**

### **Zdravilo ANORO ELLIPTA uporabljajte redno**

Zelo pomembno je, da zdravilo ANORO ELLIPTA uporabljate vsak dan, kot vam je naročil zdravnik. To vam bo pomagalo, da boste podnevi in ponoči brez simptomov.

Zdravila ANORO ELLIPTA **ne smete** uporabljati za lajšanje **nenadnega napada težkega ali piskajočega dihanja**. Ob takšnem napadu morate uporabiti hitrodelujoče inhalacijsko zdravilo za olajšanje (kot je salbutamol).

### **Kako uporabiti inhalator**

Za celotne informacije glejte "Navodila po korakih" na koncu tega navodila.

Zdravilo ANORO ELLIPTA je namenjeno za inhalacijsko uporabo. Zdravilo ANORO ELLIPTA uporabite tako, da ga s pomočjo inhalatorja ELLIPTA skozi usta vdihnete v pljuča.

### **Če se vaši simptomi ne izboljšajo**

Če se simptomi KOPB (težko dihanje, piskajoče dihanje, kašelj) ne izboljšajo ali se poslabšajo ali če uporabljate svoj hitrodelujoči inhalator pogosteje:

**Čim prej se posvetujte z vašim zdravnikom.**

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila ANORO ELLIPTA, kot bi smeli**

Če pomotoma uporabite preveč tega zdravila, **se za nasvet nemudoma obrnite na svojega zdravnika ali farmacevta**, ker boste morda potrebovali zdravniško pomoč. Če je mogoče, mu pokažite inhalator zdravila ANORO ELLIPTA, ovojnino ali to navodilo. Morda boste pri sebi opazili hitrejši srčni utrip od običajnega, tresavica, motnje vida, suha usta ali glavobol.

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo ANORO ELLIPTA**

**Ne vdihnite dodatnega odmerka, da bi nadomestili pozabljenega.** Preprosto vdihnite naslednji odmerek ob običajnem času. Če se vam pojavi piskajoče ali težko dihanje, uporabite svoj hitrodelujoči inhalator za olajšanje (kot je salbutamol) in nato poiščite zdravniški nasvet.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo ANORO ELLIPTA**

To zdravilo uporabljajte toliko časa, kot vam priporoča vaš zdravnik. Učinke zdravila boste čutili le toliko časa, kolikor ga boste uporabljali. Čeprav se počutite bolje, ne nehajte uporabljati zdravila, če vam tega ne svetuje vaš zdravnik, kajti simptomi se vam lahko poslabšajo.



Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

##### **Alergijske reakcije**

Če imate po jemanju zdravila ANORO ELLIPTA katerega koli od naslednjih simptomov, **zdravilo takoj nehajte uporabljati in nemudoma obvestite svojega zdravnika.**

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- kožni izpuščaji (koprivnica) ali rdečina.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov):

- otekanje, včasih obraza ali ust (angioedem),
- piskanje, kašelj ali težave pri dihanju,
- nenadno slabo počutje ali omotičnost (ki lahko vodi v kolaps ali izgubo zavesti).

##### **Takojšnje težko dihanje**

Takojšnje težko dihanje po uporabi zdravila ANORO ELLIPTA je redko. Če se vam takoj po uporabi tega zdravila pojavi tiščanje v prsih, kašelj, piskajoče dihanje ali težko dihanje:

**Prenehajte uporabljati to zdravilo in nemudoma poiščite zdravniško pomoč, ker gre lahko za resno stanje, imenovano paradoksní bronhospazem.**

##### **Drugi neželeni učinki**

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- boleče in pogosto odvajanje vode (to je lahko znak okužbe sečil),
- kombinacija vnetega žrela in izcedka iz nosu,
- vnetje žrela,
- občutek tiščanja ali bolečina v licih in čelu (to so lahko znaki vnetja obnosnih votlin, ki ga imenujemo sinuzitis),
- glavobol,
- kašelj,
- bolečine in draženje v zadnjem delu ust in v žrelu,
- zaprtost,
- suha usta,
- okužba zgornjih dihal.

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- neredno bitje srca,
- hitrejša bitje srca,
- neprijetni občutki ob hitrem ali močnem utripanju srca (palpitacije),
- mišični krči,
- tresavica,
- motnje okušanja,
- hripavost.

**Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov)

- zamegljen vid,
- povišan izmerjeni očesni tlak,
- zmanjšan vid ali bolečina v očeh (možni znaki glavkoma),
- težave in bolečina pri uriniranju – to so lahko znaki obstrukcije sečnega mehurja ali zastoja urina.

**Neznano** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- omotica.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila ANORO ELLIPTA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pakiranju, embalaži ali inhalatorju poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Inhalator hranite v zaprti embalaži za zagotovitev zaščite pred vlago in jo odprite šele tik pred prvo uporabo. Ko je embalaža odprta, lahko inhalator uporabljate do 6 tednov; to obdobje začne teči z dnem, ko odprete embalažo. V predvideni prostor na nalepki inhalatorja vpišite datum, do katerega morate inhalator zavreči. Ta datum morate zapisati takoj, ko inhalator vzamete iz embalaže.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Če je zdravilo shranjeno v hladilniku, inhalator vsaj eno uro pred uporabo pustite zunaj, da se ogreje na sobno temperaturo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo ANORO ELLIPTA**

Učinkovini sta umeklidinijev bromid in vilanterol.

Z enim vdihom dobite odmerek (odmerek, ki pride iz ustnika) 55 mikrogramov umeklidinija (to ustreza 65 mikrogramom umeklidinijevega bromida) in 22 mikrogramov vilanterola (v obliki trifenatata).

Drugi sestavini zdravila sta laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 "Zdravilo ANORO ELLIPTA vsebuje laktozo") in magnezijev stearat.

### **Izgled zdravila ANORO ELLIPTA in vsebina pakiranja**

Zdravilo ANORO ELLIPTA je prašek za inhaliranje, odmerjeni.

Inhalator Ellipta je sestavljen iz svetlo sivega plastičnega ohišja, rdečega pokrovčka ustnika in števca odmerkov. Nahaja se v embalaži iz laminatne folije, zaprti s pokrovom. Embalaža vsebuje vrečko s sušilom za zmanjšanje vlažnosti.

Učinkovini sta v inhalatorju v obliki belega praška v ločenih pretisnih omotih. Zdravilo ANORO ELLIPTA je na voljo v pakiranjih po 1 inhalator, ki vsebuje 7 ali 30 odmerkov, in v skupnem pakiranju, ki vsebuje 90 (3 inhalatorji po 30) odmerkov. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk

Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irska

**Proizvajalec:**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +356 80065004

**Deutschland**

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

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081100

**Eesti**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

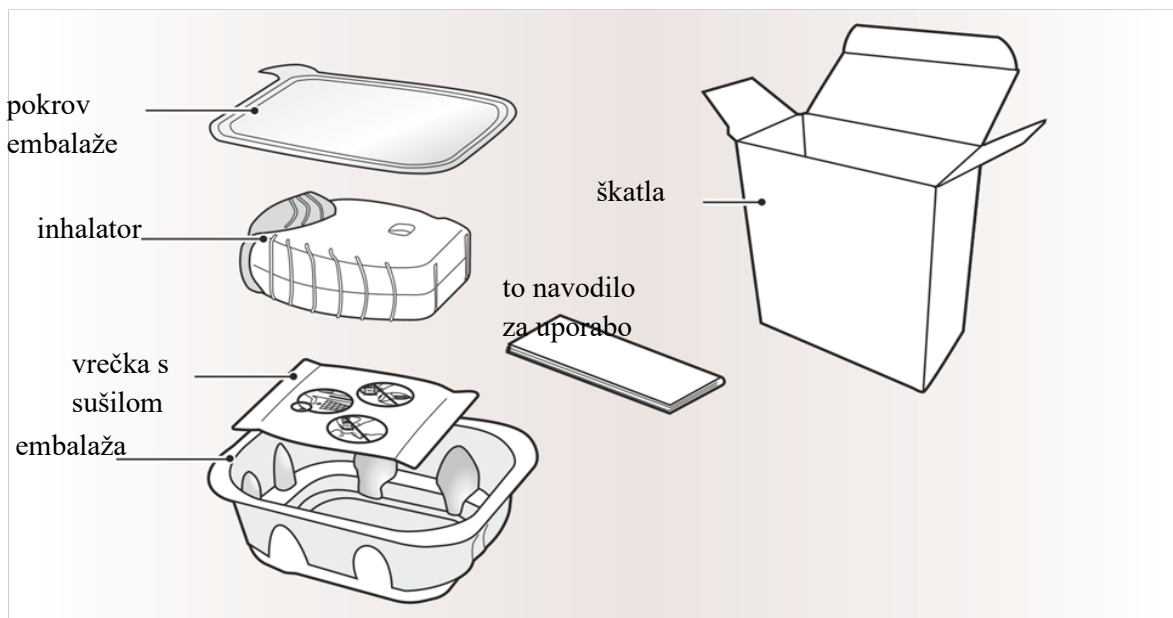
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Navodila za uporabo

### Kaj je inhalator ELLIPTA?

Ko zdravilo ANORO ELLIPTA uporabite prvič, vam ni treba preverjati, ali inhalator deluje pravilno; inhalator vsebuje predhodno odmerjene odmerke zdravila in je pripravljen za takojšnjo uporabo.

### Škatla vašega zdravila ANORO ELLIPTA vsebuje



Inhalator se nahaja v embalaži. **Ne odpirajte embalaže, dokler niste pripravljeni na začetek uporabe vašega novega inhalatorja.** Ko ste pripravljeni za uporabo vašega inhalatorja, odlepите pokrov embalaže. Embalaža vsebuje vrečko s **sušilom** za zmanjšanje vlažnosti. To vrečko s sušilom zavržite – ne smete je odpreti, zaužiti ali vdihniti (inhalirati).



Ko inhalator vzamete iz embalaže, je v položaju "zaprto". **Ne odpirajte inhalatorja, dokler niste pripravljeni za vdihovanje odmerka zdravila.** Ko embalažo odprete, v predvideni prostor na nalepki inhalatorja vpišite datum "Zavržite do". Datum "Zavržite do" je 6 tednov od datuma, ko ste odprli embalažo. Po tem datumu inhalatorja ne smete več uporabljati. Po prvem odprtju embalažo lahko zavržete.

Če je inhalator shranjen v hladilniku, pustite, da se segreje na sobno temperaturo vsaj eno uro pred uporabo.

Spodaj navedena navodila po korakih za uporabo inhalatorja veljajo za inhalator s 30 odmerki (30-dnevna zaloga) in za inhalator s 7 odmerki (7-dnevna zaloga).

## 1) Pred začetkom uporabe preberite navodila.

**Če pokrovček odprete in zaprete, ne da bi vdihnilo zdravilo, boste izgubili odmerek.**

Izgubljeni odmerek bo varno shranjen v inhalatorju, vendar vam ne bo več na voljo.

Ne more se zgoditi, da bi pri eni inhalaciji pomotoma vzeli dodatno količino zdravila ali dvojen odmerek.

### Števec odmerkov

Števec odmerkov kaže, koliko odmerkov zdravila je še v inhalatorju.

**Preden inhalator prvič uporabite, kaže točno 30 odmerkov.**

Nato odšteva po **1** vsakokrat, ko odprete pokrovček.

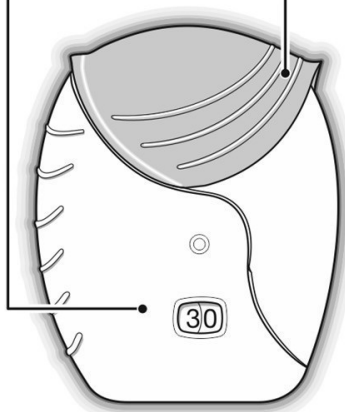
**Ko ostane v inhalatorju manj kot 10 odmerkov, postane pol števca rdečega.**

Po uporabi zadnjega odmerka **je pol števca rdečega in števec kaže 0.** Inhalator je zdaj prazen.

Če odprete pokrovček po tem, se bo števec odmerkov s pol rdečega spremenil v povsem rdečega.

### Pokrovček

Vsakokrat, ko pokrovček odprete, pripravite en odmerek zdravila.

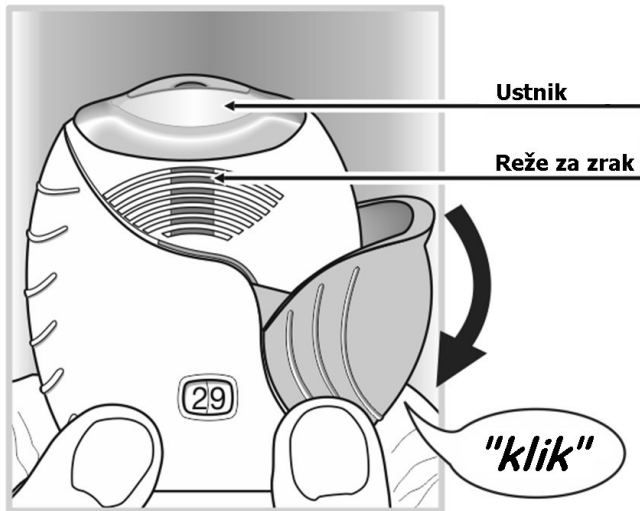


## 2) Priprava odmerka

**Pokrovček odprite šele, ko ste pripravljeni, da uporabite odmerek.**

**Inhalatorja ne stresajte.**

- **Potisnite pokrovček navzdol, dokler ne zaslišite "klik".**



Zdravilo je zdaj pripravljeno za inhaliranje.

Števec odmerkov za potrditev odšteva po 1.

- Če se število na števcu odmerkov ne zmanjša, ko zaslišite "klik", inhalator ne bo oddal zdravila.  
Vrnite ga farmacevtu in se z njim posvetujte.

### 3) Vdihnite zdravilo

- Medtem ko inhalator držite odmaknjen od ust, izdihnite čim bolj globoko, a ne toliko, da bi bilo neprijetno.  
Ne izdihnite v inhalator.
- Položite ustnik čvrsto med ustnici in ga trdno stisnite.  
Ne prekrivajte rež za zrak s prsti.

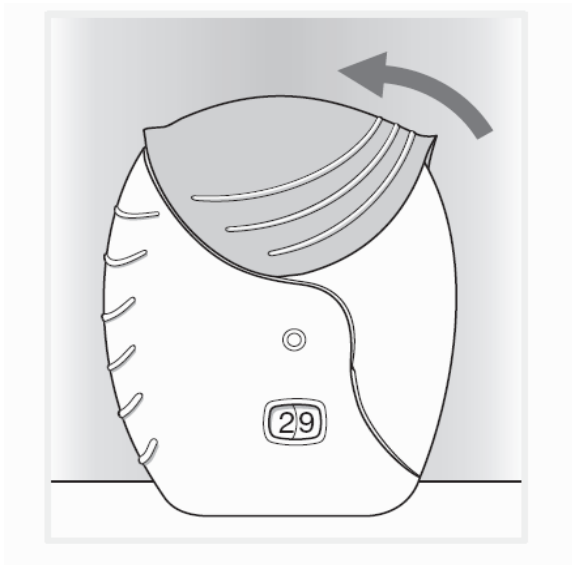


- Naredite en dolg, enakomeren, globok vdih. Zadržite ga, kolikor dolgo je le mogoče (vsaj 3 do 4 sekunde).
- Vzemite inhalator iz ust.
- Počasi in previdno izdihnite.

**Zdravila morda ne boste ne okusili ne občutili, tudi če inhalator uporabljate pravilno.**

Če želite očistiti ustnik, uporabite **suho krpico**, **preden** zaprete pokrovček.

**4) Zaprite pokrovček inhalatorja**



Potisnite pokrovček navzgor, kolikor daleč gre, da boste pokrili ustnik.