

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ANORO ELLIPTA 55 mikrogramů/22 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna inhalace poskytuje dávku (podaná dávka, která vychází z náustku) 65 mikrogramů umeklidinium-bromidu, což odpovídá 55 mikrogramů umeklidinia, a 22 mikrogramů vilanterolu (ve formě trifenatátu). To odpovídá odměřené dávce 74,2 mikrogramů umeklidinium-bromidu, což odpovídá 62,5 mikrogramů umeklidinia a 25 mikrogramů vilanterolu (ve formě trifenatátu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna podaná dávka obsahuje přibližně 24 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dávkovaný prášek k inhalaci (prášek k inhalaci)

Bílý prášek ve světle šedém inhalátoru (ELLIPTA) s červeným krytem náustku a počítadlem dávek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ANORO ELLIPTA je indikován jako udržovací bronchodilatační léčba ke zmírnění příznaků chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená a maximální dávka je jedna inhalace přípravku jednou denně.

K zachování bronchodilatačního účinku je nutné přípravek ANORO ELLIPTA podávat každý den ve stejnou dobu. Pokud dojde k vynechání dávky, další dávka má být inhalována v obvyklou dobu následující den.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let nebo starších není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně závažnou poruchou funkce jater není úprava dávky nutná. Přípravek ANORO ELLIPTA nebyl hodnocen u pacientů se závažnou poruchou funkce jater a je třeba ho u takových pacientů používat s opatrností (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

U pediatrické populace (do 18 let) neexistují žádné relevantní důvody pro používání přípravku ANORO ELLIPTA v indikaci CHOPN.

Způsob podání

Pouze k inhalačnímu podání.

Následující návod k použití pro 30dávkový inhalátor (zásoba na 30 dní) lze rovněž použít pro 7dávkový inhalátor (zásoba na 7 dní).

Inhalátor ELLIPTA obsahuje odměřené dávky a je připravený přímo k použití.

Inhalátor je uložený v ochranné vaničce obsahující sáček s vysoušedlem, které snižuje vlhkost. Po otevření je nutno sáček s vysoušedlem vyhodit; sáček se neotevívá, neinhaluje ani nejí. Pacient má být poučen, aby vaničku neotevřel dříve, než bude připraven k inhalaci dávky.

Inhalátor je po prvním vyjmutí ze zatavené vaničky v „uzavřené“ pozici. Označení „Spotřebujte do“ vyjadřuje datum, které by mělo být zapsáno do štítku inhalátoru. Datum „Spotřebujte do“ je 6 týdnů od data otevření vaničky. Po tomto datu se již nemá inhalátor dále používat. Vanička může být znehodnocena po prvním otevření.

Pokud se kryt inhalátoru otevře a zavře bez toho, že by došlo k inhalaci léku, dojde ke ztrátě dávky. Ztracená dávka zůstane bezpečně uzavřená v inhalátoru, ale nebude již dostupná k inhalaci.

Při jedné inhalaci není možné náhodně použít dávku přípravku navíc ani dvojnásobnou dávku.

Návod k použití:

a) Příprava dávky

Pokud jste připraven(a) k inhalaci dávky, otevřete kryt inhalátoru. Inhalátorem netřeste.

Stahujte kryt dolů, dokud neuslyšíte „cvaknutí“. Přípravek je nyní připraven k inhalaci.

Počítadlo dávek pro potvrzení odečte 1 dávku. Pokud počítadlo neodečte dávku v okamžiku, kdy uslyšíte „cvaknutí“, inhalátor neumožní inhalaci léku. Vezměte jej zpět k lékárníkovi, aby Vám poradil.

b) Jak se léčivý přípravek inhaluje

Držte inhalátor dále od úst a co nejvíce vydechněte, jak je Vám pohodlné. Nevydechujte do inhalátoru.

Vložte náustek mezi rty a pevně jej svými rty stiskněte. Během používání neblokujte vzduchové otvory prsty.

- Jednou se dlouze, rovnoměrně a zhluboka nadechněte. Zadržte dech po co nejdelší dobu (alespoň 3–4 sekundy).
- Vyjměte inhalátor z úst.
- Pomalu a lehce vydechněte.

Přípravek by neměl mít žádnou chuť ani by neměl být cítit, a to ani v případě, že se inhalátor použije správně.

Pokud chcete náustek inhalátoru očistit, otřete jej před uzavřením krytu suchým kapesníkem.

c) Uzavření inhalátoru

Vysuňte co nejvíce kryt zpět nahoru, až je náustek zakrytý.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Astma

Tento léčivý přípravek se nemá používat u pacientů s astmatem, protože u této populace pacientů nebyl přípravek hodnocen.

Paradoxní bronchospasmus

Podání kombinace umeklidinium/vilanterol může vést k paradoxnímu bronchospasmu, který může být život ohrožující. Pokud dojde k paradoxnímu bronchospasmu, je nutné léčbu okamžitě přerušit a dle potřeby zahájit alternativní léčbu.

Není určen k akutnímu užití

Kombinace umeklidinium/vilanterol není indikována k léčbě akutních epizod bronchospasmu.

Zhoršení základního onemocnění

Častější používání krátkodobě působících bronchodilatancí ke zmírnění příznaků ukazuje na zhoršení kontroly onemocnění. V případě zhoršení CHOPN v průběhu léčby kombinací umeklidinium/vilanterol je třeba přehodnotit zdravotní stav pacienta i režim léčby CHOPN.

Kardiovaskulární účinky

Při podávání antagonistů muskarinových receptorů a sympatomimetik, včetně kombinace umeklidinium/vilanterol, se mohou objevit kardiovaskulární účinky, jako srdeční arytmie, např. fibrilace síní nebo tachykardie (viz bod 4.8). Pacienti s klinicky významným nekontrolovaným kardiovaskulárním onemocněním byli navíc z klinických studií vyloučeni. Proto je nutné kombinaci umeklidinium/vilanterol podávat pacientům se závažným srdečním onemocněním s opatrností.

Antimuskarinové účinky

Kvůli antimuskarinové aktivitě je třeba kombinaci umeklidinium/vilanterol podávat pacientům s retencí moči nebo s glaukomem s úzkým úhlem s opatrností.

Hypokalemie

U některých pacientů mohou beta₂-adrenergní agonisté vyvolat významnou hypokalemii, která může mít za následek nežádoucí kardiovaskulární účinky. Pokles hladiny draslíku v séru je obvykle přechodný a nevyžaduje suplementaci.

V klinických studiích s umeklidinium/vilanterolem v doporučené terapeutické dávce nebyly pozorovány klinicky relevantní účinky hypokalemie. Opatrnost je zapotřebí, pokud se umeklidinium/vilanterol podává s jinými léčivými přípravky, které rovněž mohou způsobit hypokalemii (viz bod 4.5).

Hyperglykemie

U některých pacientů mohou beta₂-adrenergní agonisté způsobit přechodně hyperglykemií.

Ve studiích, kde byla kombinace umeklidinium/vilanterol podávána v doporučené terapeutické dávce, nebyly pozorovány klinicky relevantní účinky na plazmatickou hladinu glukosy. Při zahájení léčby umeklidinium/vilanterolem má být pacientům s diabetem pečlivě monitorována plazmatická hladina glukosy.

Souběžná onemocnění a zdravotní stavy

Umeklidinium/vilanterol se užívá s opatrností u pacientů s konvulzivními poruchami nebo tyreotoxikózou a u pacientů s neobvyklou odpovědí na beta₂-adrenergní agonisty.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Klinicky významné lékové interakce zprostředkované kombinací umeklidinium/vilanterol při klinických dávkách jsou považovány za nepravděpodobné z důvodu nízkých plazmatických koncentrací dosahovaných po inhalaci.

Blokátory beta-adrenergních receptorů

Blokátory beta₂-adrenergních receptorů mohou účinky agonistů beta₂-adrenergních receptorů, jako je vilanterol, oslabovat nebo antagonizovat. Současného podávání neselektivních nebo selektivních blokátorů beta-adrenergních receptorů je třeba se vyvarovat, pokud pro jejich použití není závažný důvod.

Interakce na úrovni metabolismu a transportních systémů

Vilanterol je substrátem cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Společné podávání silných inhibitorů CYP3A4 (jako je např. ketokonazol, klarithromycin, itraconazol, ritonavir, telithromycin) může inhibovat metabolismus a zvyšovat systémovou expozici vilanterolu. Společné podání s ketokonazolem (400 mg) zdravým dobrovolníkům zvýšilo průměrné AUC_(0-t) vilanterolu o 65 % a C_{max} vilanterolu o 22 %. Zvýšení expozice vilanterolu nebylo spojeno se zvýšením systémových účinků agonistů beta-adrenergních receptorů na srdeční frekvenci, hladiny draslíku v krvi ani QT interval (upravený s použitím metody dle Fridericia). Při společném podávání kombinace umeklidinium/vilanterol s ketokonazolem a s jinými silnými inhibitory CYP3A4 je nutná opatrnost, protože existuje riziko zvýšené expozice vilanterolu, což může vést ke zvýšení rizika výskytu nežádoucích účinků. Verapamil, středně silný inhibitor CYP3A4, neměl významný vliv na farmakokinetiku vilanterolu.

Umeklidinium je substrátem cytochromu P450 2D6 (CYP2D6). Farmakokinetika umeklidinia v ustáleném stavu byla hodnocena u zdravých dobrovolníků s nedostatkem CYP2D6 (slabí metabolizátoři). Při podání 8násobně vyšší dávky nebyly pozorovány žádné účinky na AUC ani C_{max} umeklidinia. Při podání 16násobně vyšší dávky bylo pozorováno 1,3násobné zvýšení AUC umeklidinia, bez účinku na C_{max} umeklidinia. Na základě rozsahu těchto změn se při společném podávání kombinace umeklidinium/vilanterol s inhibitory CYP2D6 ani při podávání subjektům s genetickým deficitem aktivity CYP2D6 (slabí metabolizátoři) neočekávají žádné klinicky relevantní interakce.

Umeklidinium i vilanterol jsou substráty transportéru pro glykoprotein P (P-gp). U zdravých dobrovolníků byl hodnocen účinek středně silného inhibitoru P-gp verapamilu (240 mg jednou denně)

na farmakokinetiku umeklidinia a vilanterolu v ustáleném stavu. Nebyly pozorovány žádné účinky verapamilu na $C_{\max}$ umeklidinia ani vilanterolu. Bylo pozorováno přibližně 1,4násobné zvýšení AUC umeklidinia, bez účinku na AUC vilanterolu. Na základě rozsahu těchto změn se při podávání kombinace umeklidinium/vilanterol s inhibitory P-gp neočekávají žádné klinicky relevantní lékové interakce.

Další antimuskarinika a sympatomimetika

Společné podávání kombinace umeklidinium/vilanterol s jinými dlouhodobě účinkujícími muskarinovými antagonisty, dlouhodobě účinkujícími agonisty β_2 -adrenergních receptorů, nebo s léčivými přípravky obsahujícími některé z těchto látek nebylo hodnoceno a nedoporučuje se, protože může potencovat známé nežádoucí účinky muskarinových antagonistů nebo β_2 -adrenergních agonistů (viz body 4.4 a 4.9).

Hypokalemie

Souběžná léčba přípravky, které snižují hladinu draslíku v krvi, jako jsou deriváty methylxanthinů, steroidy nebo diuretika nešetřící draslík, může umocnit možný hypokalemický účinek β_2 -adrenergních agonistů, proto musí být podány s opatrností (viz bod 4.4).

Další léčivé přípravky k léčbě CHOPN

Ačkoli nebyly provedeny formální studie lékových interakcí *in vivo*, byla inhalační kombinace umeklidinium/vilanterol podávána společně s jinými léčivými přípravky k léčbě CHOPN, včetně krátkodobě působících sympatomimetických bronchodilatancií a inhalačních kortikosteroidů, bez prokázání klinicky významných lékových interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici nejsou žádné údaje o používání kombinace umeklidinium/vilanterol u těhotných žen. Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu po podání vilanterolu v dávkách, které nejsou klinicky relevantní (viz bod 5.3).

Kombinace umeklidinium/vilanterol se má v průběhu těhotenství používat pouze tehdy, pokud očekávaný prospěch pro matku převáží možná rizika pro plod.

Kojení

Není známo, zda se umeklidinium nebo vilanterol vylučují do mateřského mléka. Další agonisté β_2 -adrenergních receptorů jsou však u člověka v mateřském mléce detekovány. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Při rozhodování, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu umeklidinium/vilanterolem, je třeba vzít v úvahu prospěch z kojení pro dítě a prospěch z léčby pro ženu.

Fertilita

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se účinků kombinace umeklidinium/vilanterol na fertilitu u člověka. Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky umeklidinia ani vilanterolu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kombinace umeklidinium/vilanterol nemá žádný nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je nazofaryngitida (9 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Bezpečnostní profil přípravku ANORO ELLIPTA vychází z klinického vývojového programu na základě bezpečnostní zkušenosti s umeklidinium/vilanterolem a jednotlivými složkami zahrnující 6 855 pacientů s CHOPN a ze spontánních hlášení. Klinický vývojový program zahrnoval 2 354 pacientů, kteří obdrželi umeklidinium/vilanterol jednou denně ve fázi III klinických studií trvajících 24 týdnů nebo déle, z kterých 1 296 pacientů obdrželo doporučenou dávku 55/22 mikrogramů ve 24týdenních studiích, 832 pacientů obdrželo vyšší dávku 113/22 mikrogramů ve 24týdenních studiích a 226 pacientů obdrželo 113/22 mikrogramů ve 12měsíční studii.

Četnosti přiřazené jednotlivým nežádoucím účinkům uvedeným v tabulce níže zahrnují přibližný výskyt incidence zaznamenaný v pěti 24týdenních studiích a ve 12měsíční studii bezpečnosti.

Četnosti nežádoucích účinků jsou definovány s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Infekce a infestace	infekce močových cest	časté
	sinusitida	časté
	nazofaryngitida	časté
	faryngitida	časté
	infekce horních cest dýchacích	časté
Poruchy imunitního systému	Reakce přecitlivělosti zahrnující: vyrážku anafylaxi, angioedém a kopřivku	méně časté vzácné
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	časté
	třes	méně časté
	dysgeusie	méně časté
	závrať	není známo
Poruchy oka	rozostřené vidění	vzácné
	glaukom	vzácné
	zvýšení nitroočního tlaku	vzácné
	bolest oka	vzácné
Srdeční poruchy	fibrilace síní	méně časté
	supraventrikulární tachykardie	méně časté
	idioventrikulární rytmus	méně časté
	tachykardie	méně časté
	supraventrikulární extrasystoly	méně časté
	palpitace	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	kašel	časté
	orofaryngeální bolest	časté
	dysfonie	méně časté
	paradoxní bronchospasmus	vzácné
Gastrointestinální poruchy	zácpa	časté
	sucho v ústech	časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	svalové křeče	méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	retence moče	vzácné
	dysurie	vzácné
	obstrukce hrdla močového měchýře	vzácné

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování kombinací umeklidinium/vilanterol pravděpodobně povede k subjektivním a objektivním příznakům způsobeným účinky jednotlivých složek přípravku, zahrnujícím známé nežádoucí účinky inhalačních antagonistů muskarinových receptorů (např. sucho v ústech, poruchy akomodace a tachykardie), nebo příznakům předávkování agonisty beta₂-adrenergických receptorů (např. arytmie, tremor, bolest hlavy, palpitace, nauzea, hyperglykemie a hypokalemie).

Jestliže dojde k předávkování, měla by být zavedena podpůrná opatření s odpovídající monitorací v případě potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčba onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, sympatomimetika v kombinaci s anticholinergiky, včetně trojkombinací s kortikosteroidy.
ATC kód: R03AL03

Mechanismus účinku

Kombinace umeklidinia a vilanterolu je kombinace inhalačního dlouhodobě působícího antagonisty muskarinových receptorů (LAMA) a dlouhodobě působícího agonisty beta₂-adrenergických receptorů (LABA). Po perorální inhalaci účinkují obě složky lokálně na dýchací cesty a vedou k bronchodilataci odlišnými mechanismy.

Umeklidinium

Umeklidinium je dlouhodobě působící antagonist muskarinových receptorů (rovněž nazývaný anticholinergikum). Je to derivát chinuklidinu s aktivitou napříč mnoha podtypy muskarinových cholinergických receptorů. Umeklidinium vykazuje svoji bronchodilatační aktivitu kompetitivní inhibicí vazby acetylcholinu s muskarinovými receptory v hladké svalovině dýchacích cest. Vykazuje pomalou reverzibilitu na M3 podtypu muskarinových receptorů u člověka *in vitro* a dlouhodobý účinek *in vivo*, když se v preklinických modelech podával přímo do plic.

Vilanterol

Vilanterol je selektivní dlouhodobě působící agonista beta₂-adrenergických receptorů (LABA). Farmakologické účinky agonistů beta₂-adrenergických receptorů, včetně vilanterolu, jsou alespoň zčásti způsobené stimulací intracelulární adenylátcyklázy, enzymu, který katalyzuje přeměnu adenosintrifosfátu (ATP) na cyklický-3',5' adenosinmonofosfát (cAMP). Zvýšení hladin cAMP vede k relaxaci hladké svaloviny bronchiolů a inhibici uvolňování mediátorů okamžité hypersenzitivity z buněk, zejména z mastocytů.

Farmakodynamické účinky

V šestiměsíčních studiích fáze III vykazovala kombinace umeklidinium/vilanterol klinicky významné zlepšení oproti placebo při hodnocení plicních funkcí (měřeno pomocí usilovně vydechaného

objemu za 1 sekundu, FEV₁) v průběhu 24 hodin po podávání jednou denně, které bylo zřejmé po 15 minutách po podání první dávky [zlepšení proti placebu o 112 ml ($p < 0,001^*$)]. Průměrné maximální zlepšení FEV₁ v průběhu prvních 6 hodin po podání dávky oproti placebu ve 24. týdnu bylo 224 ml ($p < 0,001^*$). V průběhu léčby nebyla v účinku přípravku ANORO ELLIPTA zaznamenána tachyfyaxe.

Srdeční elektrofyziologie

Účinky kombinace umeklidinium/vilanterol na QT interval byly hodnoceny v placebem a aktivním komparátorem (moxifloxacin) kontrolované klinické studii hodnotící QT interval při podávání dávkovaných dávek kombinace umeklidinium/vilanterol 113/22 mikrogramů nebo 500/100 mikrogramů (dávkovaná dávka s umeklidiniem při osminásobku doporučené dávky a vilanterolem při čtyřnásobku doporučené dávky) jednou denně po dobu 10 dnů 103 zdravým dobrovolníkům. Maximální průměrný rozdíl v prodloužení QT intervalu (korigovaný pomocí metody dle Fridericia, QT_{cF}) oproti placebu po korekci na výchozí hodnoty byl 4,3 milisekundy (90% CI = 2,2 až 6,4) zaznamenaný 10 minut po podání kombinace umeklidinium/vilanterol v dávce 113/22 mikrogramů a 8,2 milisekundy (90% CI = 6,2 až 10,2) zaznamenaný 30 minut po podání kombinace umeklidinium/vilanterol v dávce 500/100 mikrogramů. Proto nebyly při podávání kombinace umeklidinium/vilanterol v dávce 113/22 mikrogramů pozorovány žádné klinicky relevantní proarytmogenní účinky s ohledem na prodloužení QT intervalu.

Bylo rovněž pozorováno na dávce závislé zvýšení tepové frekvence. Maximální průměrný rozdíl v tepové frekvenci oproti placebu po korekci na výchozí hodnoty byl 8,4 tepu/minutu (90% CI = 7,0 až 9,8) zaznamenaný 10 minut po podání dávkované dávky kombinace umeklidinium/vilanterol 113/22 mikrogramů a 20,3 tepu/minutu (90% CI = 18,9 až 21,7) pozorovaný 10 minut po podání dávkované dávky kombinace umeklidinium/vilanterol 500/100 mikrogramů.

V průběhu 24hodinového holterovského monitorování u 53 pacientů s CHOPN léčených po dobu až 6 měsíců, kteří byli léčeni dávkou 55/22 mikrogramů umeklidinium/vilanterol jednou denně, nebo dalších 55 pacientů, kteří obdrželi dávku umeklidinium/vilanterolu 113/22 mikrogramů jednou denně v jiné šestiměsíční studii a u dalších 226 pacientů, kteří byli léčeni dávkou 113/22 mikrogramů jednou denně ve dvanáctiměsíční studii, nebyly pozorovány žádné další klinicky významné účinky na srdeční rytmus.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost umeklidinium/vilanterolu podávaného jednou denně byla hodnocena v osmi klinických studiích fáze III u 6 835 dospělých pacientů s klinicky diagnostikovanou CHOPN; 5 618 pacientů bylo v pěti 6měsíčních klinických studiích hodnotících primární účinnost [dvě placebem kontrolované a tři aktivním komparátorem (tiotropium) kontrolované], 655 pacientů bylo ve dvou 12týdenních studiích hodnotících zátěžové testy/plicní funkce a 562 pacientů bylo ve 12měsíční podpůrné studii.

Účinky na plicní funkce

Přípravek ANORO ELLIPTA vykazoval klinicky významné zlepšení plicních funkcí (definované jako změna trough FEV₁ od výchozích hodnot) v několika studiích. V jedné šestiměsíční klinické studii fáze III ANORO ELLIPTA vykazovalo statisticky významné zlepšení v trough FEV₁ (primární cílový parametr) ve 24. týdnu ve srovnání s placebem a každým ramenem s monoterapií jednotlivých složek. Navíc přípravek ANORO ELLIPTA vykazoval klinicky významné a statisticky signifikantní zlepšení v trough FEV₁ ve srovnání s tiotropiem jako aktivním komparátorem ve dvou ze tří šestiměsíčních studií a vykazoval numericky větší zlepšení u tiotropia ve třetí studii s aktivním komparátorem (viz tabulka 1). V průběhu léčby nedocházelo k oslabení bronchodilatačního účinku.

*V této studii byla použita statistická testovací procedura step-down a toto srovnání bylo pod úrovní srovnání, která nedosáhla statistické významnosti. Z tohoto důvodu nelze odvodit statistickou významnost tohoto srovnání.

Symptomatické výsledky

Dušnost:

Přípravek ANORO ELLIPTA vykazoval statisticky i klinicky významné snížení dušnosti, která byla hodnocena pomocí zvýšení indexu přechodné dušnosti TDI ve 24. týdnu (klíčový sekundární cílový parametr) ve srovnání s placebem (viz tabulka 1). Zlepšení indexu TDI ve srovnání s každou monoterapeutickou komponentou a tiotropiem nebylo statisticky signifikantní (viz tabulka 1).

Poměr pacientů, kteří reagovali alespoň minimálním klinicky významným rozdílem (MCID, minimum clinically important difference) 1 jednotky indexu TDI ve 24. týdnu, byl vyšší u přípravku ANORO ELLIPTA (58 %) ve srovnání s placebem (41 %) a jednotlivými složkami monoterapie (53 % u umeklidinia a 51 % u vilanterolu).

Kvalita života související se zdravím:

Přípravek ANORO ELLIPTA rovněž vykázal zlepšení kvality života související se zdravím hodnocené s použitím dotazníku SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), což bylo zaznamenáno snížením celkového skóre SGRQ ve 24. týdnu ve srovnání s placebem a jednotlivými složkami monoterapie (viz tabulka 1). Přípravek ANORO ELLIPTA vykazoval statisticky významné snížení celkového skóre SGRQ ve srovnání s tiotropiem v jedné ze tří studií s aktivním komparátorem (viz tabulka 1).

Poměr pacientů, kteří reagovali alespoň MCID ve skóre SGRQ (definovaném jako snížení o 4 jednotky od výchozí hodnoty) ve 24. týdnu, byl vyšší u přípravku ANORO ELLIPTA (49 %) ve srovnání s placebem (34 %) a jednotlivými složkami monoterapie (44 % pro umeklidinium a 48 % pro vilanterol). V jedné studii s aktivním komparátorem vyšší procentuální poměr pacientů užívajících přípravek ANORO ELLIPTA vykazoval klinicky významné zlepšení ve skóre SGRQ ve 24. týdnu (53 %) ve srovnání s tiotropiem (46 %). Ve dvou dalších studiích s aktivním komparátorem byl poměr pacientů, kteří dosáhli alespoň MCID u přípravku ANORO ELLIPTA a tiotropia podobný; 49 % a 54 % u přípravku ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogramů a 52 % a 55 % u tiotropia.

Použití záchranné medikace

Přípravek ANORO ELLIPTA ve srovnání s placebem a umeklidiniem snižoval použití záchranné medikace se salbutamolem v týdnech 1-24 (viz tabulka 1) a prokázal nárůst počtu dnů, v porovnání se stavem na počátku studie, kdy nebylo zapotřebí použít záchrannou medikaci (průměr 11,1 %) ve srovnání s placebem (průměr 0,9 %).

Ve třech 6měsíčních studiích kontrolovaných aktivním komparátorem snižoval přípravek ANORO ELLIPTA použití záchranné medikace se salbutamolem ve srovnání s tiotropiem, statisticky významné snížení bylo pozorováno ve dvou studiích (viz tabulka 1). Ve třech studiích přípravek ANORO ELLIPTA rovněž prokázal nárůst počtu dnů, v porovnání se stavem na počátku studie, kdy nebylo zapotřebí použít záchrannou medikaci (průměr v rozsahu 17,6 % až 21,5 %) ve srovnání s tiotropiem (průměr v rozsahu 11,7 % až 13,4 %).

Tabulka 1: Funkce plic, příznaky a výsledky spojené s kvalitou zdraví ve 24. týdnu

Léčba srovnávající s přípravkem ANORO ELLIPTA 55/22 µg	Rozdíly v léčbě¹ (95% interval spolehlivosti, p-hodnota)			
	FEV₁ (ml)	TDI ústřední skóre	SGRQ ústřední skóre	Použití záchranné medikace³
ANORO ELLIPTA (N = 413) proti 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) proti umeklidiniu 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) proti vilanterolu 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) proti tiotropiu 18 µg (N = 451) (Studie 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) proti tiotropiu 18 µg (N = 203) (Studie 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) proti tiotropiu 18 µg (N = 215) (Studie DB2113374)	60 (10; 109) 0,018*		-0,17 (-2,85; 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2; 0,0) 0,069

N = počet subjektů zahrnutých v každé skupině

µg = mikrogramy

n/e = nebylo hodnoceno

1. Least squares mean
2. Společná data ze studie DB2113360 a studie DB2113374
3. Rozdíl v průměrném počtu vstříků za den v týdnech 1-24

Vyšší dávka umeklidinium/vilanterolu (113/22 mikrogramů) byla rovněž zkoumána ve 24týdenní placebo kontrolované klinické studii a ve dvou ze tří 24týdenních aktivně kontrolovaných studií. Tyto výsledky byly srovnatelné s výsledky získanými s dávkou přípravku ANORO ELLIPTA a poskytly dodatečný podpůrný důkaz účinnosti přípravku ANORO ELLIPTA.

*V této studii byla použita statistická testovací procedura step-down a toto srovnání bylo pod úrovní srovnání, která nedosáhla statistické významnosti. Z tohoto důvodu nelze odvodit statistickou významnost tohoto srovnání.

Exacerbace CHOPN

Přípravek ANORO ELLIPTA snižoval ve 24týdenní placebem kontrolované studii u pacientů se symptomatickou CHOPN riziko výskytu středně závažných/závažných exacerbací CHOPN o 50 % ve srovnání s placebem [na základě analýzy doby do první exacerbace: poměr rizik (HR) 0,5; 95% CI: 0,3, 0,8; $p = 0,004^*$]; o 20 % ve srovnání s umeklidiniem (HR 0,8; 95% CI: 0,5, 1,3; $p = 0,391$); a o 30 % ve srovnání s vilanterolem (HR 0,7; 95% CI: 0,4, 1,1; $p = 0,121$). Ve třech studiích s aktivním komparátorem u pacientů se symptomatickou CHOPN bylo riziko výskytu středně závažných/závažných exacerbací CHOPN ve srovnání s tiotropiem sniženo o 50 % v jedné studii (HR 0,5; 95% CI: 0,3, 1,0; $p = 0,044$). V dalších dvou studiích bylo riziko výskytu středně závažných/závažných exacerbací CHOPN zvýšeno o 20 % a o 90 % (HR 1,2; 95% CI: 0,5, 2,6; $p = 0,709$ a HR 1,9; 95% CI: 1,0, 3,6; $p = 0,062$). Tyto studie nebyly speciálně navrženy ke zhodnocení efektu léčby na exacerbace CHOPN, a pokud došlo k exacerbaci, pacienti byli ze studie vyloučeni.

Podpůrné studie účinnosti

V randomizované, dvojité zaslepené, 52týdenní studii (CTT116855, IMPACT) bylo 10 355 dospělých pacientů se symptomatickou CHOPN a anamnézou 1 nebo více středně závažných/závažných exacerbací během předchozích 12 měsíců randomizováno (1:2:2) do skupin, kterým byly podávány kombinace umeklidinium/vilanterol (UMEC/VI 55/22 mikrogramů), flutikason-furoát/umeklidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI 92/55/22 mikrogramů), nebo flutikason-furoát/vilanterol (FF/VI 92/22 mikrogramů) jednou denně v jednom inhalátoru. Primárním cílovým ukazatelem byla roční míra výskytu středně závažných a závažných exacerbací u jedinců léčených FF/UMEC/VI v porovnání s jedinci léčenými FF/VI a UMEC/VI. Průměrná roční míra výskytu exacerbací byla 0,91 pro FF/UMEC/VI, 1,07 pro FF/VI a 1,21 pro UMEC/VI.

Porovnání FF/UMEC/VI s FF/VI, resp. UMEC/VI ukázalo statisticky významné 14,8% snížení rizika výskytu středně závažných/závažných exacerbací (na základě analýzy doby do první exacerbace) (poměr rizik 0,85; 95% CI: 0,80, 0,91; $p < 0,001$), resp. 16,0% snížení rizika výskytu středně závažných/závažných exacerbací (na základě analýzy doby do první exacerbace) (poměr rizik 0,84; 95% CI: 0,78, 0,91; $p < 0,001$).

Zátěžové testy a plicní objem

Přípravek ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogramů zlepšoval dobu zátěžového vyšetřování ve srovnání s placebem, jak bylo hodnoceno pomocí testu ESWT (Endurance Shuttle Walk Test) v jedné studii, ale ne ve druhé, a zlepšoval plicní objem měřený ve srovnání s placebem v obou studiích u dospělých CHOPN pacientů s hyperinflací [funkční reziduální kapacita (FRC) > 120 %]. V první studii vykazovala léčba přípravkem ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogramů jednou denně statisticky významné zlepšení [na základě minimální klinicky důležitého rozdílu (MCID) mezi 45 až 85 sekundami] oproti placebo v době zátěžového vyšetřování (EET, Exercise Endurance Time) zaznamenané 3 hodiny po podání dávky ve 12. týdnu (69,4 sekundy [$p = 0,003$]). Zlepšení EET ve srovnání s placebem bylo pozorováno 2. den a přetrvávalo v 6. i 12. týdnu. Ve druhé studii byl léčebný rozdíl EET u přípravku ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogramů v porovnání s placebem 21,9 sekundy ($p = 0,234$) ve 12. týdnu.

Přípravek ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogramů vykazoval rovněž statisticky významné zlepšení ve srovnání s placebem, pokud jde o změnu plicního objemu od výchozích hodnot měřenou před podáním dávky a 3 hodiny po podání dávky ve 12. týdnu první studie (inspirační kapacita: 237 ml až 316 ml, reziduální objem: -466 ml až -643 ml a funkční reziduální kapacita: -351 ml až -522 ml, vše $p < 0,001$). Ve druhé studii vykazoval přípravek ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogramů zlepšení plicního objemu ve srovnání s placebem ve změně od výchozích hodnot před podáním a 3 hodiny po podání dávky ve 12. týdnu [inspirační kapacita: 198 ml až 238 ml, reziduální objem: -295 ml až -351 ml a funkční reziduální kapacita: -238 ml až -302 ml; vše $p < 0,001^*$].

*V této studii byla použita statistická testovací procedura step-down a toto srovnání bylo pod úrovní srovnání, která nedosáhla statistické významnosti. Z tohoto důvodu nelze odvodit statistickou významnost tohoto srovnání.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ANORO ELLIPTA u všech podskupin pediatrické populace s CHOPN (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pokud jsou umeklidinium a vilanterol podávány jako kombinovaná léčba inhalačně, farmakokinetika obou složek je podobná farmakokinetice pozorované u jednotlivých léčivých látek podávaných samostatně. Pro účely farmakokinetiky budou proto jednotlivé složky popsány samostatně.

Absorpce

Umeklidinium

Po inhalačním podání umeklidinia zdravým dobrovolníkům bylo $C_{\max}$ dosaženo za 5 až 15 minut. Absolutní biologická dostupnost po inhalačním podání umeklidinia byla průměrně 13 % dávky, se zanedbatelným podílem z perorální absorpce. Po opakovaných inhalacích umeklidinia bylo ustáleného stavu dosaženo během 7 až 10 dnů, s 1,5násobnou až 1,8násobnou kumulací.

Vilanterol

Po inhalačním podání vilanterolu zdravým dobrovolníkům bylo dosaženo $C_{\max}$ po 5 až 15 minutách. Absolutní biologická dostupnost po inhalačním podání vilanterolu byla 27 %, se zanedbatelným podílem z perorální absorpce. Po opakovaném podávání inhalačního vilanterolu bylo ustáleného stavu dosaženo během 6 dnů, s 2,4násobnou kumulací.

Distribuce

Umeklidinium

Po intravenózním podání zdravým subjektům byl střední distribuční objem 86 litrů. Vazba na plazmatické bílkoviny v lidské plazmě *in vitro* byla průměrně 89 %.

Vilanterol

Po intravenózním podání zdravým dobrovolníkům byl střední distribuční objem v ustáleném stavu 165 litrů. Vilanterol má nízkou vazbu na červené krvinky. Vazba na plazmatické bílkoviny v lidské plazmě *in vitro* byla průměrně 94 %.

Biotransformace

Umeklidinium

Studie *in vitro* prokázaly, že umeklidinium je metabolizováno převážně cytochromem P450 2D6 (CYP2D6) a je substrátem transportéru pro glykoprotein P (P-gp). Primární metabolické cesty umeklidinia jsou oxidativní (hydroxylace, O-dealkylace), následované konjugací (glukuronidace, atd.) a vedou k množství metabolitů se sníženou farmakologickou aktivitou, nebo metabolitů, u kterých nebyla farmakologická aktivita stanovena. Systémová expozice těmto metabolitům je nízká.

Vilanterol

Studie *in vitro* prokázaly, že vilanterol je metabolizován převážně cestou cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátem transportéru pro P-gp. Primárními metabolickými cestami jsou O-dealkylace na množství metabolitů s výrazně redukovanými agonistickými účinky na β_1 a β_2 -adrenergní receptory. Profily plazmatických metabolitů po perorálním podání vilanterolu u člověka ve studii s radioaktivně značeným vilanterolem byly ovlivněny vysokým metabolismem prvního průchodu. Systémová expozice těmto metabolitům je nízká.

Eliminace

Umeklidinium

Plazmatická clearance po intravenózním podání byla 151 litrů/hodinu. Po intravenózním podání bylo přibližně 58 % podané radioaktivně značené dávky (nebo 73 % zachycené radioaktivity) vyloučeno stolicí do 192 hodin po podání dávky. Vylučování močí se na vylučování radioaktivně značené dávky do 168 hodin podílí 22 % (27 % zachycené radioaktivity). Vylučování materiálu souvisejícího s podaným lékem stolicí po intravenózním podání dávky ukazuje na aktivní vylučování do žluče. Po perorálním podání zdravým mužům byla celková radioaktivita vyloučena primárně stolicí (92 % podané radioaktivně značené dávky nebo 99 % zachycené radioaktivity) do 168 hodin po podání dávky. Méně než 1 % perorálně podané dávky (1 % zachycené radioaktivity) bylo vyloučeno močí, což naznačuje na zanedbatelnou absorpci po perorálním podání. Plazmatický eliminační poločas umeklidinia v rovnovážném stavu po inhalačním podávání po dobu 10 dnů byl průměrně 19 hodin, se 3 % až 4 % léku vyloučeného v nezměněné formě močí.

Vilanterol

Plazmatická clearance vilanterolu po intravenózním podání byla 108 litrů/hodinu. Po perorálním podání radioaktivně značeného vilanterolu ukazovala hmotnostní bilance 70 % radioaktivně značené látky v moči a 30 % ve stolicí. Primární eliminace vilanterolu byla prostřednictvím metabolismu následovaného vylučováním metabolitů močí a stolicí. Plazmatický poločas eliminace vilanterolu z plazmy po inhalačním podávání dávky po dobu 10 dnů byl průměrně 11 hodin.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza prokázala, že farmakokinetiky umeklidinia a vilanterolu byly mezi pacienty s CHOPN ve věku 65 let a staršími a pacienty s CHOPN mladšími 65 let podobné.

Porucha funkce ledvin

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin nevykazovali žádné známky zvýšení systémové expozice umeklidinia ani vilanterolu ($C_{\max}$ a AUC) po podání kombinace umeklidinium/vilanterol s dvojnásobkem doporučené dávky umeklidinia a doporučené dávky vilanterolu, a mezi subjekty se závažnou poruchou funkce ledvin a zdravými dobrovolníky nebyla zaznamenána porucha vazby na bílkoviny.

Porucha funkce jater

Pacienti se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh Class B) nevykazovali žádné známky zvýšení systémové expozice umeklidinia ani vilanterolu ($C_{\max}$ a AUC) po podání kombinace umeklidinium/vilanterol s dvojnásobkem doporučené dávky umeklidinia a doporučené dávky vilanterolu a mezi subjekty se středně závažnou poruchou funkce jater a zdravými dobrovolníky nebyla zaznamenána porucha vazby na bílkoviny. Kombinace umeklidinium/vilanterol nebyla hodnocena u pacientů se závažnou poruchou funkce jater.

Další zvláštní populace

Populační farmakokinetická analýza prokázala, že na základě věku, rasy, pohlaví, používání inhalačních kortikosteroidů ani tělesné hmotnosti není u umeklidinia ani vilanterolu nutná úprava dávkování. Studie u slabých metabolizátorů CYP2D6 neprokázala klinicky významný vliv genetického polymorfismu CYP2D6 na systémovou expozici umeklidinia.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V neklinických studiích s umeklidiniem a vilanterolem, samotnými i v kombinaci, byly nálezy typicky spojené s primárními farmakologickými účinky antagonistů muskarinových receptorů nebo agonistů beta₂-adrenergických receptorů a/nebo lokální dráždivostí. V následujícím textu jsou uvedeny nálezy ze studií s jednotlivými složkami přípravku.

Genotoxicita a kancerogenita

Umeklidinium nebylo ve standardní baterii studií genotoxické a nebylo ani kancerogenní ve studiích celoživotní inhalace u myši ani potkanů při expozicích dosahujících ≥ 26 násobku nebo ≥ 22 násobku klinické expozice umeklidiniu při dávce 55 mikrogramů u člověka (na základě AUC).

Ve studiích genetické toxicity nebyly vilanterol (ve formě alfa-fenylcinamátu) ani kyselina trifenyloctová genotoxické, což naznačuje, že vilanterol (ve formě trifenatátu) nepředstavuje genotoxické riziko pro člověka. V souladu s nálezy u dalších agonistů beta₂-adrenergických receptorů způsoboval vilanterol-trifenatát ve studiích celoživotní inhalace proliferační změny na reprodukčních orgánech u samic potkanů a myši a na hypofýze u potkanů. U potkanů ani myši nebylo prokázáno zvýšení incidence tumorů při expozicích 0,5 resp. 13násobně vyšších, než jsou dosahovány při klinické expozici vilanterolu při dávce 22 mikrogramů u člověka (na základě AUC).

Reprodukční toxicita

Umeklidinium nebylo u potkanů nebo králíků teratogenní. V pre- a postnatální studii vedlo subkutánní podávání umeklidinia potkanům k nižšímu přírůstku tělesné hmotnosti u březích samic, nižší konzumaci potravy a mírnému snížení předporodní tělesné hmotnosti mláďat při dávkách 180 mikrogramů/kg/den (přibližně 80násobek klinické expozice umeklidiniu při dávce 55 mikrogramů u člověka, na základě AUC).

Vilanterol nebyl u potkanů teratogenní. Ve studiích inhalace u králíků způsoboval vilanterol podobné účinky, jaké byly pozorovány u ostatních agonistů beta₂-adrenergických receptorů (rozštěp patra, otevření očních víček, srůst jednotlivých částí hrudní kosti a flexury/malrotace končetin) při dávkách odpovídajících 6násobku klinické expozice u člověka na základě AUC. Pokud byl podáván subkutánně, nebyly tyto účinky pozorovány ani při dávkách odpovídajících 36násobku klinické expozice při dávce 22 mikrogramů vilanterolu (na základě AUC).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Doba použitelnosti po otevření vaničky: 6 týdnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Pokud je přípravek uchováván v chladničce, nechte inhalátor alespoň jednu hodinu před použitím ohřát na pokojovou teplotu.

Uchovávejte inhalátor v zatavené vaničce, aby byl chráněn před vlhkostí, vyjměte ho až těsně před prvním použitím.

Na štítek inhalátoru napište datum, do kdy má být inhalátor spotřebován. Datum má být zapsáno ihned po vyjmutí inhalátoru z vaničky.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Inhalátor ELLIPTA se skládá ze světle šedého těla, červeného krytu náustku a počítadla dávek a je uložen v ochranné vaničce z laminované fólie, která obsahuje silikagel v sáčku jako vysoušedlo. Tato vanička je zatavena odlupovacím fóliovým víčkem.

Inhalátor je zařízení složené z několika komponent, které jsou vyrobeny z polypropylenu, polyethylenu s vysokou hustotou, polyoxymethylenu, polybutylen-tereftalátu, akrylonitril-butadien-styrenu, polykarbonátu a nerezové oceli.

Inhalátor obsahuje dva hliníkové blistry z laminované fólie obsahující 7 nebo 30 dávek.

Balení obsahuje jeden inhalátor po 7 nebo 30 dávkách.

Vícečetné balení obsahuje 90 dávek (3 inhalátory po 30 dávkách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. května 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 15. ledna 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (POUZE JEDNOTLIVÁ BALENÍ)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ANORO ELLIPTA 55 mikrogramů/22 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci
umeclidinium/vilanterol

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna podaná dávka obsahuje 55 mikrogramů umeclidinia (což odpovídá 65 mikrogramů umeclidinium-bromidu) a 22 mikrogramů vilanterolu (ve formě trifenatátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a magnesium-stearát.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dávkovaný prášek k inhalaci.
1 inhalátor po 7 dávkách
1 inhalátor po 30 dávkách

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jednou denně

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Inhalační podání
Netřepejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vysoušedlo nepolykejte.

8. POUŽITELNOST

EXP
Doba použitelnosti po prvním otevření: 6 týdnů.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irsko

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/898/001 1 inhalátor po 7 dávkách

EU/1/14/898/002 1 inhalátor po 30 dávkách

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

anoro ellipta

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (S BLUE-BOXEM)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ANORO ELLIPTA 55 mikrogramů/22 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci
umeclidinium/vilanterol

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna podaná dávka obsahuje 55 mikrogramů umeclidinia (což odpovídá 65 mikrogramů umeclidinium-bromidu) a 22 mikrogramů vilanterolu (ve formě trifenatátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a magnesium-stearát.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dávkovaný prášek k inhalaci.
Vícečetné balení: 90 dávek (3 inhalátory po 30 dávkách)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jednou denně

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Inhalační podání
Netřepejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vysoušedlo nepolykejte.

8. POUŽITELNOST

EXP
Doba použitelnosti po prvním otevření: 6 týdnů.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irsko

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/898/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

anoro ellipta

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE-BOXU)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ANORO ELLIPTA 55 mikrogramů/22 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci
umeclidinium/vilanterol

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna podaná dávka obsahuje 55 mikrogramů umeclidinia (což odpovídá 65 mikrogramů umeclidinium-bromidu) a 22 mikrogramů vilanterolu (ve formě trifenatátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a magnesium-stearát.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dávkovaný prášek k inhalaci
1 inhalátor po 30 dávkách
Součást vícečetného balení, nelze prodávat jednotlivě.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jednou denně

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Inhalační podání
Netřepejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vysoušedlo nepolykejte.

8. POUŽITELNOST

EXP
Doba použitelnosti po prvním otevření: 6 týdnů.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irsko

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/898/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

anoro ellipta

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

VÍČKO VANIČKY Z LAMINOVANÉ FÓLIE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ANORO ELLIPTA 55/22 mcg prášek k inhalaci
umeclidinium/vilanterol

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Neotevírejte, dokud nejste připraven(a) k inhalaci.
Doba použitelnosti po prvním otevření: 6 týdnů.
7 dávek
30 dávek

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INHALÁTORU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

ANORO ELLIPTA 55/22 mcg prášek k inhalaci
umeclidinium/vilanterol

Inhalační podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

Doba použitelnosti po prvním otevření: 6 týdnů.

Spotřebujte do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

7 dávek

30 dávek

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

ANORO ELLIPTA 55 mikrogramů/22 mikrogramů dávkovaný prášek k inhalaci

umeclidinium/vilanterol

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ANORO ELLIPTA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ANORO ELLIPTA používat
3. Jak se přípravek ANORO ELLIPTA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ANORO ELLIPTA uchovávat
6. Obsah balení a další informace
Podrobný návod k použití

1. Co je přípravek ANORO ELLIPTA a k čemu se používá

Co je přípravek ANORO ELLIPTA

Přípravek ANORO ELLIPTA obsahuje dvě léčivé látky: umeclidinium-bromid a vilanterol, které patří do skupiny léků zvaných bronchodilatancia.

K čemu se přípravek ANORO ELLIPTA používá

Přípravek ANORO ELLIPTA se používá k léčbě chronické plicní obstrukční nemoci (**CHOPN**) u dospělých. CHOPN je dlouhodobé onemocnění, při kterém dochází k potížím s dýcháním, které se pomalu zhoršuje.

Při CHOPN se svaly dýchacích cest stahují. Tento lék brání stahování této svaloviny v plicích a tím pomáhá udržet otevřené dýchací cesty, což usnadňuje proudění vzduchu do plic i z plic. Pokud se používá pravidelně, pomáhá ke kontrole dechových obtíží a snižuje vliv CHOPN na Váš každodenní život.

Přípravek ANORO ELLIPTA se nesmí používat k úlevě při náhlém záchvatu dušnosti nebo sípotu. Pokud se u Vás objeví takový druh záchvatu, musíte použít inhalátor s rychle účinkujícím přípravkem (jako např. salbutamol). Pokud nemáte inhalátor s rychle účinkujícím přípravkem, kontaktujte svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ANORO ELLIPTA používat

Nepoužívejte přípravek ANORO ELLIPTA

- Jestliže jste **alergický(á)** na umeclidinium, vilanterol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si myslíte, že se Vás to týká, **nepoužívejte** tento léčivý přípravek, dokud se neporadíte se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před použitím tohoto přípravku se poraďte se svým lékařem:

- Jestliže máte **astma** (Nepoužívejte přípravek ANORO ELLIPTA k léčbě astmatu.).
- Jestliže máte **problémy se srdcem** nebo **vysoký krevní tlak**.
- Jestliže máte problém s očima nazývaný **glaukom** (zelený zákal) **s úzkým úhlem**.
- Jestliže máte **zbytnělou prostatu, obtíže s močením** nebo **překážku v močovém měchýři**.
- Jestliže trpíte **epilepsií**.
- Jestliže máte **problémy se štítnou žlázou**.
- Jestliže máte **nízkou hladinu draslíku** v krvi.
- Jestliže máte **cukrovku**.
- Jestliže trpíte **závažným onemocněním jater**.

Pokud si myslíte, že se Vás něco z tohoto může týkat, **poradte se se svým lékařem**.

Náhlé dýchací potíže

Pokud se bezprostředně po použití přípravku ANORO ELLIPTA objeví pocit tlaku na hrudi, kašel, sípání nebo dušnost:

Přestaňte tento přípravek používat a neprodleně vyhledejte lékařskou pomoc, protože můžete mít závažnou zdravotní komplikaci, která se nazývá paradoxní bronchospasmus.

Oční problémy v průběhu léčby přípravkem ANORO ELLIPTA

Pokud se u Vás objeví bolest oka nebo nepříjemný pocit v oku, dočasně rozmazané vidění, zrakové halo nebo barevné obrazy v souvislosti se zarudnutím očí v průběhu léčby přípravkem ANORO ELLIPTA:

Přestaňte tento lék používat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, protože to mohou být příznaky akutního záchvatu glaukomu (zeleného zákalu) s úzkým úhlem.

Děti a dospívající

Tento přípravek nepodávejte **dětem nebo dospívajícím mladším 18 let**.

Další léčivé přípravky a přípravek ANORO ELLIPTA

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Pokud si nejste jistý(á), co Váš přípravek obsahuje, zeptejte se lékaře nebo lékárníka.

Některé léky mohou ovlivnit způsob, jakým přípravek účinkuje, nebo mohou zvýšit pravděpodobnost, že se objeví nežádoucí účinky. Mezi tyto léky patří:

- Léky nazývané betablokátory (jako je propranolol), používané k léčbě **vysokého krevního tlaku** nebo **onemocnění srdce**.
- Ketokonazol nebo itraconazol, používané k léčbě **plísňových infekcí**.
- Klarithromycin nebo telithromycin, používané k léčbě **bakteriálních infekcí**.
- Ritonavir, používaný k léčbě **HIV infekce**.
- Přípravky, které snižují množství draslíku ve Vaší krvi, jako některá diuretika (léky na odvodnění), nebo některé přípravky užívané k léčbě astmatu (jako jsou methylxanthiny nebo kortikosteroidy).
- Jiné léky s dlouhodobým účinkem podobné tomuto přípravku, které se používají k léčbě dýchacích obtíží, jako je např. tiotropium, indakaterol. Nepoužívejte přípravek ANORO ELLIPTA, pokud již tyto léky užíváte.

Pokud kterýkoli z těchto léků užíváte, **sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi**. Váš lékař může rozhodnout, že je třeba Vás pečlivě monitorovat, pokud již užíváte některé z těchto léčiv, jelikož může dojít ke zvýšení nežádoucích účinků přípravku ANORO ELLIPTA.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, **porad'te se se svým lékařem** dříve, než začnete tento přípravek používat. Jste-li těhotná, nepoužívejte tento přípravek, dokud Vám to lékař nedovolí.

Není známo, zda složky přípravku ANORO ELLIPTA mohou přestupovat do mateřského mléka.

Pokud kojíte, musíte se před použitím přípravku ANORO ELLIPTA poradit se svým lékařem. Jestliže kojíte, nepoužívejte tento přípravek, dokud Vám to lékař nedovolí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by přípravek ANORO ELLIPTA ovlivnil schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek ANORO ELLIPTA obsahuje laktózu

Pokud Vám někdy lékař řekl, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů nebo mléčných bílkovin, sdělte to svému lékaři dříve, než začnete používat tento lék.

3. Jak se přípravek ANORO ELLIPTA používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je jedna inhalace každý den ve stejnou dobu. Tento přípravek je třeba inhalovat jednou denně, protože jeho účinky přetrvávají po dobu 24 hodin.

Nepoužívejte více přípravku, než Vám řekl Váš lékař.

Používejte přípravek ANORO ELLIPTA pravidelně

Je velmi důležité, abyste přípravek ANORO ELLIPTA používal(a) každý den tak, jak Vám doporučil Váš lékař. To Vám pomáhá zajistit odstranění příznaků onemocnění v průběhu dne i noci.

Přípravek ANORO ELLIPTA se **nesmí** používat k úlevě od **náhlého záchvatu dušnosti nebo sípotu**. Pokud se u Vás objeví tento druh záchvatu, musíte použít inhalátor s rychle účinkujícím přípravkem (jako je např. salbutamol).

Jak se inhalátor používá

Úplné informace naleznete v části „Návod krok za krokem“ na konci této příbalové informace.

Přípravek ANORO ELLIPTA se užívá pouze inhalačně. Přípravek ANORO ELLIPTA se vdechuje ústy do plic pomocí inhalátoru ELLIPTA.

Pokud se příznaky nezlepšují

Pokud se příznaky CHOPN (dušnost, sípot, kašel) nezlepšují, nebo pokud se zhoršují, nebo pokud musíte používat přípravek s rychle účinkujícím přípravkem častěji:

kontaktujte co nejdříve svého lékaře.

Jestliže jste použil(a) více přípravku ANORO ELLIPTA, než jste měl(a)

Pokud omylem použijete více tohoto přípravku, než Vám doporučil lékař, **ihned se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem**, jelikož můžete potřebovat lékařskou pomoc. Je-li to možné, ukažte mu inhalátor, balení přípravku nebo tuto příbalovou informaci. Můžete zaznamenat rychlejší tlukot srdce než obvykle, třes, poruchy zraku, sucho v ústech nebo bolest hlavy.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek ANORO ELLIPTA

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Inhalujte pouze následující dávku v obvyklý čas.

Pokud se objeví dušnost nebo sípot, použijte inhalátor s rychle účinkujícím přípravkem (např. salbutamol) a poté se poraďte s lékařem.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek ANORO ELLIPTA

Používejte tento přípravek tak dlouho, jak Vám doporučil Váš lékař. Tento přípravek bude účinný pouze tak dlouho, jak dlouho jej budete používat. Nepřestávejte používat tento přípravek dříve, než Vám to doporučí lékař, a to ani v případě, že se budete cítit lépe, jelikož Vaše příznaky se mohou zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Alergické reakce

Pokud se u Vás při používání přípravku ANORO ELLIPTA objeví kterýkoli z následujících příznaků, **přestaňte tento lék používat a ihned vyhledejte svého lékaře.**

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- kožní vyrážka (*kopřivka*) nebo zarudnutí.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000):

- otok, někdy obličeje nebo úst (*angioedém*);
- zhoršující se sípání, kašel nebo potíže s dýcháním;
- náhlý pocit slabosti nebo závratě (což může vést ke kolapsu nebo ztrátě vědomí).

Náhlé dýchací potíže

Náhlé dýchací potíže po použití přípravku ANORO ELLIPTA jsou vzácné. Pokud se ihned po použití tohoto přípravku objeví pocit tlaku na hrudi, kašel, sípot nebo dušnost:

Přestaňte tento přípravek používat a ihned vyhledejte lékařskou pomoc, protože se u Vás může objevit závažná komplikace nazývaná paradoxní bronchospasmus.

Další nežádoucí účinky

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- bolestivé a časté močení (může být známkou infekce močových cest);
- kombinace bolesti v krku a rýmy;
- bolest v krku;
- pocit tlaku nebo bolesti ve tvářích a na čele (mohou být známkami zánětu vedlejších dutin, kterému se říká sinusitida);
- bolest hlavy;
- kašel;
- bolest a podráždění zadní části úst a hrdla;
- zácpa;
- sucho v ústech;
- infekce horních cest dýchacích.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- nepravidelný tlukot srdce;

- zrychlený tlukot srdce;
- uvědomování si bušení srdce (*palpitace*);
- svalové křeče;
- třes;
- porucha chuti;
- chraptot.

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000):

- rozostřené vidění;
- zvýšení nitroočního tlaku;
- zhoršení zraku nebo bolest očí (možný příznak zeleného zákalu, *glaukomu*);
- obtíže a bolest při močení – mohou to být příznaky neprůchodnosti hrdla močového měchýře nebo zadržování moči.

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- závrať.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ANORO ELLIPTA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“:
Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte inhalátor uvnitř zatavené ochranné vaničky, aby byl chráněn před vlhkostí a vyjměte pouze krátce před prvním použitím. Jakmile je vanička otevřena, inhalátor může být použit po dobu 6 týdnů od data otevření. Napište na štítek inhalátoru datum, kdy má být inhalátor vyhozen. Datum zapište ihned, jakmile vyjměte inhalátor z vaničky.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Pokud přípravek uchováváte v chladničce, nechejte jej alespoň hodinu před použitím ohřát na pokojovou teplotu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ANORO ELLIPTA obsahuje

Léčivými látkami jsou umeklidinium-bromid a vilanterol.

Jedna inhalace poskytne dávku (podaná dávka, která vyjde z náustku) 55 mikrogramů umeklidinia (což odpovídá 65 mikrogramů umeklidinium-bromidu) a 22 mikrogramů vilanterolu (ve formě trifenatátu).

Dalšími složkami jsou monohydrát laktózy (viz bod 2 „Přípravek ANORO ELLIPTA obsahuje laktózu“) a magnesium-stearát.

Jak přípravek ANORO ELLIPTA vypadá a co obsahuje toto balení

ANORO ELLIPTA je dávkovaný prášek k inhalaci.

Inhalátor Ellipta se skládá z šedého plastového těla, červeného krytu náustku a počítadla dávek. Je zabalený v ochranné vaničce z laminované fólie s odlupovacím fóliovým víčkem. Vanička obsahuje vysoušedlo, které snižuje vlhkost uvnitř balení.

Léčivá látka je přítomna ve formě bílého prášku v oddělených blistrech uvnitř inhalátoru.

Přípravek ANORO ELLIPTA je dostupný v balení s jedním inhalátorem po 7 nebo 30 dávkách a ve vícečetném balení obsahujícím 90 dávek (3 inhalátory po 30 dávkách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: +357 80070017

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

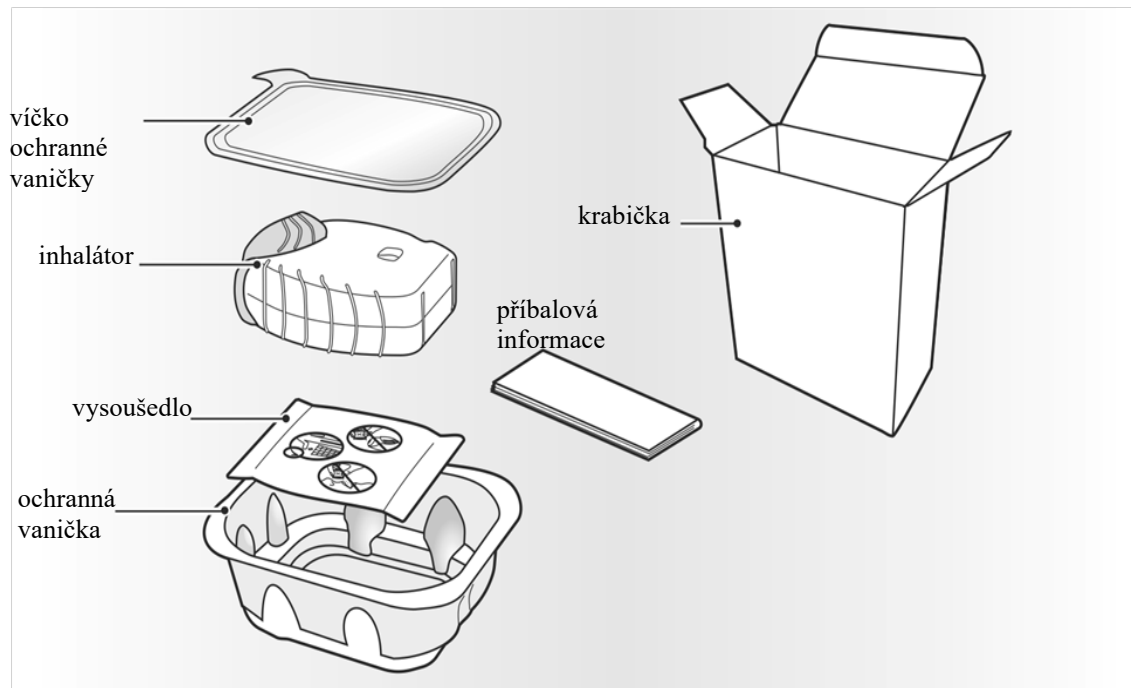
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Návod krok za krokem

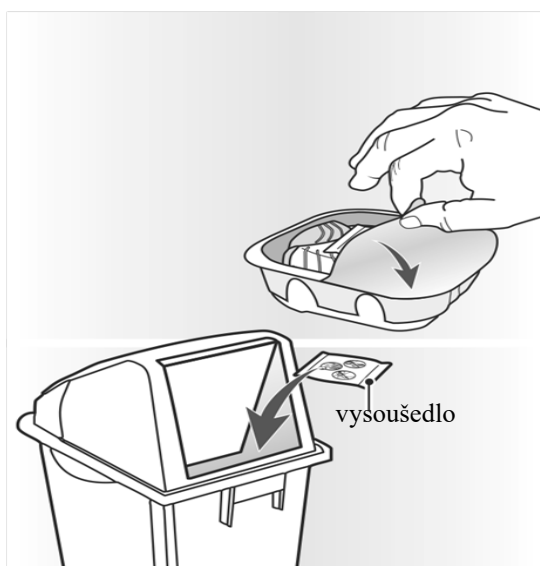
Co je inhalátor ELLIPTA?

Před prvním použitím přípravku ANORO ELLIPTA nemusíte kontrolovat, zda inhalátor funguje správně. Inhalátor obsahuje odměřené dávky a je připravený přímo k použití.

Vaše krabička inhalátoru ANORO ELLIPTA obsahuje



Inhalátor je zabalen v ochranné vaničce. **Neotevírejte ochrannou vaničku, dokud nejste připraven(a) k inhalaci.** Jste-li připraven(a) k použití svého inhalátoru, stáhněte víčko ochranné vaničky. Ochranná vanička obsahuje sáček s **vysoušedlem**, který snižuje vlhkost. Tento sáček s vysoušedlem vyhoďte – **neotevírejte** ho, nejezte ho ani neinhaluje.



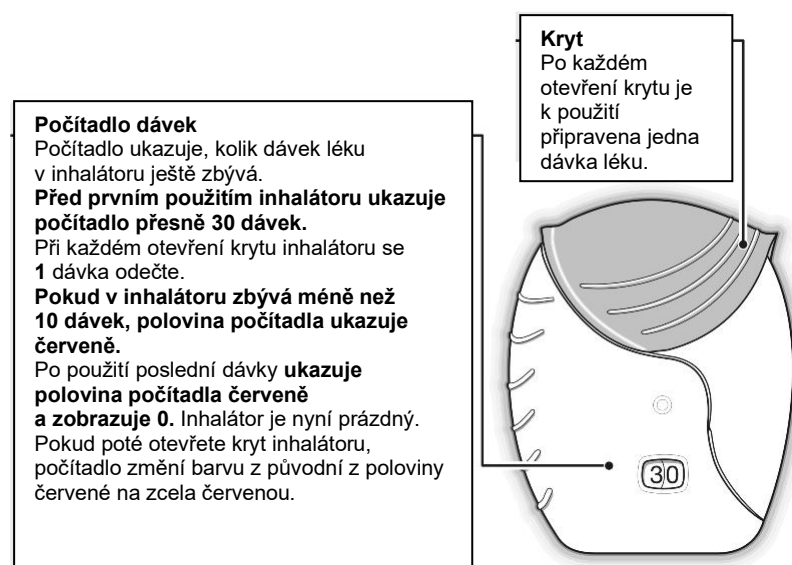
Když vyndáte inhalátor ze zatavené vaničky, je v „uzavřené“ pozici. **Neotevírejte inhalátor, dokud nejste připraven(a) k inhalaci léku.** Jakmile je vanička otevřena, napište na štítek inhalátoru datum „Spotřebujte do“, do kdy má být inhalátor spotřebován. Datum „Spotřebujte do“ je 6 týdnů od data otevření vaničky. Po tomto datu se již nemá inhalátor dále používat. Vaničku lze po prvním otevření vyhodit.

Pokud přípravek uchováváte v chladničce, nechtejte jej alespoň hodinu před použitím ohřát na pokojovou teplotu.

Návod k použití inhalátoru krok za krokem uvedený níže lze použít pro inhalátor s 30 dávkami (zásoba na 30 dní) i se 7 dávkami (zásoba na 7 dní).

1) Před použitím si přečtěte následující informace

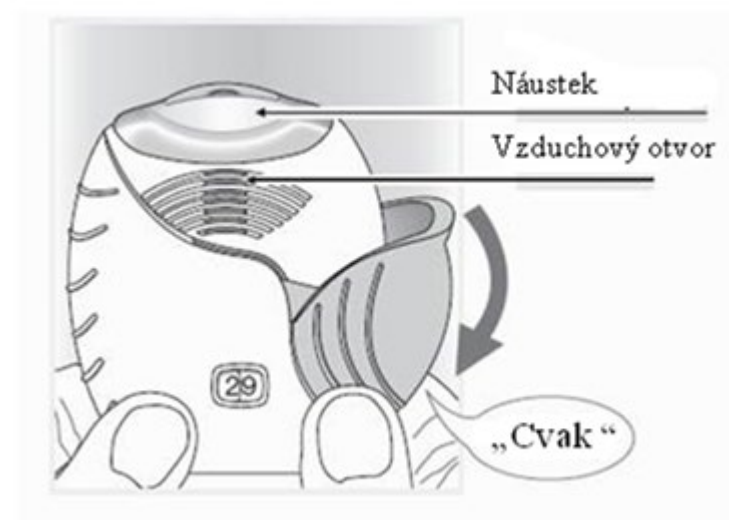
Pokud kryt inhalátoru otevřete a zavřete bez toho, že byste inhaloval(a) lék, dojde ke ztrátě dávky. Ztracená dávka zůstane bezpečně uzavřená v inhalátoru, ale nebude již dostupná k inhalaci. Při jedné inhalaci není možné náhodně použít dávku navíc ani dvojnásobnou dávku.



2) Příprava dávky

Počkejte s otevřením krytu, dokud nejste připraven(a) k inhalaci své dávky. Inhalátorem netřeste.

- **Stahujte kryt dolů, dokud neuslyšíte „cvaknutí“.**

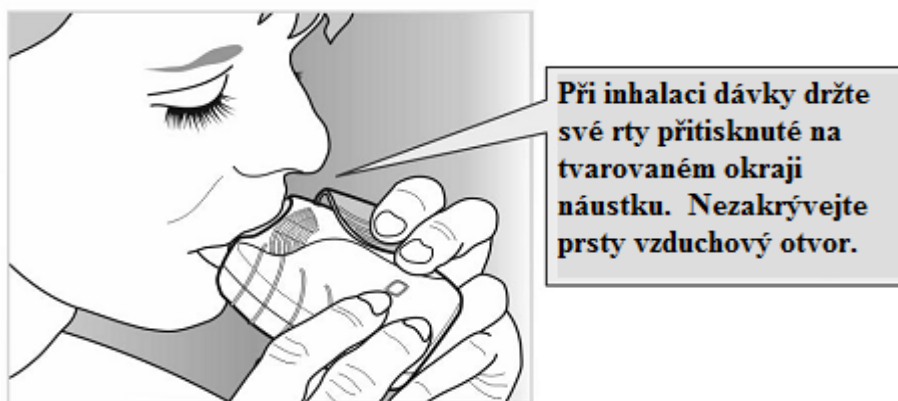


Lék je nyní připraven k inhalaci.
Počítadlo dávky pro potvrzení odečte 1 dávku.

- Pokud počítadlo neodečte dávku v okamžiku, kdy uslyšíte „cvaknutí“, inhalátor neumožní inhalaci léku.
Vezměte jej zpět k lékárníkovi, aby Vám poradil.

3) Inhalace léku

- Držte inhalátor dále od úst a co nejvíce vydechněte (jak je Vám pohodlné).
Nevydechujte do inhalátoru.
- Vložte náustek mezi rty a pevně jej svými rty stiskněte.
Neblokujte vzduchový otvor prsty.

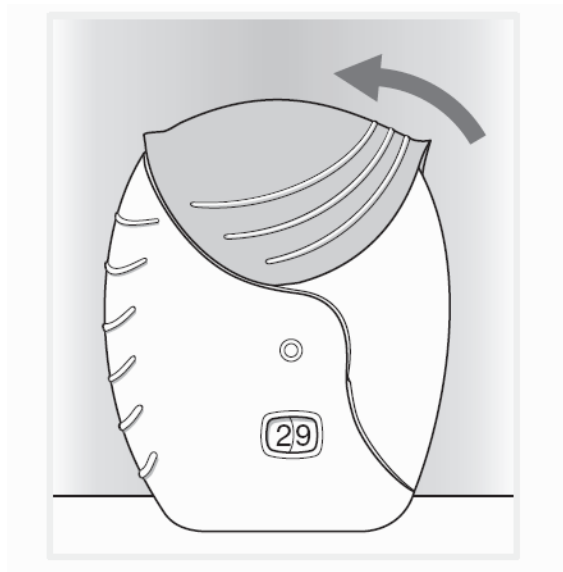


- Jednou se dlouze, rovnoměrně a zhluboka nadechněte. Zadržte dech po co nejdelší dobu (alespoň 3–4 sekundy).
- Vyjměte inhalátor z úst.
- Pomalu a lehce vydechněte.

Chuť prášku, ani jeho přítomnost na jazyku nemusíte cítit, i když byl inhalátor použit správně.

Pokud chcete náustek inhalátoru očistit, otřete jej **před** uzavřením krytu **suchým kapesníkem**.

4) Uzavření inhalátoru



Vysuňte kryt zpět nahoru co nejvíce, až je náustek zakrytý.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A PODKLADY PRO ZMĚNU PODMÍNEK REGISTRACE
(REGISTRACÍ)

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC k zprávě o uložené neintervenční studii PASS pro výše uvedené léčivé přípravky jsou vědecké závěry výboru CHMP následující:

Léčivé přípravky Rolufta Ellipta, Incruse Ellipta, Anoro Ellipta a Laventair Ellipta (léčivé látky: umeklidinium-bromid, umeklidinium-bromid/vilanterol) byly odstraněny ze seznamu dalšího sledování, protože byla splněna podmínka registrace pro tyto přípravky. Provedení poregistrační observační kohortové studie bezpečnosti za účelem kvantifikace výskytu a komparativní bezpečnosti vybraných kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, srdeční selhání nebo náhlá srdeční smrt) u pacientů s CHOPN užívajících inhalační kombinaci umeklidinium/vilanterol nebo inhalační kombinaci umeklidinia versus tiotropia (Studie 201038), bylo uloženo jako podmínka pro registraci (kategorie PASS 1) kvůli obavám týkajícím se kardiovaskulární a cerebrovaskulární bezpečnosti. Podle protokolu byly pro každou léčbu v rámci srovnání vypočítány poměry rizik (*HR*; 95 % *CI*); kritériem non-inferiority byla horní hranice 95 % intervalu spolehlivosti (*CI*) s poměrem rizik nepřesahujícím 2,0 a dolní hranice 95 % *CI* nepřesahující 1,0. Byly studovány další sekundární ukazatelé bezpečnosti. Hodnoceny byly také výsledky účinnosti jako je setrvání u studijní medikace, frekvence exacerbací.

Upravené poměry rizik *HR*; (95 % *CI*) pro kompozitní výsledek byly 1,254 (0,830, 1,896) pro kohorty umeklidina vs. tiotropia a 1,352 (0,952, 1,922) pro kohorty umeklidinia/vilanterolu vs. tiotropia. Upravené poměry rizik umeklidinia/vilanterolu vs. tiotropia nejsou statisticky významné, ale blíží se stanoveným limitům. Zvýšené riziko infarktu myokardu bylo pozorováno v kohortě umeklidinium/vilanterol vs. tiotropium: upravené *HR* 2,195 (1,053, 4,575). Riziko infarktu myokardu bylo nižší v kohortě umeklidinia vs. tiotropium (upravené *HR* (95 % *CI*) 1,754 (0,748, 4,115)). Uznává se, že studie byla zaměřena na testování rozdílů mezi kohortami pouze pro primární složený cílový ukazatel a nikoli na testování non-inferiority v sekundárních cílových ukazatelích, je však třeba vzít na vědomí takový rozdíl pro riziko infarktu myokardu.

CHOPN, pneumonie a infekce dýchacích cest byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů, kteří dostávali umeklidinium/vilanterol déle než jeden rok. Většina závažných nežádoucích účinků byla ve většině případů připisována exacerbaci komplikující pokročilé stadium CHOPN; byla vyloučena potenciální souvislost s léčbou umeklidiniem/vilanterolem.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik dotčených léčivých přípravků zůstal nezměněn.

Tato PASS studie byla podmínkou registrace léčivých přípravků obsahujících účinnou látku umeklidinium-bromid, umeklidinium-bromid/vilanterol. Tato podmínka se nyní považuje za splněnou, a proto se doporučuje aktualizace podmínek registrace nebo omezení uvedených v Příloze II s ohledem na bezpečné a účinné používání léčivého přípravku, a je doporučeno odstranění této podmínky, jakož i vypuštění povinnosti dalšího sledování uvedených v Přílohách I a IIIB.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s celkovými závěry výboru PRAC a důvody pro jeho doporučení.

Důvody pro změnu podmínek registrace/registrací

Na základě vědeckých závěrů pro umeklidinium-bromid, umeklidinium-bromid/vilanterol je výbor CHMP toho názoru, že poměr přínosů rizik a léčivého přípravku (léčivých přípravků) obsahujících umeklidinium-bromid, umeklidinium-bromid/vilanterol se nemění, pokud dojde k navrhovaným změnám informací o přípravku.

Výbor CHMP doporučuje, aby se podmínky rozhodnutí o registraci změnily.