

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

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

1. NÁZOV LIEKU

ANORO ELLIPTA 55 mikrogramov/22 mikrogramov dávkovaný inhalačný prášok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocná látka so známym účinkom

Každá inhalovaná dávka obsahuje približne 25 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Dávkovaný inhalačný prášok (inhalačný prášok).

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka je jedna inhalácia ANORA ELLIPTA 55/22 mikrogramov jedenkrát denne.

ANORO ELLIPTA sa má podávať v rovnakom dennom čase každý deň na udržanie bronchodilatácie. Maximálna dávka je jedna inhalácia ANORA ELLIPTA 55/22 mikrogramov jedenkrát denne.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov starších ako 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

ANORO ELLIPTA je určený len na inhalačné použitie.

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

Inhalátor ELLIPTA obsahuje jednotlivé dávky a je pripravený na použitie.

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

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

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

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

Pokyny na použitie:

a) Pripravte dávku

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

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

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

b) Ako inhalovať liek

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

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

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

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

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

c) Zatvorte inhalátor

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Astma

Umeklidínium/vilanterol sa nemá používať u pacientov s astmou, keďže sa u tejto skupiny pacientov nasledoval.

Paradoxný bronchospazmus

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

Liek nie je určený na akútne použitie

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

Zhoršenie ochorenia

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

Kardiovaskulárne účinky

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

Antimuskarínový účinok

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

Hypokaliémia

U niektorých pacientov môžu agonisty beta₂-adrenergických receptorov spôsobiť významnú hypokaliémiu, ktorá môže vyvolať nežiaduce účinky na kardiovaskulárny systém. Zníženie hladiny draslíka v sére je zvyčajne prechodné a nie je potrebná jeho suplementácia.

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

Hyperglykémia

Agonisty beta₂-adrenergických receptorov môžu u niektorých pacientov spôsobiť prechodnú hyperglykémiu.

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

Koexistujúce stavy

Umeklidíniom/vilanterol sa má používať obozretne u pacientov s konvulzívnymi poruchami alebo s tyreotoxikózou a u pacientov, ktorí neprímerane reagujú na agonisty beta₂-adrenergických receptorov.

Pomocné látky

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Blokátory betaadrenergických receptorov

Lieky obsahujúce blokátory betaadrenergických receptorov môžu oslabiť alebo antagonizovať účinok agonistov beta₂-adrenergických receptorov akým je vilanterol. Súbežnému použitiu buď neselektívnych, alebo selektívnych blokátorov beta₂-adrenergických receptorov sa treba vyhnúť, pokiaľ neexistujú závažné dôvody na ich použitie.

Interakcie na úrovni metabolizmu a transportných systémov

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

Umeklidíniom je substrát cytochrómu P450 2D6 (CYP2D6). Farmakokinetika umeklidínia v rovnovážnom stave sa hodnotila u zdravých dobrovoľníkov s nedostatočnou aktivitou CYP2D6 (pomalí metabolizátori). Pri 8-násobne vyššej dávke sa nepozoroval žiaden vplyv na hodnotu AUC alebo C_{max} umeklidínia. Pri 16-násobne vyššej dávke sa pozorovalo približne 1,3-násobné zvýšenie hodnoty AUC umeklidínia bez vplyvu na C_{max} umeklidínia. Na základe rozsahu týchto zmien sa neočakáva žiadna klinicky významná lieková interakcia, keď sa umeklidíniom/vilanterol podáva súbežne s inhibítormi CYP2D6 alebo keď sa podáva pacientom s geneticky nedostatočnou aktivitou CYP2D6 (pomalí metabolizátori).

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

Iné antimuskariniká a lieky so sympatomimetickým účinkom

Súbežné podávanie umeklidínia/vilanterolu s inými dlhodobými pôsobiacimi antagonistami muskarínových receptorov, s dlhodobými pôsobiacimi agonistami beta₂-adrenergických receptorov alebo s liekmi obsahujúcimi jednu z týchto látok sa nesledovalo a neodporúča sa, pretože môže potencovať známe nežiaduce reakcie pri inhalačných antagonistoch muskarínových receptorov alebo agonistoch beta₂-adrenergických receptorov (pozri časti 4.4 a 4.9).

Hypokaliémia

Súbežná hypokaliemizujúca liečba metylxantínovými derivátmi, kortikosteroidmi alebo diuretikami nešetriacimi draslík môže potencovať možný hypokaliemizujúci účinok agonistov beta₂-adrenergických receptorov, a preto sa majú používať obozretne (pozri časť 4.4).

Iné lieky na liečbu CHOCHP

Hoci sa neuskutočnili žiadne formálne štúdie liekových interakcií v *in vivo* podmienkach, inhalačný umeklidínium/vilanterol sa používal súbežne s inými liekmi na liečbu CHOCHP vrátane krátkodobými pôsobiacimi bronchodilatanciami so sympatomimetickým účinkom a inhalačnými kortikosteroidmi bez klinických dôkazov o liekových interakciách.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

Dojčenie

Nie je známe, či sa umeklidínium alebo vilanterol vylučujú do ľudského mlieka. Avšak iné agonisty beta₂-adrenergických receptorov boli v ľudskom mlieku detegované. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu umeklidíniom/vilanterolom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia pri podávaní umeklidínia/vilanterolu bola nazofaryngitída (9 %).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

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

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

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

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického

skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie umeklidíniom/vilanterolom pravdepodobne vyvolá prejavy a príznaky spôsobené účinkami jednotlivých zložiek, ktoré sa zhodujú so známymi nežiaducimi reakciami pri inhalačných antagonistoch muskarínových receptorov (napr. suchosť v ústach, poruchy zrakovej akomodácie a tachykardia) alebo s nežiaducimi reakciami pri predávkovaní inými agonistami beta₂-adrenergných receptorov (napr. arytmie, tremor, bolesť hlavy, palpitácie, nauzea, hyperglykémia a hypokaliémia).

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Umeklidínium/vilanterol je kombinácia inhalačného dlhodobo pôsobiaceho antagonistu muskarínových receptorov/dlhodobo pôsobiaceho agonistu beta₂-adrenergných receptorov (LAMA/LABA). Po perorálnej inhalácii pôsobia obe zložky lokálne na dýchacie cesty tak, že vyvolávajú bronchodilatáciu samostatnými mechanizmami.

Umeklidínium

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

Vilanterol

Vilanterol je selektívny, dlhodobo pôsobiaci agonista beta₂-adrenergných receptorov (agonista beta₂-adrenergných receptorov).

Farmakologické účinky agonistov beta₂-adrenergných receptorov vrátane vilanterolu možno aspoň sčasti pripísať stimulácii vnútrobunkovej adenylátcyklázy, enzýmu, ktorý katalyzuje premenu adenosíntrifosfátu (ATP) na cyklický-3',5'-adenosínmonofosfát (cyklický AMP). Zvýšené hladiny cyklického AMP spôsobujú uvoľnenie hladkého svalstva priedušiek a inhibujú uvoľňovanie mediátorov okamžitej precitlivenosti z buniek, najmä z mastocytov.

Farmakodynamické účinky

V 6-mesačných štúdiách fázy III sa pri umeklidíniu/vilanterole v porovnaní s placebom dosiahlo klinicky významné zlepšenie pľúcnych funkcií (hodnotených pomocou objemu úsilného výdychu za 1 sekundu (*forced expiratory volume in 1 second*) [FEV₁]) počas 24 hodín po podávaní jednej dennej dávky, ktoré bolo evidentné 15 minút po podaní prvej dávky (zlepšenie v porovnaní s placebom o 112 ml ($p < 0,001^*$)). V 24. týždni bolo priemerné maximálne zlepšenie hodnoty FEV₁ v priebehu prvých 6 hodín po podaní dávky v porovnaní s placebom o 224 ml ($p < 0,001^*$). Pri účinku ANORA ELLIPTA sa v priebehu času nepreukázal rozvoj tachyfyaxie.

Elektrofyziológia srdca

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

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

Vplyv na pľúcne funkcie

V niekoľkých štúdiách sa pri podávaní ANORA ELLIPTA preukázalo zlepšenie pľúcnych funkcií (definované zmenou trough (minimálnej hodnoty) FEV₁ v porovnaní s východiskovou hodnotou). V jednej 6-mesačnej štúdií fázy III sa pri podávaní ANORA ELLIPTA preukázalo štatisticky významné zlepšenie trough FEV₁ (primárny cieľ) v 24. týždni v porovnaní s placebom a s liečebnou skupinou s každou zložkou v monoterapii. Okrem toho sa pri podávaní ANORA ELLIPTA preukázalo klinicky významné a štatisticky významné zlepšenie trough FEV₁ v porovnaní s tiotropiom v dvoch z troch 6-mesačných štúdií kontrolovaných aktívnym komparátorom a numericky väčšie zlepšenie v porovnaní s tiotropiom v tretej štúdií kontrolovanej aktívnym komparátorom (pozri tabuľku 1). V priebehu času sa nezistilo oslabenie bronchodilatačného účinku.

Vplyv na symptómy

Dýchavica:

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

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

Kvalita života súvisiaca so zdravotným stavom:

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

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

Použitie záchranej liečby

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

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

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

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

N=počet osôb v populácii všetkých randomizovaných pacientov

µg = mikrogramy

n/h = nehodnotené

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

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

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

Exacerbácie CHOCHP

Liečba ANOROM ELLIPTA znížila riziko exacerbácie CHOCHP o 50 % v porovnaní s placebom (na základe analýzy času do prvej exacerbácie; Hazard Ratio (HR) 0,5, $p = 0,004^*$), o 20 % v porovnaní s umeklidíniom (HR 0,8, $p = 0,391$); a o 30 % v porovnaní s vilanterolom (HR 0,7, $p = 0,121$). Pokiaľ ide o tri štúdie kontrolované aktívnym komparátorom, riziko exacerbácie CHOCHP sa v porovnaní s tiotropiom znížilo o 50 % v jednej štúdií (HR 0,5, $p = 0,044$) a zvýšilo sa o 20 % a 90 % v dvoch štúdiách (HR 1,2, $p = 0,709$ a HR 1,9, $p = 0,062$, v uvedenom poradí). Tieto štúdie neboli špecificky usporiadané tak, aby hodnotili vplyv liečby na exacerbácie CHOCHP a pacienti boli zo štúdie vylúčení, ak sa u nich vyskytla exacerbácia.

Tolerancia námahy a pľúcne objemy

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

V prvej štúdií sa pri podávaní ANORA ELLIPTA 55/22 mikrogramov v porovnaní s placebom tiež preukázalo štatisticky významné zlepšenie v zmysle zmeny hodnôt pľúcnych objemov v porovnaní s východiskovými hodnotami zaznamenané na konci dávkovacieho intervalu a 3 hodiny po podaní dávky v 12. týždni (inspiračná kapacita: 237 ml a 316 ml, v uvedenom poradí, reziduálny objem: -466 ml a -643 ml, v uvedenom poradí, a funkčná reziduálna kapacita: -351 ml a -522 ml, v uvedenom poradí; pri všetkých bolo $p < 0,001$). V druhej štúdií sa pri podávaní ANORA ELLIPTA 55/22 mikrogramov v porovnaní s placebom preukázalo zlepšenie v zmysle zmeny hodnôt pľúcnych objemov v porovnaní s východiskovými hodnotami zaznamenané na konci dávkovacieho intervalu a 3 hodiny po podaní dávky v 12. týždni (inspiračná kapacita: 198 ml a 238 ml, v uvedenom poradí, reziduálny objem: -295 ml a -351 ml, v uvedenom poradí, a funkčná reziduálna kapacita: -238 ml a -302 ml, v uvedenom poradí; pri všetkých bolo $p < 0,001^*$).

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Absorpcia

Umeklidínium

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

Vilanterol

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

Distribúcia

Umeklidínium

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

Vilanterol

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

Biotransformácia

Umeklidínium

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

Vilanterol

In vitro štúdie ukázali, že vilanterol sa primárne metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátom transportného P-gp. Primárna metabolická cesta vilanterolu je O-dealkylácia, ktorá vedie k vzniku rôznych metabolitov s významne zníženým agonistickým účinkom na β_1 - a β_2 -adrenergické receptory. Metabolické profily v plazme po perorálnom podaní vilanterolu v štúdiu s rádioaktívne značenou látkou podávanou ľuďom sa zhodovali v rozsiahlom metabolizme pri prvom prechode pečeňou. Systémová expozícia metabolitom je nízka.

Eliminácia

Umeklidínium

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

Vilanterol

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

Charakteristické vlastnosti v špecifických skupinách zdravých dobrovoľníkov alebo pacientov

Staršie osoby

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Ďalšie osobitné skupiny pacientov

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V predklinických štúdiách s umeklidíniom a vilanterolom, v monoterapii alebo v kombinácii, sa zistili nálezy typicky súvisiace s primárnym farmakologickým účinkom buď antagonistov muskarínových receptorov, alebo agonistov beta₂-adrenergických receptorov, v uvedenom poradí, a/alebo lokálne podráždenie. Nasledujúce údaje odzrkadľujú štúdie vykonané s jednotlivými zložkami.

Genotoxicita a karcinogenita

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

V štúdiách genetickej toxicity neboli vilanterol (vo forme alfa-fenylcinamátu) a kyselina trifenyloctová genotoxické, čo poukazuje na to, že vilanterol (vo forme trifenatátu) nepredstavuje genotoxické riziko pre ľudí. Zhodne so zisteniami získanými pri iných agonistoch beta₂-adrenergických receptorov sa v štúdiách s celoživotným inhalačným podávaním zistilo, že vilanteroltrifenatát mal proliferatívne účinky na reprodukčný systém samic potkanov a myší a na hypofýzu potkanov. U potkanov sa pri expozícii 0,5-násobne vyššej alebo u myší pri expozícii 13-násobne vyššej ako je klinická expozícia dosahovaná u ľudí po podaní 22 mikrogramov vilanterolu, na základe AUC, nezistilo zvýšenie výskytu tumorov.

Toxicita pre reprodukciu

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

Vilanterol nebol teratogénny u potkanov. V štúdiách s inhalačným podávaním králikom spôsobil vilanterol účinky podobné tým, ktoré sú pozorované pri podávaní iných agonistov beta₂-adrenergických receptorov (rázštep podnebia, predčasné otvorenie očných viečok, zrastenie hrudnej kosti a ohnutie/malrotácia končatín) pri 6-násobku klinickej expozície dosahovanej u ľudí, na základe AUC. Pri subkutánnom podávaní sa nezistili žiadne účinky pri 36-násobku klinickej expozície dosahovanej u ľudí po podaní 22 mikrogramov vilanterolu, na základe AUC.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
stearan horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Čas použiteľnosti po otvorení vaničky: 6 týždňov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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

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

Veľkosti balenia obsahujú 7-dávkový alebo 30-dávkový inhalátor. Multibalenia obsahujú 3 x 30-dávkové inhalátory.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

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

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2019

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