I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

ANORO ELLIPTA 55 mikrogramm/22 mikrogramm adagolt inhalációs por

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

65 mikrogramm umeklidinium-bromidot (amely megfelel 55 mikrogramm umeklidiniumnak) és
22 mikrogramm vilanterolt (trifenatát formájában) tartalmaz kifújt adagonként (szájfeltétből kiáramló adag).
Ez 74,2 mikrogramm umeklidinium-bromid (amely megfelel 62,5 mg umeklidiniumnak) és 25 mikrogramm vilanterol (trifenatát formájában) készülékben levő adagnak felel meg.

Ismert hatású segédanyag
Megközelítően 24 mg laktózt (monohidrát formájában) tartalmaz kifújt adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Adagolt inhalációs por (inhalációs por).

Fehér por világosszürke színű inhalátorban (ELLIPTA), piros szájfeltét fedővel és adagszámlálóval.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az ANORO ELLIPTA fenntartó bronchodilatator kezelésre javallott krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő felnőtt betegek tüneteinek enyhítése céljából.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott és maximális adag egy belégzés naponta egyszer.

Az ANORO ELLIPTA-t minden nap, a nap azonos időszakában kell alkalmazni a bronchodilatatio fenntartása céljából. Ha egy adag kimaradt, a soron következő adagot a következő napon, a szokásos időpontban kell belélegezni.

Különleges betegcsoportok
Idősek

A 65 éves életkor feletti betegeknél nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása. Az ANORO ELLIPTA-t nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, ezért óvatosság szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az ANORO ELLIPTA-nak (18 évesnél fiatalabb) gyermekek és serdülők esetében, COPD javallat esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Csak inhalációra alkalmazható.

A 30 adagos inhalátor (30 napra elegendő adag) alábbiakban bemutatott használati útmutatója a 7 adagos inhalátorra (7 napra elegendő adag) is vonatkozik.

Az ELLIPTA inhalátor előre kimért adagokat tartalmaz, és használatra kész.

Az inhalátor egy tálcába van csomagolva, amely egy nedvszívó tasakot tartalmaz a nedvességtartalom csökkentése céljából. A nedvszívó tasakot ki kell dobni, és nem szabad kinyitni, tartalmát megenni vagy belélegezni. A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy ne nyissa ki a tálcát mindaddig, amíg nem áll készen a gyógyszeradag belégzésére.

A fóliafedéllel lezárt tálcából való első kivételét követően az inhalátor „zárt" állásban lesz. A „Megsemmisítés dátumát" fel kell írni az inhalátor címkéjén lévő területre. A „Megsemmisítés dátuma" a tálca felnyitásától számított 6 hét. Ezután az időpont után az inhalátor nem használható tovább. A tálca az első felnyitást követően eldobható.

Ha az inhalátor fedelét kinyitja és bezárja a gyógyszer belégzése nélkül, akkor az adag elveszett. Az elveszett adag biztonságban az inhalátorban marad, de a továbbiakban már nem lesz belélegezhető.

Nem lehetséges nagyobb adagok véletlenszerű alkalmazása vagy kétszeres adag egyszerre történő belégzése.

Használati útmutató:

a) Egy adag előkészítése

Nyissa fel a fedelet, ha készen áll az adag belégzésére. Ne rázza fel az inhalátort!

Húzza lefelé a fedelet addig, amíg egy kattanást hall. A gyógyszer most készen áll a belégzésre.

Az adagszámláló 1-gyel kisebb számot mutat ennek jelzéseként. Ha az adagszámláló nem mutat 1-gyel kisebb számot, amikor a kattanó hang hallatszik, az inhalátor nem fogja kibocsátani az adagot. Vigye vissza a készüléket a gyógyszerészhez, és kérjen tanácsot.

b) Hogyan lélegezze be a gyógyszert

Tartsa az inhalátort távol a szájától, és lélegezzen ki kényelmesen. Ne fújja a levegőt az inhalátorba.

Vegye a szájfeltétet az ajkai közé, majd szorosan zárja össze körülötte az ajkait. Ne zárja el ujjaival a légnyílást.

- Vegyen egy hosszú, egyenletes, mély lélegzetet. Tartsa vissza a lélegzetét, ameddig tudja (legalább 3-4 másodpercig).
- Vegye ki az inhalátort a szájából.

- Lassan és finoman fújja ki a levegőt.

Nem feltétlenül fogja érezni a gyógyszer ízét, illetve bejutását akkor sem, ha helyesen használja az inhalátort.

Az inhalátor szájfeltétje a fedél lecsukása előtt száraz textíliával tisztítható.

c) Csukja be az inhalátort

Húzza felfelé a fedelet addig, amíg az el nem fedi a szájfeltétet.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Asthma

Ez a gyógyszer nem alkalmazható asthmás betegeknél, mert ennél a betegcsoportnál nem vizsgálták.

Paradox bronchospasmus

Az umeklidinium/vilanterol alkalmazása paradox bronchospasmust okozhat, amely életveszélyes is lehet. Ha paradox bronchospasmus alakul ki, a kezelést azonnal abba kell hagyni és szükség esetén alternatív terápiát kell alkalmazni.

Nem alkalmas akut alkalmazásra

Az umeklidinium/vilanterol kombináció nem alkalmazható a bronchospasmus akut epizódjainak kezelésére.

A betegség súlyosbodása

A tünetek enyhítésére alkalmazott rövid hatástartamú bronchodilatatorok fokozódó alkalmazása a betegség feletti kontroll romlását jelzi. Amennyiben a COPD súlyosbodik az umeklidinium/vilanterol kombinációval való kezelés során, a beteg újbóli kivizsgálása és a COPD kezelési rendjének újraértékelése szükséges.

Cardiovascularis hatások

Cardiovascularis hatások, mint a szívritmuszavarok (pl. pitvarfibrillatio és tachycardia) észlelhetőek a muszkarinreceptor-antagonisták és szimpatomimetikumok alkalmazását követően, beleértve az umeklidinium/vilanterol kombinációt (lásd 4.8 pont). A klinikailag jelentős, nem kontrollált cardiovascularis betegségben szenvedő betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból. Ezért az umeklidinium/vilanterol kombinációt óvatosan kell adni súlyos cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknek.

Antimuszkarin hatás

Antimuszkarin hatása miatt az umeklidinium/vilanterol kombinációt óvatosan kell alkalmazni vizeletretenció, illetve szűk zugú glaucoma esetén.

Hypokalaemia

A béta$_2$-adrenerg agonisták egyes betegeknél jelentős mértékű hypokalaemiát idézhetnek elő, amely cardiovascularis mellékhatásokat okozhat. A szérumkáliumszint csökkenése általában átmeneti, nem igényel pótlást.

Az umeklidinium/vilanterol kombinációval klinikai vizsgálatokban, az ajánlott terápiás adag mellett nem figyeltek meg klinikailag jelentős hypokalaemiát. Óvatosság szükséges olyan esetekben, amikor az umeklidinium/vilanterol kombinációt olyan gyógyszerekkel alkalmazzák egyidejűleg, amelyek szintén képesek hypokalaemia kiváltására (lásd 4.5 pont).

Hyperglykaemia

A béta$_2$-adrenerg agonisták egyes betegeknél átmeneti hyperglykaemiát okozhatnak.

Az umeklidinium/vilanterol kombinációval klinikai vizsgálatokban, az ajánlott terápiás adag mellett nem figyeltek meg a plazma glükózszintre gyakorolt klinikailag jelentős hatást. Az umeklidinium/vilanterol kombinációval végzett kezelés kezdetén cukorbetegeknél gyakrabban kell ellenőrizni a plazma glükózszintet.

Egyidejűleg fennálló kórképek

Az umeklidinium/vilanterol kombinációt óvatosan kell alkalmazni konvulzióval járó betegségekben vagy thyreotoxicosisban, valamint olyan betegeknél, akik szokatlanul erős módon reagálnak a béta$_2$-adrenerg agonistákra.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem alkalmazható.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Az umeklidinium/vilanterol kombináció klinikai dózisai mellett nem valószínű a klinikailag jelentős gyógyszerkölcsönhatások kialakulása a belélegzett dózisokat követő alacsony plazmakoncentráció miatt.

Béta-blokkolók

A béta$_2$-adrenerg blokkolók csökkenthetik vagy antagonizálhatják a béta$_2$-adrenerg agonisták, pl. a vilanterol hatását. A nem-szelektív vagy a szelektív béta-adrenerg blokkolók egyidejű alkalmazását kerülni kell, hacsak nincs meggyőző érv az alkalmazásukra.

Metabolikus és transzporter-alapú kölcsönhatások

A vilanterol a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) enzim szubsztrátja. Az erős CYP3A4-gátlók (pl. ketokonazol, klaritromicin, itrakonazol, ritonavir, telitromicin) egyidejű alkalmazása gátolhatja a vilanterol metabolizmusát és fokozza szisztémás expozícióját. A ketokonazol (400 mg) egyidejű alkalmazása egészséges önkéntesekben 65%-kal növelte a vilanterol $AUC_{(0-1)}$ átlagértékét és 22%-kal a C_{max}-ot. A vilanterol-expozíció növekedése nem mutatott összefüggést a béta-adrenerg agonistákhoz köthető szisztémás hatások növekedésével a szívfrekvenciára, a szérum káliumszintjére, illetve a QT-intervallumra (a Friderica-módszer alkalmazásával korrigálva). Óvatosság szükséges az umeklidinium/vilanterol kombináció ketokonazollal és más erős CYP3A4-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása esetén, mert fennáll a vilanterol fokozott szisztémás expozíciójának a lehetősége, amely a mellékhatások kockázatának fokozódásához vezethet. A verapamil, amely közepesen erős CYP3A4-gátló, nem befolyásolta jelentős mértékben a vilanterol farmakokinetikáját.

Az umeklidinium a citokróm P450 2D6 (CYP2D6) szubsztrátja. Az umeklidinium dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikáját olyan egészséges önkénteseknél vizsgálták, akiknek hiányzott CYP2D6 enzimje (gyenge metabolizálók). Nyolcszor nagyobb adagnál nem észleltek az umeklidinium AUC-, illetve C_{max}-értékre gyakorolt hatást. Az umeklidinium AUC kb. 1,3-szeres emelkedését figyelték meg 16-szor magasabb adag mellett, de az umeklidinium C_{max}-értéke nem változott. Ezen változások nagyságát figyelembe véve nem várható klinikailag jelentős kölcsönhatás, ha az umeklidinium/vilanterol kombinációt CYP2D6-gátlókkal egyidejűleg alkalmazzák, vagy ha genetikailag CYP2D6 aktivitás hiányos betegeknek (gyenge metabolizálóknak) adják.

Az umeklidinium és a vilanterol egyaránt szubsztrátja a P-glikoprotein transzporternek (P-gp). Egészséges önkénteseken vizsgálták a közepesen erős P-gp-gátló (napi egyszer 240 mg) verapamilnak az umeklidinium és a vilanterol dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikájára gyakorolt hatását. A verapamil nem gyakorolt hatást az umeklidinium, illetve a vilanterol C_{max}-értékére. Az umeklidinium AUC kb. 1,4-szeres emelkedését figyelték meg, míg a vilanterol AUC nem változott. E változások nagyságát figyelembe véve nem várható klinikailag jelentős gyógyszerkölcsönhatás, mikor az umeklidinium/vilanterol kombinációt P-gp-gátlókkal egyidejűleg alkalmazzák.

Egyéb antimuszkarin gyógyszerek és szimpatomimetikumok

Az umeklidinium/vilanterol kombináció egyidejű alkalmazását nem vizsgálták más, hosszú hatástartamú muszkarinantagonistákkal, hosszú hatástartamú béta$_2$-adrenerg agonistákkal vagy olyan gyógyszerekkel, amelyek ilyen típusú hatóanyagok valamelyikét tartalmazzák. Az egyidejű alkalmazás nem ajánlott, mert potencírozhatja az inhalációs muszkarinantagonisták vagy béta$_2$-adrenerg agonisták mellékhatásait (lásd 4.4 és 4.9 pontok).

Hypokalaemia

A metilxantin-származékokkal, szteroidokkal vagy nem káliumspóroló diuretikumokkal végzett egyidejű, hypokalaemiát okozó kezelés potencírozhatja a béta$_2$-adrenerg agonisták hypokalaemiás hatásait, így alkalmazásuk esetén óvatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Egyéb COPD-ben alkalmazott gyógyszerek

Bár nem végeztek formális *in vivo* gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálatokat, alkalmaztak egyidejűleg inhalált umeklidinium/vilanterol kombinációt más COPD-ben adott gyógyszerekkel, köztük rövid hatástartamú szimpatomimetikus bronchodilatatorokkal és inhalációs kortikoszteroidokkal, gyógyszerkölcsönhatások klinikai bizonyítéka nélkül.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az umeklidinium/vilanterol kombináció terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során, a vilanterol klinikailag nem releváns expozíciós szinteken történő alkalmazását követően reproduktív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Az umeklidinium/vilanterol kombináció csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha az anyánál várható terápiás előnyök igazolják a potenciális magzati kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az umeklidinium, illetve a vilanterol kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Azonban más béta$_2$-adrenerg agonistákat kimutattak az anyatejben. Az újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják umeklidinium/vilanterol kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nincs adat az umeklidinium/vilanterol kombináció emberi termékenységre gyakorolt hatásairól. Az állatkísérletek nem jeleztek termékenységre gyakorolt hatásokat az umeklidinium/vilanterol kombinációval.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az umeklidinium/vilanterol kombináció nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az umeklidinium/vilanterol kombinációval leggyakrabban jelentett mellékhatás a nasopharyngitis (9%).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az ANORO ELLIPTA biztonságossági profilja az umeklidinium/vilanterol kombinációval, valamint az egyes összetevőkkel a 6855 COPD-s beteget magában foglaló klinikai fejlesztési program során szerzett biztonságossági tapasztalatokon és spontán mellékhatásjelentéseken alapul. A klinikai fejlesztési program magában foglalt 2354 olyan beteget, akik 24 hetes vagy hosszabb III. fázisú klinikai vizsgálatokban naponta egyszer részesültek umeklidinium/vilanterol kezelésben; közülük 1296 beteg az ajánlott 55/22 mikrogramm adagot kapta 24 hetes vizsgálatokban, 832 beteg egy 113/22 mikrogrammos nagyobb adagot kapott 24 hetes vizsgálatokban, és 226 beteg 113/22 mikrogrammos adagot kapott egy 12 hónapos vizsgálatban.

Az alábbi táblázatban megadott mellékhatásokhoz rendelt gyakorisági adatok nyers incidencia arányokat tartalmaznak, amelyeket összegzett módon öt 24 hetes vizsgálatban és a 12 hónapos biztonságossági vizsgálatban figyeltek meg.

A gyakorisági adatok csoportosítására az alábbi kategóriákat alkalmazták: nagyon gyakori (≥1/10), gyakori (≥1/100 - <1/10), nem gyakori (≥1/1000 - <1/100), ritka (≥1/10 000 - <1/1000); nagyon ritka (<1/10 000) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	**Mellékhatás**	**Gyakoriság**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	húgyúti fertőzések	Gyakori
	sinusitis	Gyakori
	nasopharyngitis	Gyakori
	pharyngitis	Gyakori
	felső légúti fertőzés	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	túlérzékenységi reakciók, köztük:	
	bőrkiütés	Nem gyakori
	anaphylaxia, angiooedema és csalánkiütés	Ritka
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	Gyakori
	tremor	Nem gyakori
	ízérzészavar	Nem gyakori
	szédülés	Nem ismert
Szembetegségek és szemészeti tünetek	homályos látás	Ritka
	glaucoma	Ritka
	emelkedett intraocularis nyomás	Ritka
	szemfájdalom	Ritka
Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek	pitvarfibrillatio	Nem gyakori
	supraventricularis tachycardia	Nem gyakori
	idioventricularis ritmus	Nem gyakori
	tachycardia	Nem gyakori
	supraventricularis extrasystolék	Nem gyakori
	palpitatio	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	köhögés	Gyakori
	oropharyngealis fájdalom	Gyakori
	dysphonia	Nem gyakori
	paradox bronchospasmus	Ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	székrekedés	Gyakori
	szájszárazság	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	izomgörcsök	Nem gyakori

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	vizeletretenció dysuria húgyhólyagkimeneti obstructio	Ritka Ritka Ritka

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az umeklidinium/vilanterol kombináció túladagolása valószínűleg az egyes hatóanyagok hatásainak megfelelő panaszokat és tüneteket vált ki, amelyek megfelelnek az ismert inhalációs muszkarinantagonista mellékhatásoknak (pl. szájszárazság, vizuális accomodatiós zavarok és tachycardia), illetve azoknak, amelyeket más béta$_2$-adrenerg-agonisták túladagolása vált ki (pl. szívritmuszavarok, remegés, fejfájás, palpitatiók, émelygés, hyperglykaemia és hypokalaemia).

Ha túladagolás fordul elő, a beteget tüneti kezelésben kell részesíteni, szükség szerinti megfelelő monitorozás mellett.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Obstruktív légúti betegségekre ható gyógyszerek, adrenerg és antikolinerg szerek kombinációja, beleértve a kortikoszteroidok hármas kombinációját. ATC kód: R03AL03

Hatásmechanizmus

Az umeklidinium/vilanterol egy inhalációs, hosszú hatástartamú muszkarinreceptor-antagonista és hosszú hatástartamú béta$_2$-adrenerg agonista (LAMA/LABA) kombinációja. *Per os* inhalálást követően mindkét hatóanyag helyileg fejti ki hatását a légutakban, ahol különböző mechanizmusokkal bronchodilatatiót idéz elő.

Umeklidinium
Az umeklidinium hosszú hatástartamú muszkarinreceptor-antagonista (antikolinergnek is nevezik). Ez a hatóanyag egy kvinuklidin-származék, amely aktivitást mutat számos muszkarinreceptor-altípuson. Az umeklidinium azáltal fejt ki bronchodilatator hatást, hogy kompetitíven gátolja az acetilkolin kötődését a muszkarinreceptorokhoz a légutak simaizomzatában. Az umeklidinium *in vitro* lassú reverzíbilitást mutatott a humán M3 muszkarinreceptor-altípuson, míg *in vivo* hosszú időtartamú hatást, amikor preklinikai modellekben közvetlenül a tüdőbe adagolták.

Vilanterol
A vilanterol egy szelektív, hosszú hatástartamú béta$_2$-adrenerg receptor agonista (LABA).
A béta$_2$-adrenoreceptor agonista gyógyszerek, köztük a vilanterol farmakológiai hatásai legalább részben az intracelluláris adenilát-cikláz stimulálására vezethetők vissza, amely enzim az adenozin-trifoszfát (ATP) ciklikus-3', 5'-adenozin-monofoszfáttá (ciklikus AMP) való átalakulását katalizálja. A megnövekedett ciklikus AMP-szint ellazítja a hörgő simaizomzatát és gátolja az azonnali túlérzékenységi reakció mediátorainak felszabadulását a sejtekből, különösen a hízósejtekből.

Farmakodinámiás hatások

III. fázisú, 6 hónapos vizsgálatokban az umeklidinium/vilanterol kombináció a légzésfunkció klinikailag jelentős javulását eredményezte a placebóhoz képest (az 1 másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat [FEV_1] formájában mérve) 24 órán át, napi egyszeri adagolást követően, amely az első adag beadásától számított 15 perc múltán már észlelhető volt (a javulás a placebóhoz képest 112 ml ($p<0,01^*$) volt). A FEV_1 maximális javulásának átlagértéke az adagolást követő első 6 órában a 24. héten 224 ml ($p<0,001^*$), volt a placebóhoz képest. Nem volt bizonyíték az ANORO ELLIPTA tachyphylaxist okozó hatására az idő függvényében.

A szív elektrofiziológiás jellemzőire gyakorolt hatás
Az umeklidinium/vilanterol kombináció QT-szakaszra gyakorolt hatását egy placebo- és aktív (moxifloxacin) kontrollos QT-vizsgálatban tanulmányozták, amelyben naponta egyszer 113/22 mikrogramm, illetve 500/100 mikrogramm umeklidinium/vilanterol előre kimért adagot alkalmaztak (előre kimért adag, amelyben az umeklidinium mennyisége az ajánlott adag nyolcszorosa, míg a vilanterolé az ajánlott adag négyszerese) 10 napon át, 103 egészséges önkéntesnél. A QT-szakasz megnyúlásának maximális átlagkülönbsége (a Fridericia-módszer alkalmazásával korrigálva, QT_cF) a placebóhoz képest a kiindulási időszakra végzett korrekciót követően 4,3 (90% CI = 2,2-6,4) ezredmásodperc volt 10 perccel az umeklidinium/vilanterol 113/2 mikrogramm alkalmazása és 8,2 (90% CI = 6,2-10,2) ezredmásodperc 30 perccel az umeklidinium/vilanterol 500/100 mikrogramm alkalmazása után. Ily módon az umeklidinium/vilanterol 113/22 mikrogramm esetében nem figyeltek meg a QT-szakasz megnyúlásával kapcsolatos, klinikailag releváns pro-arrhythmogén potenciált.

A szívfrekvencia dózisfüggő emelkedését is megfigyelték. A szívfrekvencia maximális átlagkülönbsége a placebóhoz képest a kiindulási időszakra végzett korrekciót követően 8,4 ütés/perc (90% CI = 7,0-9,8) volt 10 perccel az umeklidinium/vilanterol 113/22 mikrogramm, és 20,3 ütés/perc (90% CI = 18,9-21,7) az 500/100 mikrogramm előre kimért adag alkalmazása után.

Ezen felül nem figyeltek meg a szívritmusra gyakorolt, klinikailag jelentős hatásokat 53, COPD-ben szenvedő, egy 6 hónapos vizsgálatban naponta egyszer 55/22 mikrogramm umeklidinium/vilanterol kombinációval kezelt beteg, valamint egy másik 6 hónapos vizsgálatban további 55, naponta egyszer 113/22 mikrogramm adaggal kezelt beteg, és a 12 hónapos vizsgálatban résztvevő 226, naponta egyszer 113/22 mikrogramm adagot kapó beteg 24 órás Holter készülékkel végzett megfigyelése során.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A naponta egyszer alkalmazott umeklidinium/vilanterol kombináció klinikai hatásosságát és biztonságosságát nyolc III. fázisú klinikai vizsgálatban tanulmányozták 6835, olyan felnőtt betegnél, akiknél a klinikai diagnózis COPD volt: 5618 beteg öt 6 hónapos vizsgálatban (két placebokontrollos és három aktív [tiotropium] komparátor kontrollos), 655 beteg két 3 hónapos fizikai terhelés-toleranciát/légzésfunkciót vizsgáló, és 562 beteg a 12 hónapos támogató vizsgálatban vett részt.

* A tanulmányban használt step-down statisztikai eljárást egy olyan összehasonlítás keretein belül végezték, amely nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét. Ennek következtében erre az összehasonlításra nem lehet statisztikai szignifikanciát igazolni.

A légzésfunkcióra gyakorolt hatás
Az ANORO ELLIPTA több vizsgálatban javulást idézett elő a légzésfunkcióban (definíció: az adagolási intervallum végén mért FEV_1 kiindulási állapothoz képest mért értéke). Egy 6 hónapos III. fázisú vizsgálatban az ANORO ELLIPTA a placebóhoz és mindkét monoterápiás kezelési ághoz képest statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a 24. héten az adagolási intervallum végén mért FEV_1 értékben (elsődleges végpont). Ezen felül az ANORO ELLIPTA klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulást idézett elő az adagolási intervallum végén mért FEV_1-ben a tiotropiumhoz képest a három 6 hónapos aktív komparátoros vizsgálat közül kettőben, és a tiotropiumnál numerikusan nagyobb javulást észleltek a harmadik aktív komparátoros vizsgálatban (lásd 1. táblázat). A bronchodilatatiós hatás az idő függvényében nem gyengült.

A tünetekre gyakorolt hatások
Légszomj:
Az ANORO ELLIPTA a légszomj statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős csökkenését eredményezte a 24. héten a TDI fokális pontszám emelkedése alapján (másodlagos végpont) a placebóhoz képest (lásd 1. táblázat). A TDI fokális pontszám javulása mindkét monokomponensű hatóanyaggal és a tiotropiummal összehasonlítva nem volt statisztikailag szignifikáns mértékű (lásd 1. táblázat).

A legalább 1 TDI fokális pontértéknyi minimális klinikailag jelentős különbséget (minimum clinically important difference – MCID) mutató betegek aránya a 24. héten nagyobb volt az ANORO ELLIPTA esetében (58%), a placebóval (41%) és a monoterápiásan alkalmazott két hatóanyaggal (53% az umeklidiniummal és 51% a vilanterollal) összevetve.

Egészséggel kapcsolatos életminőség
Az ANORO ELLIPTA az egészséggel kapcsolatos életminőségben is javulást eredményezett a St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) alkalmazásával mérve, amint azt az SGRQ összpontszám 24. héten mért csökkenése mutatja a placebóhoz és mindkét monoterápiásan alkalmazott hatóanyaghoz képest (lásd 1. táblázat). Az ANORO ELLIPTA statisztikailag szignifikáns csökkenést idézett elő az SGRQ pontszámban a tiotropiumhoz képest a három aktív komparátoros vizsgálat közül egyben (lásd 1. táblázat).

Azon betegek aránya, akiknél legalább az MCID szintjén tapasztaltak terápiás választ az SGRQ pontszámban (definíció: 4 egységnyi csökkenés a kiindulási értékről) a 24. héten, az ANORO ELLIPTA alkalmazása esetén nagyobb (49%) volt a placebóhoz (34%), illetve mindkét monoterápiásan alkalmazott hatóanyaghoz képest (44% az umeklidinium és 48% a vilanterol esetében). Egy aktív komparátoros vizsgálatban az ANORO ELLIPTA-t kapó betegek százalékosan nagyobb aránya reagált az SGRO pontszám klinikailag jelentős javulásával a 24. héten (53%), a tiotropiummal összehasonlítva (46%). A másik két aktív komparátoros vizsgálatban hasonlóképpen a betegek nagyobb aránya érte el legalább az MCID értéket az ANORO ELLIPTA-val és a tiotropiummal; 49% az 55/22 mikrogrammos ANORO ELLIPTA-val és 55% a tiotropiummal.

Sürgősségi gyógyszerek alkalmazása
Az ANORO ELLIPTA a placebóhoz és az umeklidiniumhoz képest az 1.-24. héten csökkentette a szalbutamol sürgősségi gyógyszerként történő alkalmazását (lásd 1. táblázat), és a kiindulási értékhez képest növelte az olyan napok arányát, amikor nem volt szükség sürgősségi gyógyszerre (átlagban 11,1%), szemben a placebo esetében a kiindulási értékhez képest megfigyelt csökkenéssel (átlagban 0,9%).

A három 6 hónapos aktív komparátor-kontrollos vizsgálatban az ANORO ELLIPTA tiotropiummal összehasonlítva csökkentette a szalbutamol sürgősségi gyógyszer használatát; két vizsgálatban statisztikailag szignifikáns csökkenést figyeltek meg (lásd 1. táblázat). Az ANORO ELLIPTA mindhárom vizsgálatban a kiindulási értékhez képest nagyobb mértékben növelte az olyan napok arányát, amikor nem volt szükség sürgősségi gyógyszerekre (átlagban a 17,6% - 21,5% tartományban) a tiotropiummal szemben (átlagban a 11,7%,- 13,4% tartományban).

1. táblázat: Légzésfunkció, tüneti és egészséggel kapcsolatos életminőség kimenetelek a 24. héten

A kezelési paraméterek összehasonlítása az ANORO ELLIPTA 55/22 mcg-mal	**Kezelési különbség[1] (95%-os konfidencia intervallum, p-érték)**			
	Adagolási intervallum végén mért FEV1 (ml)	**TDI fokális pontszám**	**SGRQ összpontszám**	**Sürgősségi gyógyszerek alkalmazása[3]**
ANORO ELLIPTA (n = 413) versus 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) versus umeklidinium 55 mcg (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) versus vilanterol 22 mcg (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) versus tiotropium 18 mcg (n = 451) (ZEP117115 vizsgálat)	112 (81, 144) <0,001	n/é	-2,10 (-3,61; -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7; -0,2) <0,001
ANORO ELLIPTA (n = 207) versus tiotropium 18 mcg (N = 203) (DB2113360 vizsgálat)	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) versus tiotropium 18 mcg (n = 215) (DB2113374 vizsgálat)	60 (10, 109) 0,018*		-0,17 (-2,85; 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2; 0,0) 0,069

n= a beválasztás szerinti populáció betegszáma
mcg = mikrogramm
n/é = nem értékelték
1. Legkisebb négyzetek átlaga
2. Összesített adatok a DB2113360 és a DB2113374 vizsgálatból
3. Különbség a napi adagok (puffok) számának átlagértékében az 1.-24. héten

Egy nagyobb (113/22 mikrogrammos) umeklidinium/vilanterol adagot szintén vizsgáltak a 24 hetes placebokontrollos klinikai vizsgálatban és a három 24 hetes aktív kontrollos vizsgálat közül kettőben. Az

* A vizsgálatban használt step-down statisztikai eljárást egy olyan összehasonlítás keretein belül végezték, amely nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét. Ennek következtében erre az összehasonlításra nem lehet statisztikai szignifikanciát igazolni.

eredmények hasonlóak voltak azokhoz, mint amiket az ANORO ELLIPTA dózissal kaptak, és további támogató bizonyítékot szolgáltattak az ANORO ELLIPTA hatásosságát illetően.

COPD exacerbatiók
A 24 hetes COPD-ben szenvedő betegekkel végzett placebo-kontrollos vizsgálat során az ANORO ELLIPTA a közepesen súlyos/súlyos COPD exacerbatiók kockázatát a placebóhoz képest 50%-kal (az első exacerbatióig eltelt időtartam analízise alapján: hazárd ráta (HR) 0,5; 95%-os CI: 0,3; 0,8; p = 0,004*), az umeklidiniumhoz képest 20%-kal (HR 0,8; 95%-os CI: 0,5; 1,3; p = 0,391), míg a vilanterolhoz képest 30%-kal (HR 0,7; 95%-os CI: 0,4; 1,1; p = 0,121) csökkentette. A három, COPD-ben szenvedő betegen végzett aktív komparátoros vizsgálatból a közepesen súlyos/súlyos COPD exacerbatio kockázata a tiotropiumhoz képest az egyik vizsgálatban 50%-kal csökkent (HR 0,5; 95%-os CI:0,3; 1,0; p = 0,044). Két másik vizsgálatban a közepen súlyos vagy súlyos COPD exacerbatiók 20%-kal (HR 1,2; 95%-os CI:0,5; 2,6; p = 0,709), illetve 90%-kal (HR 1,9; 95%-os CI: 1,0; 3,6; p = 0,062) nőttek. Ezeket a vizsgálatokat nem tervezték célzottan a kezelések COPD exacerbatióra gyakorolt hatásának értékelésére, és a betegeket kihagyták a vizsgálatból, ha exacerbatio fordult elő.

Támogató hatásossági vizsgálatok
Egy randomizált, kettősvak, 52 hetes időtartamú vizsgálatban (CTT116855, IMPACT) 10 355 tünetes COPD-ben szenvedő és a megelőző 12 hónapban 1 vagy több közepesen súlyos/súlyos exacerbatión átesett beteget randmizáltak (1:2:2) az alábbi csoportok valamelyikébe: az umeklidinium/vilanterol (UMEC/VI 55/22 mikrogramm), a flutikazon-furoát/umeklidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI 92/55/22 mikrogramm) vagy a flutikazon-furoát/vilanterol (FF/VI 92/22 mikrogramm). A betegek a gyógyszert naponta egy alkalommal, egyszeri inhalálással kapták. Elsődleges végpontként a kezelés során kialakult közepesen súlyos és súlyos exacerbatiók szolgáltak az FF/UMC/VI kezelésben részesülőknél az FF/VI és az UMEC/VI kezeléssel összehasonlításban. Az exacerbatiók átlagos éves rátája 0,91 volt az FF/UMEC/VI csoportban, 1,07 az FF/VI csoportban, illetve 1,21 az UMEC/VI csoportban.

Az FF/UMEC/VI csoport FF/VI csoporttal való összehasonlításban a közepesen súlyos/súlyos exacerbatiók statisztikailag szignifikáns, 14,8%-os csökkenését eredményezte (az első exacerbatióig eltelt időtartam elemzése alapján) (hazárd ráta: 0,85; 95%-os CI: 0,80; 0,91; p < 0,001), míg az FF/UMEC/VI csoport UMEC/VI csoporttal való összehasonlításában a közepesen súlyos/súlyos exacerbatiók statisztikailag szignifikáns, 16,0%-os csökkenést mutattak (az első exacerbatióig eltelt időtartam elemzése alapján) (hazárd ráta: 0,84; 95%-os CI: 0,78; 0,91; p < 0,001).

Terhelés-tolerancia és tüdőtérfogat
Az ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogramm egy vizsgálatban a placebóhoz képest javította a terhelés-tolerancia időtartamát a terheléses fordulópontos járásteszttel (endurance shuttle walk test – ESWT) értékelve, továbbá két vizsgálatban placebóhoz képest a tüdőtérfogat vizsgálati értékét hyperinflált tüdejű COPD-s felnőtt betegnél (funkcionális reziduális kapacitás [FRC] >120%). Az első vizsgálatban az ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogramm a placebóhoz képest a 12. héten statisztikailag szignifikáns és klinikailag releváns (a minimális klinikailag jelentős különbség (MCID) alapján a 45-85 másodperc között) javulást eredményezett a terhelés-tolerancia időtartamában (exercise endurance time – EET) 3 órával az adagolás után mérve, a 12. héten (69,4 másodperc, [p = 0,003]). A 2. napon az EET javulását észlelték a placebóhoz képest, amely fennmaradt a 6. és a 12. héten is. A második vizsgálatban az EET kezelési különbsége az ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogramm és a placebo között 21,9 másodperc volt (p = 0,234) a 12. héten.

Az első vizsgálatban az ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogramm szintén statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a placebóval szemben a 12. héten az adagolási intervallum végén mért tüdőtérfogat kiindulási értékről történő változásában 3 órával az adagolás után és az adagolási időszak végén (belégzési kapacitás: 237 ml, illetve 316 ml a megadott sorrendben, reziduális térfogat: -466 ml, illetve -643 ml és funkcionális kapacitás: -351 ml, illetve -522 ml a megadott sorrendben; az összes p<0,001). A második vizsgálatban az ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogramm a 12. héten a placebóhoz képest javulást mutatott az adagolási intervallum végén mért tüdőtérfogat értékében 3 órával az adagolást követően és az adagolási intervallum végén (belégzési kapacitás: 198 ml, illetve 238 ml a megadott sorrendben, reziduális térfogat: -295 ml,

illetve -351 ml a megadott sorrendben, és funkcionális reziduális kapacitás: -238 ml, illetve -302 ml a megadott sorrendben; összes $p<0,001^{*}$).

Gyermekek és serdülők
Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az ANORO ELLIPTA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől COPD-ben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Amikor az umeklidiniumot és a vilanterolt kombinációban, inhalálva alkalmazták, mindkét hatóanyag farmakokinetikája hasonló volt ahhoz, mint amit a külön-külön alkalmazott hatóanyagok esetében észleltek. Farmakokinetikai szempontból mindkét hatóanyag különállóan kezelhető.

Felszívódás

Umeklidinium
Az umeklidinium inhalációs alkalmazását követően egészséges önkénteseknél a C_{max} 5-15 perc alatt alakult ki. Az inhalált umeklidinium abszolút biohasznosulása átlagban az adag 13%-a volt, amelyhez a *per os* felszívódás elhanyagolható mértékben járult hozzá. Az inhalált umeklidinium ismételt adagolását követően a dinamikus egyensúlyi állapot 7-10 napon belül alakult ki, 1,5-1,8-szeres akkumulációval.

Vilanterol
A vilanterol inhalációs alkalmazását követően egészséges önkénteseknél a C_{max} 5-15 perc alatt alakult ki. Az inhalált vilanterol abszolút biohasznosulásának az adag 27%-a volt, amelyhez a *per os* felszívódás elhanyagolható mértékben járult hozzá. Az inhalált vilanterol ismételt adagolását követően a dinamikus egyensúlyi állapot 6 napon belül alakult ki, 2,4-szeres akkumulációval.

Eloszlás

Umeklidinium
Intravénás alkalmazást követően egészséges önkénteseknél a megoszlási térfogat átlagértéke 86 liter volt. *In vitro* a humán plazmában a fehérjekötődés átlagértéke 89% volt.

Vilanterol
Intravénás alkalmazást követően egészséges önkénteseknél a megoszlási térfogat átlagértéke 165 liter volt dinamikus egyensúlyi állapotban. A vilanterol kis mértékben kötődik a vörösvértestekhez. *In vitro* a humán plazmában a fehérjekötődés átlagértéke 94% volt.

Biotranszformáció

Umeklidinium
In vitro vizsgálatok azt mutatták, hogy az umeklidiniumot elsősorban a citokróm P450 2D6 (CYP2D6) enzim metabolizálja, és szubsztrátja a P-glikoprotein (P-gp)-transzporternek is. Az umeklidinium elsődleges lebomlási útja oxidatív jellegű (hidroxileződés, O-dealkileződés), amelyet konjugáció követ (glukuronidáció, stb.). Ez számos metabolitot eredményez vagy csökkent, vagy meg nem határozott farmakológiai aktivitással. A metabolitok szisztémás expozíciója alacsony.

Vilanterol
In vitro vizsgálatok azt mutatták, hogy a vilanterolt elsősorban a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) enzim metabolizálja, és szubsztrátja a P-gp-transzporternek is. A vilanterol elsődleges lebomlási útja az O-dealkileződés. Ez számos metabolitot eredményez jelentősen csökkent $béta_1$- és $béta_2$-adrenerg agonista

hatással. A vilanterol *per os* adagolást követő plazma metabolikus profilja egy humán jelzett hatóanyagos vizsgálatban összhangban volt a first pass metabolizmussal. A metabolitok szisztémás expozíciója alacsony.

Elimináció

Umeklidinium
A plazma clearance érték intravénás alkalmazást követően 151 liter/óra volt. Intravénás alkalmazást követően az izotóppal jelzett beadott adag kb. 58%-a (illetve a visszanyert radioaktivitás 73%-a) az adagolást követő 192. óráig a székletbe választódott ki. Az izotóppal jelzett beadott adag 22%-a ürült a vizelettel az adagolást követő 168. óráig (a visszanyert radioaktivitás 27%-a). Az intravénás adagolást követően a gyógyszereredetű anyag székletbe való kiválasztódása az epébe történő ürülést jelezte. *Per os* alkalmazást követően egészséges férfi önkénteseknél az összradioaktivitás főként a széklettel választódott ki az adagolást követő 168. óráig (a beadott radioaktívan jelzett adag 92%-a, illetve a visszanyert radioaktivitás 99%-a). A *per os* beadott adag kevesebb, mint 1%-a (a visszanyert radioaktivitás 1%-a) választódott ki a vizelettel, amely a *per os* alkalmazást követő elhanyagolható felszívódásra utal. Az umeklidinium plazma eliminációs felezési ideje egészséges önkénteseknek 10 napon át történő inhalációs adagolást követően átlagban 19 óra volt, és dinamikus egyensúlyi állapotban 3-4%-a választódott ki változatlan formában.

Vilanterol
A vilanterol plazma clearance értéke intravénás alkalmazást követően 108 liter/óra volt. Izotóppal jelzett vilanterol *per os* beadását követően a tömeg-egyensúly vizsgálat 70%-os radioaktivitási arányt mutatott a vizeletben és 30%-osat a székletben. A vilanterol elsődleges eliminációs útja a metabolizmust követően a bomlástermékek vizelettel és széklettel történő kiürülése. A vilanterol plazma eliminációs felezési ideje 10 napon át történő inhalációs adagolást követően átlagban 11 óra volt.

Különleges betegcsoportok

Idősek
Az idősek populációját elemző farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy az umeklidinium és a vilanterol farmakokinetikája hasonló volt a 65 éves és idősebb, illetve a 65 évesnél fiatalabb COPD-s betegeknél.

Vesekárosodás
Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem észleltek bizonyítékot a szisztémás expozíció (C_{max} és AUC) emelkedésére sem az umeklidinium, sem a vilanterol esetében az umeklidinium/vilanterol kombináció alkalmazását követően (amikor az umeklidiniumot az ajánlott adag kétszeresében, a vilanterolt pedig az ajánlott adagban adták), és nem volt bizonyíték a megváltozott fehérjekötődésre a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek és az egészséges önkéntesek között.

Májkárosodás
Közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B stádium) szenvedő betegeknél nem észleltek bizonyítékot a szisztémás expozíció (C_{max} és AUC) emelkedésére sem az umeklidinium, sem a vilanterol esetében az umeklidinium/vilanterol kombináció alkalmazását követően, amikor az umeklidiniumot az ajánlott adag kétszeresében, a vilanterolt pedig az ajánlott adagban adták, és nem volt bizonyíték a megváltozott fehérjekötődésre a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek és az egészséges önkéntesek között. Az umeklidinium/vilanterol kombinációt nem értékelték súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Egyéb különleges betegcsoportok
Egy populációszintű farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy nem szükséges az adag módosítása az umeklidinium, illetve a vilanterol esetében az életkor, a rassz, a nem, az inhalációs kortikoszteroid-használat vagy a testtömeg függvényében. Egy CYP2D6 gyenge metabolizálókon végzett vizsgálat nem mutatott a CYP2D6 genetikai polimorfizmusnak az umeklidinium szisztémás expozíciójára gyakorolt, klinikailag jelentős hatására utaló bizonyítékot.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az umeklidiniumot és a vilanterolt önmagában, illetve kombinációban tanulmányozó nemklinikai vizsgálatokban észlelt megfigyelések jellemzően a muszkarinreceptor-antagonisták, illetve a béta$_2$-adrenerg

agonisták primer farmakológiájával álltak összefüggésben a megadott sorrendben, és/vagy a helyi irritáló hatással mutattak kapcsolatot. Az alábbi megállapítások az egyes hatóanyagokkal külön-külön végzett vizsgálatokból származnak.

Genotoxicitás és karcinogenitás

Az umeklidinium nem volt genotoxikus egy standard vizsgálatsorozatban és nem mutatott karcinogenitást élethosszig tartó inhalációs vizsgálatokban a 55 mikrogramm umeklidinium AUC-ben kifejezett humán klinikai expozíciójának ≥26-szorosánál egereken, illetve ≥22-szeresénél patkányokon.

Genetikai toxicitási vizsgálatokban a vilanterol (alfa-fenilcinnamátként) és a trifenilecetsav nem volt genotoxikus, ami azt jelzi, hogy a vilanterol (trifenatát formájában) nem jelent humán genotoxikus kockázatot. Összhangban a más béta$_2$-adrenerg agonistákon megfigyeltekkel, élethosszig tartó inhalációs vizsgálatokban a vilanterol-trifenatát proliferációs hatást idézett elő nőstény patkányok és egerek reproduktív szervrendszerében, valamint patkányok hypophysisében. A 22 mikrogramm vilanterol AUC-ben kifejezett humán klinikai expozíciójának 0,5-szeresénél patkányokon, illetve 13-szorosánál egereken nem növelte a tumor-incidenciát.

Reproduktív toxicitás
Az umeklidinium nem volt teratogén patkányban, illetve nyúlban. Egy pre- és postnatalis vizsgálatban az 180 mikrogramm/kg/nap umeklidinium adag (az 55 mikrogramm umeklidinium AUC-ben kifejezett humán klinikai expozíciójának kb. 80-szorosa) patkányoknál történő subcutan alkalmazása a nőstényeknél alacsonyabb anyai testtömeg-gyarapodást és táplálékfelvételt, valamint az elválasztás előtti utódállatoknál enyhén csökkent testtömeg értékeket eredményezett.

A vilanterol patkányokon nem volt teratogén. Nyulakkal végzett inhalációs vizsgálatokban a vilanterol a más béta$_2$-adrenerg agonistákkal megfigyeltekhez hasonló hatásokat okozott (szájpadhasadék, nyitott szemrés, a sternalis lécek kóros egyesülése és végtag flexio/malrotatio) az AUC-ben kifejezett humán klinikai expozíció 6-szorosánál. Subcutan adagolás esetén a 22 mikrogramm vilanterol AUC-ben kifejezett humán klinikai expozíciójának 36-szorosánál nem észleltek hatásokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

Felhasználhatósági időtartam a tálca felnyitását követően: 6 hét.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Hűtőszekrényben való tárolás esetén az inhalátort legalább egy órával az alkalmazása előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni.

A nedvességtől való védelem érdekében az inhalátort tartsa a fóliával lezárt tálcában, és csak közvetlenül az első használat előtt vegye ki.

Írja fel az inhalátor megsemmisítésének dátumát a címkére, az erre a célra szolgáló területre. Az időpontot azonnal fel kell írni, amint az inhalátort eltávolítják a tálcából.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az ELLIPTA inhalátor világosszürke testből áll, piros szájfeltét fedéllel és egy adagszámlálóval ellátva, nedvszívó szilikagél tartalmú tasakkal ellátott laminált fólia tálcába csomagolva. A tálca egy lehúzható fóliafedéllel van lezárva.

Az inhalátor egy több alkatrészből álló eszköz, amely polipropilénből, nagysűrűségű polietilénből, polioximetilénből, polibutilén-tereftalátból, akrilonitril-butadién-sztirolból, polikarbonátból és rozsdamentes acélból áll.

Az inhalátor két (7 vagy 30 adagos) alumíniumfólia laminált buborékcsomagolást tartalmaz.

Kiszerelések: 1 db 7, illetve 30 adagos inhalátor. 90 adagos gyűjtőcsomagolás (3 db 30 adagos inhalátor).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. május 8.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. január 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ (EGYSZERES CSOMAGOLÁS)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ANORO ELLIPTA 55 mikrogramm/22 mikrogramm adagolt inhalációs por
umeklidinium/vilanterol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

55 mikrogramm umeklidiniumot (amely megfelel 65 mikrogramm umeklidinium-bromidnak) és
22 mikrogramm vilanterolt (trifenatát formájában) tartalmaz kifújt adagonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát.
További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Adagolt inhalációs por.
1 db 7 adagos inhalátor
1 db 30 adagos inhalátor

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Naponta egyszer
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Inhalációs alkalmazásra.
Ne rázza fel!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A nedvszívó tasak tartalmát nem szabad lenyelni.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam: 6 hét.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/898/001 1 db 7 adagos inhalátor
EU/1/14/898/002 1 db 30 adagos inhalátor

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

anoro ellipta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BLUE BOXSZAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ANORO ELLIPTA 55 mikrogramm/22 mikrogramm adagolt inhalációs por
umeklidinium/vilanterol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

55 mikrogramm umeklidiniumot (amely megfelel 65 mikrogramm umeklidinium-bromidnak) és
22 mikrogramm vilanterolt (trifenatát formájában) tartalmaz kifújt adagonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát.
További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Adagolt inhalációs por.
Gyűjtőcsomagolás: 90 adagos (3 db 30 adagos inhalátor)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Naponta egyszer
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Inhalációs alkalmazásra.
Ne rázza fel!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A nedvszívó tasak tartalmát nem szabad lenyelni.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam: 6 hét.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/898/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

anoro ellipta

19. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

20. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ KÜLSŐ DOBOZ (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ANORO ELLIPTA 55 mikrogramm/22 mikrogramm adagolt inhalációs por
umeklidinium/vilanterol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

55 mikrogramm umeklidiniumot (amely megfelel 65 mikrogramm umeklidinium-bromidnak) és
22 mikrogramm vilanterolt (trifenatát formájában) tartalmaz kifújt adagonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát.
További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Adagolt inhalációs por.
1 db 30 adagos inhalátor
A gyűjtőcsomagolás összetevői külön-külön nem értékesíthetők.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Naponta egyszer
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Inhalációs alkalmazásra.
Ne rázza fel!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A nedvszívó tasak tartalmát nem szabad lenyelni.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam: 6 hét.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/898/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

anoro ellipta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A FÓLIÁVAL LEZÁRT LAMINÁLT TÁLCA CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE

ANORO ELLIPTA 55/22 µg inhalációs por
umeklidinium/vilanterol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Ne nyissa fel, amíg fel nem készült az alkalmazásra.
Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam: 6 hét.
7 adag
30 adag

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INHALÁTOR CÍMKESZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ANORO ELLIPTA 55/22 µg inhalációs por
umeklidinium/vilanterol
Inhalációs alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam: 6 hét.
Megsemmisítés dátuma:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

7 adag
30 adag

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

ANORO ELLIPTA 55 mikrogramm/22 mikrogramm adagolt inhalációs por

umeklidinium/vilanterol

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az ANORO ELLIPTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az ANORO ELLIPTA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az ANORO ELLIPTA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az ANORO ELLIPTA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
   Útmutató lépésről lépésre

1. Milyen típusú gyógyszer az ANORO ELLIPTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az ANORO ELLIPTA?

Az ANORO ELLIPTA két hatóanyagot tartalmaz, az umeklidinium-bromidot és a vilanterolt. Ezek a *hörgőtágítók* (*bronhodilatátorok*) csoportjába tartoznak.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az ANORO ELLIPTA?
Az ANORO ELLIPTA-t a krónikus obstruktív tüdőbetegség (**COPD)** kezelésére alkalmazzák felnőtteknél. A COPD hosszú lefolyású betegség, amelyet lassan rosszabbodó légzési nehézség jellemez.

A COPD-ben a légutakat körülvevő izmok összehúzódnak. Ez a gyógyszer gátolja ezeknek a tüdőbeli izmoknak az összehúzódását, így megkönnyíti a levegő ki- és beáramlását a tüdőbe. Rendszeres alkalmazásával segítséget nyújt Önnek a légzési nehézségek kezelésében és a COPD mindennapi életre gyakorolt hatásának csökkentésében.

Az ANORO ELLIPTA nem alkalmazható a hirtelen, rohamszerűen jelentkező légszomj vagy sípoló légzés enyhítésére.
Ha ilyen rohama van, egy gyorsan ható tünetenyhítő inhalátort (például szalbutamol) kell alkalmaznia. Ha nem áll rendelkezésére gyors hatású inhalátor, keresse fel kezelőorvosát.

2. Tudnivalók az ANORO ELLIPTA alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az ANORO ELLIPTA-t:
- ha **allergiás** az umeklidiniumra, vilanterolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha úgy gondolja, hogy ez fennáll az Ön esetében, **ne alkalmazza** ezt a gyógyszert, amíg nem beszélt kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:
- ha Ön **asztmás** (ne alkalmazza az ANORO ELLIPTA-t asztma kezelésére),
- ha Önnek **szívpanaszai** vagy **magas vérnyomása** van,
- ha Önnek **szűk zugú zöldhályog (glaukóma)** nevű szembetegsége van,
- ha Önnek **prosztata-megnagyobbodása, vizeletürítési nehézsége** vagy **hólyagelzáródása** van,
- Ha Ön **epilepsziás,**
- Ha Önnek **pajzsmirigy problémája** van**,**
- Ha Önnek **alacsony a káliumszintje** a vérében**,**
- Ha Ön **cukorbeteg,**
- Ha Önnek **súlyos májproblémái** vannak**.**

Forduljon kezelőorvosához, ha úgy gondolja, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik Önre.

Azonnal jelentkező légzési nehézségek
Ha szorító mellkasi érzés, köhögés, sípoló légzés vagy légszomj alakul ki közvetlenül az ANORO ELLIPTA inhalátor alkalmazását követően:

hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, mert Önnél súlyos állapot alakulhat ki, amelyet paradox bronhospazmusnak neveznek.

Szemproblémák az ANORO ELLIPTA kezelés során
Ha az ANORO ELLIPTA kezelés alatt szemfájdalmat vagy a szemében jelentkező kellemetlen érzést észlel, látása átmenetileg homályos, fényudvart észlel, szeme színesen káprázik és egyidejűleg vörös:

hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz. Ezek akut szűk zugú zöldhályog (glaukóma) roham jelei is lehetnek.

Gyermekek és serdülők
Ne adja ezt a gyógyszert **gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek.**

Egyéb gyógyszerek és az ANORO ELLIPTA
Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ha nem biztos a gyógyszer tartalmát illetően, keresse fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják e gyógyszer hatását vagy növelik annak valószínűségét, hogy Önnél mellékhatások alakulnak ki.
Közéjük tartoznak az alábbiak:

- béta-blokkolóknak nevezett gyógyszerek (például propranolol), amelyeket **magas vérnyomás** vagy **szívbetegségek** kezelésére alkalmaznak,
- ketokonazol vagy az itrakonazol, amelyeket **gombás fertőzések** kezelésére alkalmaznak,
- klaritromicin vagy telitromicin, amelyeket **bakteriális fertőzések** kezelésére alkalmaznak,
- ritonavir, amelyet **HIV-fertőzés** kezelésére alkalmaznak,
- a vér káliumszintjét csökkentő gyógyszerek, például egyes vizelethajtók (vízhajtók) vagy az asztma kezelésére alkalmazott gyógyszerek (úgy mint metil-xantin vagy szteroidok),

- egyéb, az ehhez a gyógyszerhez hasonló hosszú hatástartamú gyógyszerek, amelyeket légzési panaszok kezelésére használnak, például tiotropium, indakaterol. Ne alkalmazza az ANORO ELLIPTA-t, ha Ön már alkalmaz ilyen gyógyszert.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét arról, ha Ön a fenti gyógyszerek bármelyikét alkalmazza. Kezelőorvosa fokozott figyelemmel fogja követni az Ön állapotát, ha ilyen gyógyszereket szed, mivel ezek fokozhatják az ANORO ELLIPTA mellékhatásait.

Terhesség és szoptatás
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt **beszéljen kezelőorvosával.** Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha terhes, kivéve, ha kezelőorvosa engedi.

Nem ismert, hogy az ANORO ELLIPTA hatóanyagai átjutnak-e az anyatejbe. **Ha Ön szoptat, beszéljen kezelőorvosával**, mielőtt alkalmazni kezdené az ANORO ELLIPTA-t. Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha szoptat, kivéve, ha kezelőorvosa engedi.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Nem valószínű, hogy az ANORO ELLIPTA befolyásolja az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Az ANORO ELLIPTA laktózt tartalmaz
Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell alkalmazni az ANORO ELLIPTA-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az **ajánlott adag** naponta egy belégzés a nap azonos időszakában. Naponta csak egyszer kell belélegeznie a gyógyszert, mert annak hatása 24 órán át tart.
Ne alkalmazzon többet annál, mint amennyit kezelőorvosa előírt Önnek.

Alkalmazza rendszeresen az ANORO ELLIPTA-t
Nagyon fontos, hogy minden nap alkalmazza az ANORO ELLIPTA-t kezelőorvosa utasításai szerint. Ez elősegíti azt, hogy Ön éjjel-nappal tünetmentes legyen.

Az ANORO ELLIPTA **nem** alkalmazható **hirtelen, rohamszerűen kialakuló légszomj vagy sípoló légzés** enyhítésére. Ha Önnél ilyenfajta roham lép fel, Önnek gyorsan ható tünetenyhítő inhalátort kell alkalmaznia (például szalbutamol).

Hogyan kell alkalmazni az inhalátort?
Teljes információért lásd az „Útmutató lépésről lépésre” részt a betegtájékoztató végén.

Az ANORO ELLIPTA csak inhalációra alkalmazható. Az ANORO ELLIPTA-t alkalmazása során Ön a száján keresztül a tüdejébe lélegzi be az ELLIPTA inhalátor segítségével.

Ha nem javulnak a tünetei
Ha a COPD tünetei (légszomj, sípoló légzés, köhögés) nem javulnak, vagy romlanak, vagy ha gyakrabban alkalmazza a gyorshatású inhalátorát:
a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több ANORO ELLIPTA-t alkalmazott
Ha véletlenül túl sok gyógyszert alkalmazott, **azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével**, mert orvosi segítségre lehet szüksége. Ha lehetséges, mutassa meg nekik az inhalátort, a csomagolást vagy

ezt a betegtájékoztatót. A szokásosnál gyorsabb szívverést érzékelhet, gyengének érezheti magát, látászavarai, szájszárazsága vagy fejfájása lehet.

Ha elfelejtette alkalmazni az ANORO ELLIPTA-t
Ne lélegezzen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Lélegezze be a következő adagot a szokásos időpontban.
Ha sípoló légzés vagy légszomj lép fel, alkalmazzon gyorshatású tünetenyhítő inhalátort (például szalbutamol), majd forduljon orvoshoz.

Ha idő előtt abbahagyja az ANORO ELLIPTA alkalmazását
Alkalmazza ezt a gyógyszert mindaddig, amíg kezelőorvosa javasolja. A gyógyszer csak addig hat, ameddig Ön alkalmazza. Ne hagyja abba az alkalmazását kezelőorvosa javaslata nélkül, még akkor sem, ha Ön jobban érzi magát, mivel tünetei rosszabbodhatnak.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók
Amennyiben Önnél az ANORO ELLIPTA alkalmazását követően az alábbi tünetek bármelyike jelentkezik, **hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal forduljon kezelőorvosához:**

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-nél alakulhatnak ki):
- bőrkiütés (csalánkiütés) vagy bőrpír.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-nél alakulhatnak ki):
- duzzanat, néha az arcon vagy a szájüregben (*angioödéma*),
- sípoló légzés, köhögés vagy légzési nehézség,
- hirtelen kialakuló gyengeségérzet vagy szédelgés (amely ájuláshoz vagy eszméletvesztéshez vezethet).

Azonnal jelentkező légzési nehézségek
Az ANORO ELLIPTA alkalmazását követően azonnal jelentkező légzési nehézségek ritkán fordulnak elő. Ha szorító mellkasi érzés, köhögés, sípoló légzés vagy légszomj alakul ki közvetlenül a gyógyszer alkalmazását követően:

hagyja abba a gyógyszer alkalmazását és azonnal forduljon orvoshoz, mert Önnél súlyos állapot alakulhat ki, amelyet paradox bronhospazmusnak neveznek.

<u>Egyéb mellékhatások</u>

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):
- fájdalmas és gyakori vizeletürítés (amely húgyúti fertőzés jele lehet),
- egyidejűleg jelentkező torokfájás és orrfolyás,
- torokfájás,
- nyomásérzet vagy fájdalom az orcákban vagy a homlokban (amely a melléküreg-gyulladás (szinuszitisz) jele lehet),
- fejfájás,
- köhögés,
- fájdalom és irritáció a szájüreg hátsó részében és a torokban,
- székrekedés,
- szájszárazság,
- felső légúti fertőzés.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):
- rendszertelen szívverés,
- gyorsabb szívverés,
- szívdobogásérzés (palpitáció),
- izomgöcsök,
- remegés,
- ízérzés zavara,
- rekedtség.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):
- homályos látás,
- a szem belsejében mért nyomás növekedése,
- látásromlás vagy szemfájdalom (zöldhályog lehetséges tünetei),
- nehéz vagy fájdalmas vizeletürítés – ezek a húgyhólyag-elzáródás vagy a vizelet-visszamaradás jelei lehetnek.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
- szédülés.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az ANORO ELLIPTA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a tálcán és az inhalátoron feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az inhalátort tartsa a fóliával lezárt tálcában, és csak közvetlenül az első használat előtt vegye ki. Amennyiben felnyitja a tálcát, az inhalátor legfeljebb 6 héten át használható a tálca felnyitásának időpontjától kezdve. Írja fel az inhalátor megsemmisítésének dátumát a címkére, az erre a célra biztosított helyre. A dátumot azonnal fel kell írni, amint az inhalátort eltávolította a tálcából.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Hűtőszekrényben való tárolás esetén az inhalátort legalább egy órával az alkalmazása előtt hagyja szobahőmérsékletre melegedni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az ANORO ELLIPTA?
A készítmény hatóanyagai az umeklidinium-bromid és a vilanterol.

55 mikrogramm umeklidinium (amely megfelel 65 mikrogramm umeklidinium-bromidnak) és
22 mikrogramm vilanterol (trifenatát formájában) kifújt adagonként (szájfeltétből kiáramló adag).

Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát (lásd a 2. pont „Az ANORO ELLIPTA laktózt tartalmaz” fejezetét) és magnézium-sztearát.

Milyen az ANORO ELLIPTA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
Az ANORO ELLIPTA egy adagolt inhalációs por.
Az Ellipta inhalátor világosszürke testből áll, piros szájfeltétfedővel és egy adagszámlálóval van ellátva. A gyógyszer egy lehúzható fóliafedéllel ellátott, laminált fólia tálcába van csomagolva. A tálca nedvszívó tasakot tartalmaz a csomagolásban lévő nedvességtartalom csökkentése céljából.

A hatóanyagok fehér por formájában, különálló buborékcsomagolásban vannak elhelyezve az inhalátor belsejében.
Az ANORO ELLIPTA 1 db 7 vagy 30 adagos inhalátort tartalmazó dobozban, valamint 90 adagot (3 db 30 adagos inhalátort) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban érhető el. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

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 7741111

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

Malta
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +356 80065004

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

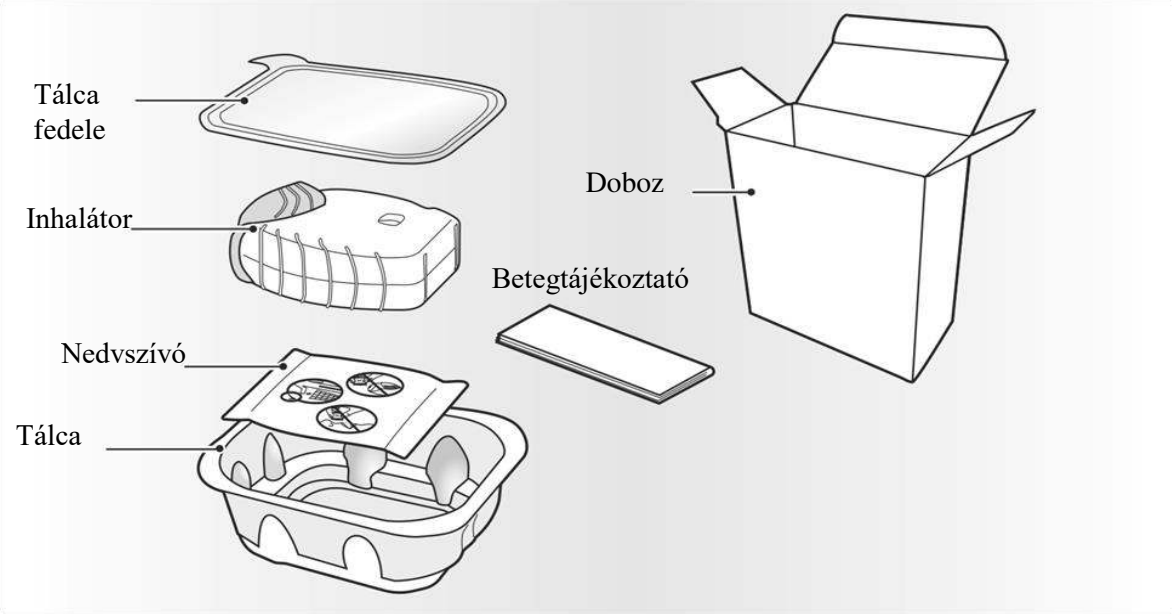
Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

Útmutató lépésről lépésre

Mi az ELLIPTA inhalátor?
Az első alkalommal, amikor az ANORO ELLIPTA-t alkalmazza, nem szükséges ellenőriznie, hogy az inhalátor megfelelően működik-e; az Ellipta inhalátor előre kimért adagokat tartalmaz és azonnali használatra kész.

Az ANORO ELLIPTA inhalátor doboza az alábbiakat tartalmazza



Az inhalátor egy tálcába van csomagolva. **Ne nyissa ki a tálcát, amíg nem áll készen az új inhalátor használatára.** Amikor készen áll az inhalátor használatára, a tálca felnyitásához húzza hátrafelé a fedelét. A tálca egy **nedvszívó** tasakot tartalmaz a nedvességtartalom csökkentése céljából. Dobja ki ezt a nedvszívó tasakot – **ne** nyissa ki, tartalmát **ne** egye meg, illetve **ne** lélegezze be.



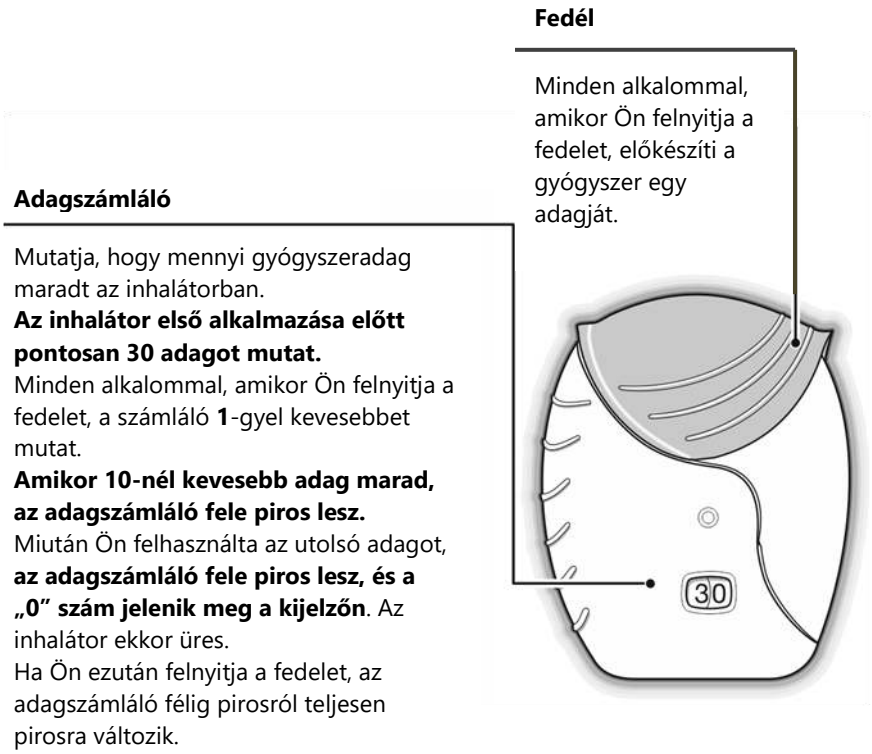
Amikor kiveszi az inhalátort a tálcából, az inhalátor „zárt” állásban lesz. **Ne nyissa ki az inhalátort amíg nem áll készen a gyógyszeradag belégzésére.** Ha felnyitja a tálcát, írja fel a „Megsemmisítés dátumát” az inhalátor címkéjére, az erre a célra biztosított helyre. A „Megsemmisítés dátuma” 6 hét onnantól számítva, hogy Ön felnyitotta a tálcát. Ezután a dátum után az inhalátor nem használható. A tálca az első felnyitás után eldobható.

Ha az inhalátort hűtőszekrényben tárolja, használat előtt legalább egy órával vegye ki a hűtőszekrényből, hogy szobahőmérsékletűre melegedjen.

Az inhalátor alábbiakban ismertetett, az alkalmazást lépésről lépésre bemutató használati útmutatója alkalmazható a 30 adagos inhalátorra (30 napra elegendő adag) és a 7 adagos inhalátorra (7 napra elegendő adag) is.

1) A gyógyszer alkalmazása előtt olvassa el ezt az útmutatót!

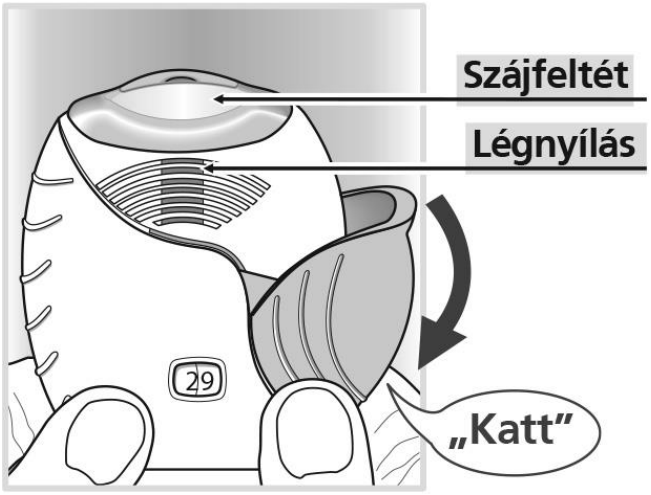
Ha az inhalátor fedelét kinyitja és bezárja a gyógyszer belégzése nélkül, akkor az adag elveszett.
Az elveszett adag biztonságban az inhalátorban marad, de a továbbiakban már nem lesz belélegezhető.
Nem lehetséges nagyobb adagok véletlenszerű alkalmazása vagy kétszeres adag egyszerre történő belégzése.



2) Készítsen elő egy adagot

Várjon a fedél kinyitásával, amíg készen nem áll az adag belégzésére.
Ne rázza fel az inhalátort!

- **Húzza lefelé a fedelet addig, amíg egy kattanást hall.**



A gyógyszer most készen áll a belégzésre.
Az adagszámláló **1**-gyel kisebb számot mutat ennek jelzéseként.

- **Ha az adagszámláló nem mutat 1-gyel kisebb számot, amikor Ön a kattanó hangot hallja, az inhalátor nem fog kibocsátani gyógyszert.**
  Vigye vissza a készüléket a gyógyszerészhez, és kérjen tanácsot.

3) Lélegezze be a gyógyszert

- **Tartsa az inhalátort távol a szájától és lélegezzen ki kényelmesen.**
  Ne fújja vissza a levegőt az inhalátorba.
- **Vegye a szájfeltétet az ajkai közé, majd szorosan zárja össze körülötte az ajkait.**
  Ne zárja el ujjaival a légnyílást.

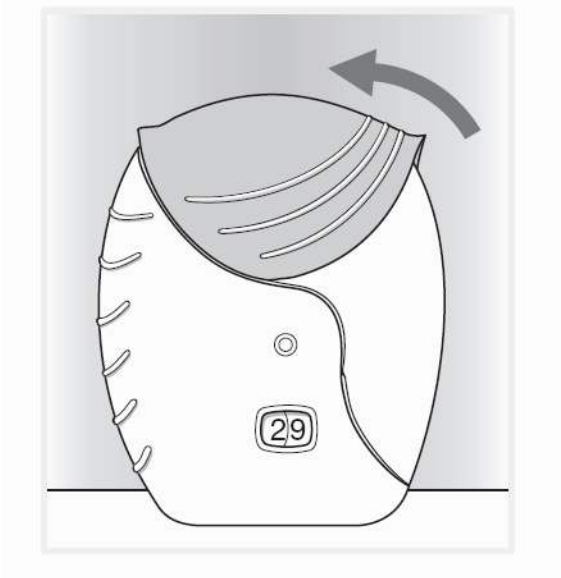


- Vegyen egy hosszú, egyenletes, mély lélegzetet. Tartsa vissza a lélegzetét, ameddig tudja (legalább 3-4 másodpercig).
- Vegye ki az inhalátort a szájából.
- Lassan és finoman fújja ki a levegőt.

Nem feltétlenül fogja érezni a gyógyszer ízét, illetve bejutását akkor sem, ha helyesen használja az inhalátort.

Ha meg kívánja tisztítani a szájfeltétet, használjon **száraz textíliát, mielőtt** lecsukja a fedelet.

4) Csukja be az inhalátort



Húzza felfelé a fedelet addig, amíg az el nem fedi a szájfeltétet.

IV. melléklet

Tudományos következtetésekés a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a fent említett gyógyszerek beavatkozási nélküli, kötelezően előírt, forgalomba hozatalt követő biztonságossági vizsgálatának (PASS) végső vizsgálati jelentésével kapcsolatos értékelő jelentését, a CHMP tudományos következtetései az alábbiak:

A Rolufta Ellipta, Incruse Ellipta, Anoro Ellipta és Laventair Ellipta (umeklidinium-bromid, umeklidinium-bromid/vilanterol) gyógyszerek lekerülnek a kiegészítő monitorozás tárgyát képező gyógyszerek jegyzékéről, mivel a forgalomba hozatali engedélyek feltétele teljesült. Nevezetesen: elvégezték azt a forgalomba hozatalt követő biztonságossági (PASS) obszervációs kohorszvizsgálatot, melynek célja a kiválasztott cardiovascularis és cerebrovascularis események (myocardialis infarctus, stroke, szívelégtelenség, hirtelen szívhalál) incidenciájának és összehasonlító biztonságosságának a számszerűsítése volt inhalált UMEC/VI kombináció vagy inhalált UMEC és tiotropium kezelést kapó COPD-s betegeknél (201038 számú vizsgálat); melynek elvégzése a forgalomba hozatal engedély feltételeként volt előírva (1. kategóriájú PASS), a cardiovascularis és a cerebrovascularis biztonságossággal kapcsolatban felmerült aggályok miatt. A protokoll szerint a kezelések összehasonlítására minden esetben kiszámították a hazárd atányt (HR) (95%-os CI); a non-inferioritás kritériumát a következőkben határozták meg: a 95%-os konfidenciaintervallum (CI) felső határa a hazárd arány (HR) körül nem haladja meg a 2,0-t és a 95%-os CI alsó határa nem haladja meg az 1,0-et. Egyéb másodlagos biztonságossági végpontokat is vizsgáltak. Hatásossági kimeneteleket is értékeltek, például a hatásosság fennmaradását a vizsgálati készítmény alkalmazása esetén, valamint az exacerbatiók gyakoriságát.

Az összetett kimenet korrigált hazárd aránya (HR) (95%-os CI) 1,254 (0,830; 1,896) volt az UMEC versus TIO kohorszok esetében, és 1,352 (0,952; 1,922) volt az UMEC/VI versus TIO esetében. AZ UMEC/VI vs TIO korrigált hazárd aránya statisztikailag nem volt szignifikáns, de közel volt a meghatározott határokhoz. A myocardialis infarctus (MI) emelkedett kockázatát figyelték meg az UMEC/VI kohorszban a tiotropiumhoz képest: korrigált HR = 2,195 (1,053; 4,575). Az MI kockázata alacsonyabb volt az UMEC és TIO között (korrigált HR (95%-os CI) = 1,754 (0,748; 4,115)). Megállapították, hogy a vizsgálat csak az elsődleges összetett végpont kohorszok közötti különbségének vizsgálatátára volt alkalmas, a másodlagos végpontok non-inferioritási vizsgálatára nem; azonban az MI kockázatának ilyen különbségét meg kell jegyezni.

Az UMEC/VI kombinációt egy évnél hosszabb ideig kapó betegeknél a COPD, a tüdőgyulladás és az alsó légúti fertőzések voltak a leggyakrabban jelentett mellékhatások. A súlyos mellékhatások többsége az esetek többségében az előrehaladott stádiumú COPD szövődményeként fellépő súlyosbodásnak volt tulajdonítható; kizárva az UMEC/VI-kezeléssel való lehetséges összefüggést.

Következtetésképpen a PRAC-nak az a véleménye, hogy az érintett gyógyszerek előny-kockázat profilja változatlan maradt.

Ez a PASS vizsgálat az umeklidinium-bromid, umeklidinium bromid/vilanterol hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeiben előírt feltétel volt. Ez a feltétel teljesítettnek minősül, ezért javasolt a II. mellékletben szereplő „A gyógyszer biztonságos és hatékony alkalmazására vonatkozó feltételek vagy korlátozások” című rész aktualizálása ezen feltétel törlésével, valamint a fokozott felügyeletre vonatkozó mondatok törlése az I. és a IIIB. mellékletből.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az umeklidinium-bromid, umeklidinium bromid/vilanterol hatóanyagokra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy az umeklidinium-bromid, umeklidinium bromid/vilanterol hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.