

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ANORO ELLIPTA 55 микрограма/22 микрограма прах за инхалация, предварително дозиран

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка единична инхалация доставя една освободена доза (доза, която се освобождава от мундщука) 65 микрограма умеклидиниев бромид (umeclidinium bromide), еквивалентно на 55 микрограма умеклидиниум и 22 микрограма вилантерол (vilanterol) (като трифенатат). Това съответства на предварително дозирана доза от 74,2 микрограма умеклидиниев бромид, еквивалентно на 62,5 микрограма умеклидиниум и 25 микрограма вилантерол (като трифенатат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка доставена доза съдържа приблизително 25 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация, предварително дозиран (прах за инхалация).

Бял прах в светлосив инхалатор (ELLIPTA) с червен капак на мундщука и брояч на дозите.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ANORO ELLIPTA е показан за поддържащо бронходилататорно лечение за облекчаване на симптомите при възрастни пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза е една инхалация с ANORO ELLIPTA 55/22 микрограма веднъж дневно.

ANORO ELLIPTA трябва да се прилага по едно и също време на деня всеки ден, за да се поддържа бронходилатация. Максималната доза е една инхалация с ANORO ELLIPTA 55/22 микрограма веднъж дневно.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст над 65 години.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане в лека или умерена степен. Приложението на ANORO ELLIPTA не е проучвано при пациенти с чернодробно увреждане в тежка степен и трябва да се прилага с внимание.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на ANORO ELLIPTA в педиатричната популация (възраст под 18 години) за показанието ХОББ.

Начин на приложение

ANORO ELLIPTA е само за инхалаторно приложение.

Инструкциите по-долу за 30-дозовия инхалатор (количество за 30 дни), се отнасят и за 7-дозовия инхалатор (количество за 7 дни).

Инхалаторът ELLIPTA съдържа предварително дозирани дози и е готов за употреба.

Инхалаторът е опакован в гнездо, съдържащо саше със сушител за намаляване на влагата. Сашето със сушител трябва да се изхвърли и не трябва да се отваря, яде или инхалира. Пациентът трябва да бъде посъветван да не отваря гнездото, докато не е готов да инхалира доза от лекарството.

При първото изваждане от запечатаното гнездо, инхалаторът ще бъде в позиция „затворен”. „Използвайте до” датата трябва да се напише на предвиденото за това място върху етикета на инхалатора. „Използвайте до” датата е 6 седмици от датата на отваряне на гнездото. Инхалаторът не трябва повече да се използва след тази дата. Гнездото може да се изхвърли след първото отваряне.

Ако капакът на инхалатора се отвори и затвори без да се инхалира лекарственият продукт, дозата ще бъде загубена. Загубената доза ще бъде задържана вътре в инхалатора, но вече няма да може да бъде инхалирана.

Не е възможно по случайност да се приеме повече от необходимия лекарствен продукт или двойна доза с една инхалация.

Инструкции за употреба:

а) Подготовка на доза

Отворете капака, когато сте готови да инхалирате доза. Инхалаторът не трябва да се разклаща.

Плъзнете капака надолу, докато се чуе „щрак”. Сега лекарственият продукт е готов за инхалиране.

За потвърждение, броячът на дозите отброява с 1 по-малко. Ако броячът на дозите не отброи надолу, когато се чуе „щрак”, инхалаторът няма да освободи доза и трябва да се занесе обратно в аптеката за съвет.

б) Как да се инхалира лекарственият продукт

Инхалаторът трябва да се държи далече от устата, като се издиша колкото е възможно. Не трябва да се издишва в инхалатора.

Мундшукът трябва да се постави между устните, след което устните трябва да се затворят плътно около него. По време на употреба не трябва да се блокират с пръсти отворите за въздух.

- Инхалира се с едно продължително, равномерно и дълбоко вдишване. Дъхът трябва да се задържи колкото е възможно (най-малко 3-4 секунди).
- Инхалаторът се отстранява от устата.
- Издишва се бавно и спокойно.

Възможно е да не разберете какъв е вкуса или да не усетите лекарствения продукт, дори когато инхалаторът се използва правилно.

Мундшукът на инхалатора може да се почисти, като се използва суха кърпа преди да се затвори капака.

в) Затваряне на инхалатора

Капакът се плъзга нагоре докдето може, за да се покрие мундшука.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Астма

Умеклидиниум/вилантерол не трябва да се прилага при пациенти с астма, тъй като не е проучен при тази пациентска популация.

Парадоксален бронхоспазъм

Приложението на умеклидиниум/вилантерол може да предизвика парадоксален бронхоспазъм, който може да е животозастрашаващ. Лечението с умеклидиниум/вилантерол трябва да се преустанови незабавно, ако се появи парадоксален бронхоспазъм, и при необходимост да се назначи алтернативно лечение.

Не е за приложение при остри симптоми

Умеклидиниум/вилантерол не е показан за лечението на остри епизоди на бронхоспазъм.

Влошаване на заболяването

Увеличаваща се употреба на краткодействащи бронходилататори за облекчаване на симптомите показва влошаване на контрола. В случай на влошаване на ХОББ по време на лечение с умеклидиниум/вилантерол трябва да се направи преоценка на състоянието на пациента и на режима за лечение на ХОББ.

Сърдечно-съдови ефекти

Сърдечно-съдови ефекти, като сърдечни аритмии, напр. предсърдно мъждене и тахикардия, могат да се наблюдават след приложение на мускаринови рецепторни антагонисти и симпатикомиметици, включително умеклидиниум/вилантерол. Пациенти с клинично значимо неконтролирано сърдечно-съдово заболяване са изключени от клиничните проучвания. Поради това умеклидиниум/вилантерол трябва да се използва с внимание при пациенти с тежко сърдечно-съдово заболяване.

Антимускаринова активност

Поради антимускариновата си активност умеклидиниум/вилантерол трябва да се прилага с внимание при пациенти със задръжка на урина и със закритоъгълна глаукома.

Хипокалиемия

Бета₂-адренергични агонисти могат да предизвикат значителна хипокалиемия при някои пациенти, което е възможно да причини нежелани сърдечно-съдови ефекти. Понижаването на нивото на калия в серума обикновено е преходно и не изисква допълнително лечение.

При клинични проучвания с умеклидиниум/вилантерол, в препоръчителната терапевтична доза, не са наблюдавани клинично значими ефекти на хипокалиемията. Необходимо е внимание при приложение на умеклидиниум/вилантерол с други лекарствени продукти, които също е възможно да предизвикат хипокалиемия (вж. точка 4.5).

Хипергликемия

При някои пациенти бета₂-адренергичните агонисти могат да предизвикат краткотрайна хипергликемия.

При клинични проучвания с умеклидиниум/вилантерол, в препоръчителната терапевтична доза, не са наблюдавани клинично значими ефекти върху глюкозата в плазмата. При пациенти с диабет, след започване на лечение с умеклидиниум/вилантерол, глюкозата в плазмата трябва да се проследява по-внимателно.

Съпътстващи заболявания

Умеклидиниум/вилантерол трябва да се прилага с внимание при пациенти с конвулсивни смущения или тиреотоксикоза и при пациенти, които са необичайно реактивни към бета₂-адренергични агонисти.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да използват този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Бета-адренергични блокери

Лекарствени продукти, съдържащи бета-адренергични блокери могат да отслабят или да антагонизират ефекта на бета₂-адренергичните агонисти като вилантерол. Едновременното приложение с неселективни или селективни бета-адренергични блокери трябва да се избягва, освен ако има наложителни причини за тяхната употреба.

Метаболитни взаимодействия и взаимодействия на ниво транспортери

Вилантерол е субстрат на цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Едновременното приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, кларитромицин, итраконазол, ритонавир, телитромицин) може да инхибира метаболизма и да повиши системната експозиция на вилантерол. Едновременното приложение с кетоконазол (400 mg) при здрави доброволци повишава средните стойности на AUC₍₀₋₁₎ и C_{max} на вилантерол, съответно с 65% и 22%. Повишаването на експозицията на вилантерол не е свързано с увеличаване на системните ефекти на бета-адренергичните агонисти върху сърдечната честота, нивата на калия в кръвта или QT интервала (коригиран по метода на Fridericia). Препоръчва се внимание при едновременно приложение на умеклидиниум/вилантерол с кетоконазол и други известни мощни инхибитори на CYP3A4, тъй като има възможност за повишаване на системната експозиция на вилантерол, което може да доведе до повишаване на възможността за поява на нежелани реакции. Верапамил, умерен инхибитор на CYP3A4, не повлиява в значима степен фармакокинетиката на вилантерол.

Умеклидиниум е субстрат на цитохром P450 2D6 (CYP2D6). Фармакокинетиката на умеклидиниум в стационарно състояние е оценена при здрави доброволци без CYP2D6 (слаби метаболитатори). Не е наблюдаван ефект върху AUC или C_{max} на умеклидиниум при 8-кратно повишаване на дозата. Наблюдавано е повишаване на AUC на умеклидиниум с приблизително 1,3 пъти при 16-кратно по-висока доза, без ефект на умеклидиниум по отношение на C_{max} . Въз основа на степента на тези промени, не се очаква клинично значимо лекарствено взаимодействие при едновременно приложение на умеклидиниум/вилантерол с CYP2D6 инхибитори или при приложение при пациенти с генетичен дефицит на CYP2D6 активност (слаби метаболитатори).

Умеклидиниум и вилантерол са субстрати на P-гликопротеиновия транспортер (P-gp). Ефектът на умерения инхибитор на P-gp верапамил (240 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на умеклидиниум и вилантерол в стационарно състояние е оценен при здрави доброволци. Не е наблюдаван ефект на верапамил върху C_{max} на умеклидиниум или вилантерол. Наблюдавано е повишаване на AUC на умеклидиниум с приблизително 1,4 пъти, без ефект върху AUC на вилантерол. Въз основа на степента на тези промени, не се очаква клинично значимо лекарствено взаимодействие при едновременно приложение на умеклидиниум/вилантерол с инхибитори на P-gp.

Други антиму斯卡ринови и симпатикомиметични лекарства

Едновременно приложение на умеклидиниум/вилантерол с други дългодействащи му斯卡ринови антагонисти, дългодействащи бета₂-адренергични агонисти или лекарствени продукти, съдържащи някое от тези средства, не е проучвано и не се препоръчва, тъй като може да потенцира познатите нежелани реакции към инхалаторни му斯卡ринови антагонисти или бета₂-адренергични агонисти (вж. точки 4.4 и 4.9).

Хипокалиемия

Съвместното хипокалиемично лечение с метилксантинови производни, кортикостероиди или калий-губещи диуретици може да потенцира възможния хипокалиемичен ефект на бета₂-адренергичните агонисти, поради което приложението им трябва да става с внимание (вж. точка 4.4).

Други лекарствени продукти за лечение на ХОББ

Въпреки че не са провеждани официални *in vivo* проучвания за лекарствени взаимодействия, инхалаторен умеклидиниум/вилантерол е прилаган едновременно с други лекарствени продукти за лечение на ХОББ, включително с краткодействащи симпатикомиметични бронходилататори и инхалаторни кортикостероиди, без клинични данни за лекарствени взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на умеклидиниум/вилантерол при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност след приложение на вилантерол при експозиции, които не са клинично значими (вж. точка 5.3).

Умеклидиниум/вилантерол трябва да се използва по време на бременност само, ако очакваната полза за майката надвишава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали умеклидиниум или вилантерол се екскретират в кърмата. Все пак, други бета₂-адренергични агонисти се откриват в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение, дали да се преустанови кърменето или да се преустанови лечението с умеклидиниум/вилантерол, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на умеклидиниум/вилантерол върху фертилитета при хора. Проучвания при животни не показват ефекти на умеклидиниум или вилантерол върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Умеклидиниум/вилантерол не повлиява или повлиява незначително способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Най-често съобщаваната нежелана реакция с умеклидиниум/вилантерол е назофарингит (9%).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Профилът на безопасност на ANORO ELLIPTA се основава на опита с умеклидиниум/вилантерол и отделните компоненти по отношение на безопасността от програмата за клинично разработване, обхващаща 6 855 пациенти с ХОББ и от спонтанно съобщаване. Програмата за клинично разработване включва 2 354 пациенти, приемали умеклидиниум/вилантерол веднъж дневно във фаза III клинични проучвания с продължителност 24 седмици или повече, от които 1 296 пациенти са приемали препоръчителната доза от 55/22 микрограма в 24-седмични проучвания, 832 пациенти са приемали по-висока доза от 113/22 микрограма в 24-седмични проучвания и 226 пациенти са приемали 113/22 микрограма в 12-месечно проучване.

Честотите, определени за нежеланите реакции, описани в таблицата по-долу включват установената честота на случаите на нежелани реакции, наблюдавани в обединените данни от пет 24-седмични проучвания и 12-месечното проучване за безопасност.

Честотата на нежеланите реакции е дефинирана, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекция на пикочните пътища Синузит Назофарингит Фарингит Инфекция на горните дихателни пътища	Чести Чести Чести Чести Чести
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност, включително: Обрив Анафилаксия, ангиоедем и уртикария	 Нечести Редки
Нарушения на нервната система	Главоболие Тремор Дисгеузия	Чести Нечести Нечести
Нарушения на очите	Замъглено зрение Глаукома Повишено вътреочно налягане	Редки Редки Редки
Сърдечни нарушения	Предсърдно мъждене	Нечести

	Надкамерна тахикардия Идиовентрикуларен ритъм Тахикардия Надкамерни екстрасистоли Палпитации	Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица Орофарингеална болка Дисфония Парадоксален бронхоспазъм	Чести Чести Нечести Редки
Стомашно-чревни нарушения	Запек Сухота в устата	Чести Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Задържане на урина Дизурия Обструкция на изхода на пикочния мехур	Редки Редки Редки

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 2 890 34 17

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Възможно е предозирането на умеклидиниум/вилантерол да причини признаци и симптоми, дължащи се на действието на отделните компоненти, в съответствие с познатите нежелани реакции на инхалаторните мускаринови антагонисти (напр. сухота в устата, нарушения в зрителната акомодация и тахикардия) или признаци и симптоми, наблюдавани при предозиране на други бета₂-адренергични агонисти (напр. аритмии, тремор, главоболие, палпитации, гадене, хипергликемия и хипокалиемия).

При предозиране, пациентът трябва да се подложи на поддържащо лечение с подходящо проследяване както е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарства за обструктивни заболявания на дихателните пътища, адренергични лекарства в комбинация с антихолинергични лекарства включително тройни комбинации с кортикостероиди, АТС код: R03AL03

Механизъм на действие

Умеклидиниум/вилантерол е комбинация от инхалаторен дългодействащ мускаринов рецепторен антагонист/дългодействащ бета₂-адренергичен агонист (ДДМА/ДДБА). След инхалиране през устата и двете съставки действат локално върху въздухоносните пътища, като предизвикват бронходилатация чрез отделни механизми.

Умеклидиниум

Умеклидиниум е дългодействащ мускаринов рецепторен антагонист (наричан също антихолинергично средство). Той е производно на хинуклидин с активност върху множество мускаринови рецепторни подтипове. Умеклидиниум проявява своята бронходилаторна активност чрез конкурентно инхибиране на свързването на ацетилхолин с мускариновите рецептори в гладката мускулатура на въздухоносните пътища. Той показва *in vitro* бавна обратимост при човешкия М3 мускаринов рецепторен подтип и дълга продължителност на действие *in vivo*, когато се прилага директно в белите дробове в предклинични модели.

Вилантерол

Вилантерол е селективен дългодействащ бета₂-адренергичен рецепторен агонист (бета₂-адренергичен агонист).

Фармакологичните ефекти на бета₂-адренергичните агонисти, включително вилантерол, се дължат, най-малкото частично, на стимулиране на интрацелуларната аденилатциклаза, ензим, който катализира превръщането на аденозин трифосфат (АТФ) до цикличен-3',5'-аденозин монофосфат (цикличен АМФ). Повишените нива на цикличен АМФ предизвикват отпускане на бронхиалната гладка мускулатура и инхибиране на освобождаването на медиатори на свръхчувствителност от бърз тип от клетките, особено от мастоцитите.

Фармакодинамични ефекти

В 6-месечни фаза III проучвания умеклидиниум/вилантерол осигурява клинично значимо подобрение спрямо плацебо по отношение на белодробната функция (измерено чрез форсирания експираторен обем за 1 секунда [ФЕО₁]) за 24 часа след приложение веднъж дневно, което е видно 15 минути след приложение на първата доза (подобриение спрямо плацебо с 112 ml (p<0,001^{*}). Средните пикови подобрения на ФЕО₁ през първите 6 часа след приложение на дозата спрямо плацебо са 224 ml (p<0,001^{*}) на 24-та седмица. Няма данни за тахифилаксия в ефекта на ANORO ELLIPTA във времето.

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на умеклидиниум/вилантерол върху QT интервала е оценен в плацебо и активно (моксифлоксацин) контролирано проучване за QT, включващо приложение на умеклидиниум/вилантерол 113/22 микрограма или 500/100 микрограма (предварително дозирана доза с умеклидиниум осем пъти препоръчителната доза и вилантерол четири пъти препоръчителната доза) веднъж дневно за 10 дни при 103 здрави доброволци. Максималната средна разлика в удължаването на QT интервала (коригирано по метода на Fridericia, QT_{cF}) спрямо плацебо след коригиране на изходните стойности е 4,3 (90% CI=2,2 до 6,4) милисекунди, наблюдавана 10 минути след приложение на умеклидиниум/вилантерол 113/22 микрограма и 8,2 (90% CI=6,2 до 10,2) милисекунди, наблюдавана 30 минути след приложение на умеклидиниум/вилантерол 500/100 микрограма. Следователно, не е наблюдаван клинично значим проаритмогенен потенциал, свързан с удължаване на QT-интервала, с умеклидиниум/вилантерол 113/22 микрограма.

Наблюдавано е и дозозависимо повишаване на сърдечната честота. Максималната средна разлика в сърдечната честота спрямо плацебо след коригиране на изходните стойности е 8,4 (90% CI=7,0 до 9,8) удара/минута и 20,3 (90% CI=18,9 до 21,7) удара/минута, наблюдавана 10 минути след приложение на умеклидиниум/вилантерол съответно 113/22 микрограма и 500/100 микрограма.

В допълнение, не са наблюдавани клинично значими ефекти върху сърдечния ритъм при 24 часово проследяване с Holter при 53 пациенти с ХОББ, които са лекувани с умеклидиниум/вилантерол 55/22 микрограма веднъж дневно в едно 6-месечно проучване или при допълнителни 55 пациенти, приемали умеклидиниум/вилантерол 113/22 микрограма

* В това проучване е използвана стъпаловидна процедура за статистическа оценка и това сравнение е по-долу от сравнение, което не е постигнало статистическа значимост. Поради това не може да се прецени статистическата значимост на това сравнение.

веднъж дневно в друго 6-месечно проучване и 226 пациенти, които са приемали 113/22 микрограма веднъж дневно в 12-месечното проучване.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната ефикасност на умеклидиниум/вилантерол, приложен веднъж дневно, са оценени в осем Фаза III клинични проучвания при 6 835 възрастни пациенти с клинична диагноза ХОББ; 5 618 пациенти от пет 6-месечни проучвания (две плацебо контролирани и три активно [тиотропиум]- контролирани със сравнителен продукт), 655 пациенти от две 3-месечни проучвания за издръжливост при физически усилия/белодробна функция и 562 пациенти от 12-месечното подкрепящо проучване.

Ефекти върху белодробната функция

ANORO ELLIPTA показва подобрене на белодробната функция (определено чрез промяна от изходното ниво на най-ниския ФЕО₁) в няколко проучвания. В едно 6-месечно фаза III проучване ANORO ELLIPTA показва статистически значимо подобрене на най-ниския ФЕО₁ (първична крайна точка) на 24-та седмица в сравнение с плацебо и рамената на монотерапия с отделните съставки. В допълнение ANORO ELLIPTA показва клинично и статистически значимо подобрене на най-ниския ФЕО₁ в сравнение с тиотропиум в две от трите 6-месечни проучвания със сравнителен продукт и числено по-голямо подобрене от тиотропиум в третото проучване със сравнителен продукт (вж. Таблица 1). Не е наблюдавано отслабване на бронходилататорния ефект с течение на времето.

Симптоматични резултати

Задух:

ANORO ELLIPTA показва статистически и клинично значимо намаляване на задуха, оценено по повишаване на фокалния скор на TDI (индекс за транзиторна диспнея) на 24-та седмица (ключова вторична крайна точка) в сравнение с плацебо (вж. Таблица 1). Подобриеното във фокалния скор на TDI в сравнение с групите на монотерапия с отделните съставки и групата на тиотропиум не е статистически значимо (вж. Таблица 1).

Процентът пациенти, които са отговорили с поне минималната клинично значима разлика (minimum clinically important difference, MCID) от 1 единица фокален скор на TDI на 24-та седмица е по-голям за ANORO ELLIPTA (58%) в сравнение с плацебо (41%) и монотерапия с отделните съставки (53% за умеклидиниум и 51% за вилантерол).

Качество на живот, свързано със здравето:

ANORO ELLIPTA показва също подобрене в качеството на живот, свързано със здравето, оценено чрез използване на Респираторния въпросник на университета Св. Георги (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ), като показва понижаване в общия скор на SGRQ на 24-та седмица в сравнение с плацебо и монотерапия с отделните съставки (вж. Таблица 1).

ANORO ELLIPTA показва статистически значимо намаляване на общия скор на SGRQ в сравнение с тиотропиум в едно от трите проучвания със сравнителен продукт (вж. Таблица 1).

Процентът пациенти, които са отговорили с поне MCID в скор на SGRQ (определено като понижаване с 4 единици от изходното ниво) на 24-та седмица е по-голям за ANORO ELLIPTA (49%) в сравнение с плацебо (34%) и монотерапия с всяка от съставките (44% за умеклидиниум и 48% за вилантерол). В едно проучване със сравнителен продукт по-голям процент от пациентите, приемащи ANORO ELLIPTA отговарят с клинично значимо подобрене в скор на SGRQ на 24-та седмица (53%) в сравнение с тиотропиум (46%). В другите две проучвания със сравнителен продукт, сходен процент от пациентите постигат най-малко MCID с ANORO ELLIPTA и тиотропиум; 49% и 54% за ANORO ELLIPTA 55/22 микрограма и 52% и 55% за тиотропиум.

Употреба на животоспасяваща терапия

ANORO ELLIPTA намалява приложението на животоспасяваща терапия със салбутамол през

седмици 1-24 в сравнение с плацебо и умеклидиниум (вж. Таблица 1) и показва увеличение спрямо изходното ниво на процента дни без необходимост от животоспасяващо лечение (средно 11,1%) в сравнение с намалението спрямо изходното ниво при плацебо (средно 0,9%).

В трите 6-месечни активно контролирани проучвания със сравнителен продукт ANORO ELLIPTA намалява приложението на животоспасяващо лечение със салбутамол в сравнение с тиотропиум със статистически значимо понижаване, наблюдавано в две от проучванията (вж. Таблица 1). ANORO ELLIPTA също така показва по-голямо увеличение спрямо изходното ниво на процента дни, в които не е необходимо приложение на животоспасяващо лечение и в трите проучвания (средно в диапазона от 17,6% до 21,5%) в сравнение с тиотропиум (средно в диапазона от 11,7% до 13,4%).

Таблица 1. Белодробна функция, симптоматични резултати и качество на живот, свързано със здравето на 24-та седмица

Лечение, сравнявано с ANORO ELLIPTA 55/22 µg	Разлика в лечението ¹ (95% доверителни интервали, р-стойност)			
	Най-нисък ФЕО ₁ (ml)	Фокален скор на TDI	Общ скор на SGRQ	Използване на животоспасяващо лечение ³
ANORO ELLIPTA (N = 413) спрямо Плацебо (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) спрямо Умеклидиниум 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) спрямо Вилантерол 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) спрямо тиотропиум 18 µg (N = 451) (Проучване ZEP117115)	112 (81, 144) <0,001	n/e	-2,10 (-3,61, -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7, -0,2) <0,001
ANORO ELLIPTA (N = 207) спрямо тиотропиум 18 µg (N = 203) (Проучване 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) спрямо тиотропиум 18 µg (N = 215) (Проучване DB2113374)	60 (10, 109) 0,018*		-0,17 (-2,85, 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2, 0,0) 0,069

N = брой в популацията Intent-to-treat

µg = микрограма

n/e = не е оценено

1. Средна стойност по метода на най-малките квадрати
2. Сборни данни от проучване DB2113360 и проучване DB2113374
3. Разлика в средния брой впръсквания на ден през седмици 1-24

По-висока доза умеклидиниум/вилантерол (113/22 микрограма) е проучена в 24-седмично плацебо контролирано клинично проучване и в две от трите 24-седмични активно контролирани проучвания. Резултатите са подобни на тези при дозата на ANORO ELLIPTA и дават допълнителни подкрепящи данни относно ефикасността на ANORO ELLIPTA.

Екзацербации на ХОББ

ANORO ELLIPTA намалява риска от екзацербация на ХОББ с 50% в сравнение с плацебо (въз основа на анализ на времето до първа екзацербация: Коефициент на риск (HR) 0,5, p=0,004*); с 20% в сравнение с умеклидиниум (HR 0,8, p=0,391); и с 30% в сравнение с вилантерол (HR 0,7,

* В това проучване е използвана стъпаловидна процедура за статистическа оценка и това сравнение е по-долу от сравнение, което не е постигнало статистическа значимост. Поради това не може да се прецени статистическата значимост на това сравнение.

$p=0,121$). От трите проучвания със сравнителен продукт, рискът от екзацербация на ХОББ в сравнение с тиотропиум е намален с 50% в едно проучване (HR 0,5, $p=0,044$) и е повишен с 20% и 90% в две проучвания (съответно HR 1,2, $p=0,709$ и HR 1,9, $p=0,062$). Тези проучвания не са със специфичен дизайн за оценка на ефекта от лечението върху екзацербациите на ХОББ и пациентите са изключени от проучването при настъпване на екзацербация.

Издръжливост при физически усилия и белодробни обеми

ANORO ELLIPTA 55/22 микрограма подобрява времето на издръжливост при физически усилия в сравнение с плацебо, оценено с теста с ходене с постепенно увеличаване на натоварването (endurance shuttle walk test, ESWT) в едно проучване, но не и във второто проучване и подобрява измерения белодробен обем в сравнение с плацебо в двете проучвания при възрастни пациенти с ХОББ с хиперинфлация (функционален остатъчен капацитет [ФОК] >120%). В първото проучване ANORO ELLIPTA 55/22 микрограма показва статистически и клинично значимо подобрение (въз основа на минимална клинично значима разлика (minimal clinically important difference, MCID) между 45 и 85 секунди) спрямо плацебо във времето на издръжливост при физически усилия (exercise endurance time, EET) на 3-тия час след приложение на дозата на 12-та седмица (69,4 секунди [$p=0,003$]). Подобрене на EET в сравнение с плацебо се наблюдава на 2-ри ден и се поддържа на 6-та и 12-та седмица. Във второто проучване разликата в EET между ANORO ELLIPTA 55/22 микрограма и плацебо е 21,9 секунди ($p=0,234$) на 12-та седмица.

ANORO ELLIPTA 55/22 микрограма показва също статистически значимо подобрение в сравнение с плацебо в промяна от изходните стойности на измерения белодробен обем като най-нисък и 3 часа след приложение на дозата на 12-та седмица в първото проучване (инспираторен капацитет: 237 ml и съответно 316 ml, остатъчен обем: -466 ml и съответно -643 ml и функционален остатъчен капацитет: -351 ml и съответно -522 ml; за всички $p<0,001$). Във второто проучване ANORO ELLIPTA 55/22 микрограма показва подобрение в сравнение с плацебо в промяна от изходните стойности на измерения белодробен обем като най-нисък и 3 часа след приложение на дозата на 12-та седмица (инспираторен капацитет: 198 ml и съответно 238 ml, остатъчен обем: -295 ml и съответно -351 ml и функционален остатъчен капацитет: -238 ml и съответно -302 ml; за всички $p<0,001^*$).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ANORO ELLIPTA във всички подгрупи на педиатричната популация при ХОББ (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Когато умеклидиниум и вилантерол се прилагат в комбинация чрез инхалаторен път на въвеждане, фармакокинетиката на всяка съставка е сходна с наблюдаваната при самостоятелно приложение на всяко едно от активните вещества. По тази причина, за фармакокинетични цели, всяка една от съставките може да се разглежда поотделно.

Абсорбция

Умеклидиниум

След инхалаторно приложение на умеклидиниум при здрави доброволци, C_{max} се достига на 5-та до 15-та минута. Абсолютната бионаличност на инхалаторен умеклидиниум е средно 13% от дозата, с пренебрежимо участие на пероралната абсорбция. След многократно прилагане на доза инхалаторен умеклидиниум, стационарно състояние се достига в диапазон от 7 до 10 дни с 1,5- до 1,8-кратна кумулация.

* В това проучване е използвана стъпаловидна процедура за статистическа оценка и това сравнение е по-долу от сравнение, което не е постигнало статистическа значимост. Поради това не може да се прецени статистическата значимост на това сравнение.

Вилантерол

След инхалаторно приложение на вилантерол при здрави доброволци, C_{max} се достига на 5-та до 15-та минута. Абсолютната бионаличност на инхалаторен вилантерол е 27%, с пренебрежимо участие на пероралната абсорбция. След многократно прилагане на доза инхалаторен вилантерол, стационарно състояние се достига в диапазон от 6 дни с до 2,4-кратна кумулация.

Разпределение

Умеклидиниум

След интравенозно приложение при здрави доброволци средният обем на разпределение е 86 литра. Свързването с плазмените протеини *in vitro* в човешката плазма е средно 89%.

Вилантерол

След интравенозно приложение при здрави доброволци средният обем на разпределение в стационарно състояние е 165 литра. Свързването с плазмените протеини *in vitro* в човешката плазма е средно 94%.

Биотрансформация

Умеклидиниум

In vitro проучвания показват, че умеклидиниум се метаболизира основно от цитохром P450 2D6 (CYP2D6) и е субстрат за P-гликопротеиновия (P-gp) транспортер. Основните метаболитни пътища за умеклидиниум са оксидативни (хидроксилиране, O-дезалкилиране), последвано от конюгиране (глукурониране и т.н.), в резултат на което се образуват редица метаболити, които са с намалена фармакологична активност или за които фармакологичната активност не е установена. Системната експозиция на метаболитите е ниска.

Вилантерол

In vitro проучвания показват, че вилантерол се метаболизира основно от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат за P-gp транспортер. Основните метаболитни пътища за вилантерол са O-дезалкилиране до редица метаболити със значително намалена бета₁- и бета₂-адренергична агонистична активност. Плазмените метаболитни профили, след перорално приложение на вилантерол в проучване с радиоактивно маркиране при хора, са в съответствие с метаболизъм при първо преминаване във висока степен. Системната експозиция на метаболитите е ниска.

Елиминиране

Умеклидиниум

Плазменният клирънс след интравенозно приложение е 151 литра/час. След интравенозно приложение, приблизително 58% от приложената радиоактивно маркирана доза (или 73% от възстановената радиоактивност) се екскретира с фецеса до 192 часа след приложение на дозата. Елиминирането чрез урината е 22% от приложената радиоактивно маркирана доза на 168-ия час (27% от възстановената радиоактивност). Екскрецията на лекарство-свързаните вещества във фецеса след интравенозно приложение показва секреция в жлъчката. След перорално приложение на здрави доброволци от мъжки пол, общата радиоактивност се екскретира основно във фецеса (92% от приложената радиоактивно маркирана доза или 99% от възстановената радиоактивност) до 168-ия час след приложение на дозата. По-малко от 1% от перорално приложената доза (1% от възстановената радиоактивност) се екскретира в урината, което предполага пренебрежима абсорбция след перорално приложение. Плазменният елиминационен полуживот на умеклидиниум след инхалаторно приложение на дозата за 10 дни е средно 19 часа при здрави доброволци, като 3% до 4% се екскретират непроменени в урината при стационарно състояние.

Вилантерол

Плазменият клирънс на вилантерол след интравенозно приложение е 108 литра/час. След перорално приложение на радиоактивно маркиран вилантерол, балансът на масата показва 70% от радиоактивно маркираното вещество в урината и 30% във фецеса. Основният път на елиминиране на вилантерол е чрез метаболизъм, последван от екскреция на метаболитите в урината и фецеса. Плазменият елиминационен полуживот на вилантерол след инхалаторно приложение на дозата за 10 дни е средно 11 часа.

Характеристики при специфични групи здрави доброволци или пациенти

Пациенти в старческа възраст

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че фармакокинетиката на умеклидиниум и вилантерол са сходни при пациенти с ХОББ на възраст на и над 65 години и при пациенти на възраст под 65 години.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен няма данни за повишаване на системната експозиция на умеклидиниум или вилантерол (C_{max} и AUC) след приложение на умеклидиниум/вилантерол с умеклидиниум в доза два пъти по-голяма от препоръчителната и вилантерол в препоръчителната доза и няма данни за променено свързване с протеините между пациентите с тежко бъбречно увреждане и здравите доброволци.

Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане в умерена степен (Child-Pugh Клас Б) няма данни за повишаване на системната експозиция на умеклидиниум или вилантерол (C_{max} и AUC) след приложение на умеклидиниум/вилантерол с умеклидиниум в доза два пъти по-голяма от препоръчителната и вилантерол в препоръчителната доза и няма данни за променено свързване с протеините между пациентите с чернодробно увреждане в умерена степен и здравите доброволци. Умеклидиниум/вилантерол не е проучен при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Други специални популации

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че не се налага коригиране на дозата на умеклидиниум или вилантерол, въз основа на ефекта на възрастта, расата, пола, употребата на инхалаторни кортикостероиди или теглото. Проучване при слаби CYP2D6 метаболитизатори не показва данни за клинично значим ефект на CYP2D6 генетичен полиморфизъм върху системната експозиция на умеклидиниум.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В неклинични проучвания с умеклидиниум и вилантерол, приложени самостоятелно и в комбинация, са наблюдавани ефекти, обичайно свързвани с основните фармакологични ефекти съответно или на мускариновите рецепторни антагонисти, или на бета₂-адренергичните агонисти и/или локално дразнене. Дадените по-долу данни отразяват проучвания, проведени с отделните съставки.

Генотоксичност и карциногенност

Умеклидиниум не показва генотоксичност в стандартна батерия от проучвания и не показва карциногенност при инхалаторно приложение в продължение на цял живот при мишки или плъхове при експозиции съответно ≥ 26 или ≥ 22 пъти по-високи от клиничната експозиция при хора на умеклидиниум 55 микрограма, въз основа на AUC.

В проучвания за генетична токсичност вилантерол (като алфа-фенилцинамат) и трифенилоцетна киселина не са генотоксични, което показва че вилантерол (като трифенатат) не представлява генотоксичен риск за хора. Подобно на находки за други бета₂-адренергични агонисти, при проучвания с инхалаторно приложение в продължение на цял живот, вилантерол

трифенатат води до пролиферативни ефекти в репродуктивния тракт на плъхове и мишки от женски пол и в хипофизата на плъхове. Не е наблюдавано повишаване на честотата на тумори при плъхове или мишки при експозиции, съответно 0,5- или 13-пъти по-високи от клиничната експозиция при хора на вилантерол 22 микрограма, въз основа на AUC.

Репродуктивна токсичност

Умеклидиниум не показва тератогенност при плъхове или зайци. В пре- и постнатално проучване, подкожното приложение на умеклидиниум на плъхове води до по-ниско наддаване на тегло на майката и ограничен прием на храна, и слабо понижено тегло на малкото преди отбиването му, при приложение на доза от 180 микрограма/кг/дневно (приблизително 80 пъти клиничната експозиция при хора на умеклидиниум 55 микрограма, въз основа на AUC).

Вилантерол не показва тератогенност при плъхове. При проучвания с инхалаторно приложение при зайци, вилантерол причинява ефекти, сходни на тези, наблюдавани с други бета₂-адренергични агонисти (вродена цепка на небцето, отворени клепачи, срастване на стерналните сегменти и флексура/неправилна ротация на крайниците) при експозиции 6 пъти по-високи от клиничната експозиция при хора, въз основа на AUC. При подкожно приложение не са наблюдавани ефекти при експозиция на вилантерол 22 микрограма 36 пъти по-висока от клиничната експозиция при хора, въз основа на AUC.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

Срок на годност в периода на използване след отваряне на гнездото: 6 седмици

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C. Ако се съхранява в хладилник, инхалаторът трябва да се остави на стайна температура за най-малко час преди употреба.

Инхалаторът трябва да се съхранява в запечатаното гнездо, за да се предпази от влага и да се извади само непосредствено преди първата употреба.

Датата, след която инхалаторът не трябва да се използва, трябва да се напише на предвиденото за това място върху етикета. Датата трябва да се напише веднага след изваждане на инхалатора от гнездото.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Инхалаторът ELLIPTA се състои от светлосиво тяло, червен капак на мундшука и брояч на дозите, опакован е в гнездо от ламинирано фолио, съдържащо саше със сушител силикагел. Гнездото е запечатано с отлепващо се покритие от фолио.

Инхалаторът е многокомпонентно устройство, съставено от полипропилен, полиетилен с

висока плътност, полиоксиметилен, полибутилен терефталат, акрилонитрил бутадиен стирен, поликарбонат и неръждаема стомана.

Инхалаторът съдържа два блистера от ламинирано алуминиево фолио със 7 или 30 дози.

Опаковки с инхалатори със 7 или 30 дози. Групова опаковка от инхалатори с 3 x 30 дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 8 май 2014
Дата на последно подновяване: 15 януари 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.