

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

ANORO ELLIPTA 55 mikrogramm/22 mikrogramm adagolt inhalációs por

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

### Ismert hatású segédanyag

Kb. 25 mg laktóz (monohidrát formájában) kifűjt adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Adagolt inhalációs por (inhalációs por).

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

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

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

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

##### *Felnőttek*

Az ajánlott adag egy belégzés az ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogrammból naponta egyszer.

Az ANORO ELLIPTA-t naponta egyszer, minden nap, a nap azonos időszakában kell alkalmazni a bronchodilatatio fenntartása céljából. A legnagyobb adag az ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogrammból egy belégzés, naponta egyszer.

##### *Speciális populációk*

##### *Idős betegek*

A 65 éves életkor feletti betegeknél nem szükséges az adagolás módosítása.

##### *Vesekárosodás*

Vesekárosodás esetén nem szükséges az adagolás módosítása.

## Májkárosodás

Enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodás esetén nem szükséges az adagolás módosítása. Az ANORO ELLIPTA-t nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, ezért óvatosság szükséges.

## Gyermekek

Az ANORO ELLIPTA-nak (18 évesnél fiatalabb) gyermekeknél COPD javallat esetén nincs releváns alkalmazása.

## Az alkalmazás módja

Az ANORO ELLIPTA csak inhalációra alkalmazható.

### Használati útmutató

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

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

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

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

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

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

### **a) Egy adag előkészítése**

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

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

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

### **b) Hogyan lélegezze be a gyógyszert**

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

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

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

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

Az inhalátor szájfeltétje a fedél lecsukása előtt száraz textíliával tisztítható.

#### **e) Csukja be az inhalátort**

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

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Asthma

Az umeklidinium/vilanterol kombináció nem alkalmazható asthmás betegeknél, mert ennél a betegsoportnál nem vizsgálták.

#### Paradox bronchospasmus

Mint más inhalációs kezelés, az umeklidinium/vilanterol alkalmazása is okozhat paradox bronchospasmust, amely életveszélyes is lehet. Ha paradox bronchospasmus fordul elő, azonnal abba kell hagyni az umeklidinium/vilanterol kezelést és szükség esetén alternatív terápiát kell alkalmazni.

#### Nem alkalmas akut alkalmazásra

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

#### A betegség súlyosbodása

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

#### Cardiovascularis hatások

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

#### Antimuszkarin hatás

Antimuszkarin hatásának megfelelően az umeklidinium/vilanterol kombinációt óvatosan kell alkalmazni vizeletretenció, illetve szűkzugú glaucoma esetén.

#### Hypokalaemia

A béta<sub>2</sub>-adrenerg agonisták egyes betegeknél jelentős mértékű hypokalaemiát idézhetnek elő, amely cardiovascularis mellékhatásokat okozhat. A szérumban lévő káliumszint csökkenése általában átmeneti, nem igényel pótlást.

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

#### Hyperglykaemia

A béta<sub>2</sub>-adrenerg agonisták egyes betegeknél átmeneti hyperglykaemiát okozhatnak.

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

#### Egyidejűleg fennálló kórképek

Az umeklidinium/vilanterol kombinációt óvatosan kell alkalmazni konvulzióval járó betegségekben vagy thyreotoxicosisban, valamint olyan betegeknek, akik szokatlanul erős módon reagálnak a béta<sub>2</sub>-adrenerg agonistákra.

#### Segédanyagok

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp-laktáz hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem alkalmazható.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

#### Béta-blokkolók

A béta-adrenerg blokkolókat tartalmazó gyógyszerek csökkenthetik vagy antagonizálhatják a béta<sub>2</sub>-adrenerg agonisták, pl. a vilanterol hatását. A nem-szelektív vagy a szelektív béta-adrenerg blokkolók egyidejű alkalmazását kerülni kell, hacsak nincs meggyőző érv az alkalmazásukra.

#### Metabolikus és transzporter-alapú kölsönhatások

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

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

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

#### Egyéb antimuszkarin gyógyszerek és szimpatomimetikumok

Az umeklidinium/vilanterol kombináció egyidejű alkalmazását nem vizsgálták más, hosszú hatástartamú muszkarin-antagonistákkal, hosszú hatástartamú béta<sub>2</sub>-adrenerg agonistákkal vagy olyan gyógyszerekkel, amelyek ilyen típusú hatóanyagok valamelyikét tartalmazzák. Az egyidejű alkalmazás nem ajánlott, mert potenciórozhatja az inhalációs muszkarin-antagonisták vagy béta<sub>2</sub>-adrenerg agonisták mellékhatásait (lásd 4.4 és 4.9 pont).

### Hypokalaemia

A metilxantin-származékokkal, szteroidokkal vagy nem káliumspóroló diuretikumokkal végzett egyidejű, hypokalaemiát okozó kezelés potenciórozhatja a béta<sub>2</sub>-adrenerg agonisták hypokalaemiás hatásait, így alkalmazásuk esetén óvatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

### Egyéb COPD-ben alkalmazott gyógyszerek

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

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

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

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

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az umeklidinium, illetve a vilanterol kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Azonban más béta<sub>2</sub>-adrenerg agonistákat kimutattak az anyatejben. Az újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják umeklidinium/vilanterol kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

### Termékenység

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

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

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

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

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

### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

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

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

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

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Húgyúti fertőzések Sinusitis Nasopharyngitis Pharyngitis Felső légúti fertőzés	Gyakori Gyakori Gyakori Gyakori Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenységi reakciók, köztük:  Bőrkiütés  Anaphylaxia, angiooedema és csalánkiütés	  Nem gyakori  Ritka
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás Tremor Ízérzés zavara	Gyakori Nem gyakori Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Homályos látás Glaucoma Emelkedett intraocularis nyomás	Ritka Ritka Ritka
Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek	Pitvarfibrillatio Supraventricularis tachycardia Idioventricularis ritmus Tachycardia Supraventricularis extrasystolék Palpitatio	Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés Oropharyngealis fájdalom Dysphonia Paradox bronchospasmus	Gyakori Gyakori Nem gyakori Ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Székrekedés Szájszárazság	Gyakori Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés	Nem gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Vizeletretenció Dysuria Húgyhólyag kimenet obstructio	Ritka Ritka Ritka

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### **4.9 Túlادagolás**

Az umeklidinium/vilanterol kombináció túlادagolása valószínűleg az egyes hatóanyagok hatásainak megfelelő panaszokat és tüneteket vált ki, amelyek megfelelnek az ismert inhalációs muszkarin-antagonista mellékhatásoknak (pl. szájszárazság, vizuális accomodatiós zavarok és tachycardia), illetve azoknak, amelyeket más béta<sub>2</sub>-adrenerg-agonisták túlادagolása vált ki (pl. szívritmuszavarok, remegés, fejfájás, palpitiók, émelygés, hyperglykaemia és hypokalaemia).

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

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Obstruktív légúti betegségekre ható gyógyszerek, adrenerg és antikolinerg szerek kombinációja. ATC kód: R03AL03

#### Hatásmechanizmus

Az umeklidinium/vilanterol egy inhalációs, hosszú hatástartamú muszkarinreceptor antagonist/ hosszú hatástartamú béta<sub>2</sub>-adrenerg agonista (LAMA/LABA) kombinációja. *Per os* inhalálást követően mindkét hatóanyag helyileg fejti ki hatását a légutakban, ahol különböző mechanizmusokkal bronchodilatációt idéz elő.

#### *Umeklidinium*

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

#### *Vilanterol*

A vilanterol egy szelektív, hosszú hatástartamú béta<sub>2</sub>-adrenerg receptor agonista (béta<sub>2</sub>-adrenerg agonista). A béta<sub>2</sub>-adrenoreceptor agonista gyógyszerek, köztük a vilanterol farmakológiai hatásai legalább részben az intracelluláris adenilát-cikláz stimulálására vezethetők vissza, amely enzim az adenosin-trifoszfát (ATP) ciklikus-3', 5'-adenozin-monofoszfáttá (ciklikus AMP) való átalakulását katalizálja. A megnövekedett ciklikus AMP-szint ellazítja a hörgő simaizomzatát és gátolja az azonnali túlérzékenységi reakció mediátorainak felszabadulását a sejtekből, különösen a hízósejtekből.

#### Farmakodinámiás hatások

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

#### *A szív elektrofiziológiás jellemzőire gyakorolt hatás*

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

---

\* Ebben a vizsgálatban egy step down statisztikai vizsgálati eljárást alkalmaztak és ez az összehasonlítás alatta volt annak az összehasonlításnak, amely nem eredményezett statisztikai szignifikanciát. Ezért ebben az összehasonlításban nem bizonyítható statisztikai szignifikancia.

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

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

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

#### *A légzésfunkcióra gyakorolt hatás*

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

#### *A tünetekre gyakorolt eredmények*

Légszomj:

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

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

#### *Egészséggel kapcsolatos életminőség*

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

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



ANORO ELLIPTA-val és a tiotropiummal; 49% az 55/22 mikrogrammos ANORO ELLIPTA-val és 55% a tiotropiummal.

#### *Sürgősségi gyógyszerek alkalmazása*

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

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

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

A kezelési paraméterek összehasonlítása az ANORO ELLIPTA 55/22 mcg-mal	Kezelési különbség <sup>1</sup> (95%-os konfidencia intervallum, p-érték)			
	Adagolási intervallum végén mért FEV <sub>1</sub> (ml)	TDI fokális pontszám	SGRQ összpontszám	Sürgősségi gyógyszerek alkalmazása <sup>3</sup>
ANORO ELLIPTA (N = 413) versus placebo (N = 280)	167 (128, 207) <0,001	1,2 (0,7;1,7) <0,001	-5,51 (-7,88; -3,13) <0,001*	-0,8 (-1,3;-0,3) 0,001*
ANORO ELLIPTA (N = 413) versus umeklidinium 55 mcg (N = 418)	52 (17, 87) 0,004	0,3 (-0,2; 0,7) 0,244	-0,82 (-2,90; 1,27) 0,441	-0,6 (-1,0; -0,1) 0,014
ANORO ELLIPTA (N = 413) versus vilanterol 22 mcg (N = 421)	95 (60, 130) <0,001	0,4 (-0,1; 0,8) 0,117	-0,32 (-2,41; 1,78) 0,767	0,1 (-0,3; 0,5) 0,675
ANORO ELLIPTA (N = 454) versus tiotropium 18 mcg (N = 451) (ZEP117115 vizsgálat)	112 (81, 144) <0,001	n/é	-2,10 (-3,61; -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7; -0,2) <0,001
ANORO ELLIPTA (N = 207) versus tiotropium 18 mcg (N = 203) (DB2113360 vizsgálat)	90 (39, 141) <0,001	0,1 <sup>2</sup> (-0,4; 0,5) 0,817	0,75 (-2,12; 3,63) 0,607	-0,7 (-1,2; -0,1) 0,022
ANORO ELLIPTA (N = 217) versus tiotropium 18 mcg (N = 215) (DB2113374 vizsgálat)	60 (10, 109) 0,018*		-0,17 (-2,85; 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2; 0,0) 0,069

N = a beválasztás szerinti populáció betegszáma

mcg = mikrogramm

n/é = nem értékelték

1. Legkisebb négyzetek átlaga

2. Összesített adatok a DB2113360 és a DB2113374 vizsgálatból

3. Különbség a napi adagok (puffok) számának átlagértékében az 1.-24. héten

\* Ebben a vizsgálatban egy step down statisztikai vizsgálati eljárást alkalmaztak és ez az összehasonlítás alatt volt annak az összehasonlításnak, amely nem eredményezett statisztikai szignifikanciát. Ezért ebben az összehasonlításban nem bizonyítható statisztikai szignifikancia.

Egy nagyobb (113/22 mikrogrammos) umeclidinium/vilanterol adagot szintén vizsgáltak a 24 hetes placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban és a három 24 hetes aktív kontrollos vizsgálat közül kettőben. Az eredmények hasonlóak voltak azokhoz, mint amiket az ANORO ELLIPTA dózissal kaptak, és további támogató bizonyítékot szolgáltatott az ANORO ELLIPTA hatásosságát illetően.

#### *COPD exacerbatiók*

Az ANORO ELLIPTA a COPD exacerbatio kockázatát a placebohoz képest 50%-kal (az első exacerbatióig eltelt időtartam analízise alapján: relatív házárd (HR) 0,5,  $p = 0,004^*$ ), az umeclidinium képest 20%-kal (HR 0,8,  $p = 0,391$ ), míg a vilanterolhoz képest 30%-kal (HR 0,7,  $p = 0,121$ ) csökkentette. A három aktív komparátoros vizsgálatból a COPD exacerbatio kockázata a tiotropiumhoz képest az egyik vizsgálatban 50%-kal csökkent (HR 0,5,  $p = 0,044$ ), míg két vizsgálatban 20%-kal (HR 1,2,  $p = 0,709$ ), illetve 90%-kal (HR 1,9,  $p = 0,062$ ) nőtt. Ezeket a vizsgálatokat nem tervezték célzottan a kezelések COPD exacerbatióra gyakorolt hatásának értékelésére, és a betegeket kivonták a vizsgálatból, ha exacerbatio fordult elő.

#### *Terhelés-tolerancia és tüdőterfogot*

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

Az első vizsgálatban az ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogramm szintén statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a placeboval szemben a 12. héten az adagolási intervallum végén mért tüdőterfogot kiindulási értékről történő változásában 3 órával az adagolás után és az adagolási időszak végén (belégzési kapacitás: 237 ml, illetve 316 ml a megadott sorrendben, reziduális térfogot: -466 ml, illetve -643 ml és funkcionális kapacitás: -351 ml, illetve -522 ml a megadott sorrendben; az összes  $p < 0,001$ ). A második vizsgálatban az ANORO ELLIPTA 55/22 mikrogramm a 12. héten a placebohoz képest javulást mutatott az adagolási intervallum végén mért tüdőterfogot értékében 3 órával az adagolást követően és az adagolási intervallum végén (belégzési kapacitás: 198 ml, illetve 238 ml a megadott sorrendben, reziduális térfogot: -295 ml, illetve -351 ml a megadott sorrendben, és funkcionális reziduális kapacitás: -238 ml, illetve -302 ml a megadott sorrendben; összes  $p < 0,001^*$ ).

#### Gyermekek

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

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

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

---

\* Ebben a vizsgálatban egy step down statisztikai vizsgálati eljárást alkalmaztak és ez az összehasonlítás alatta volt annak az összehasonlításnak, amely nem eredményezett statisztikai szignifikanciát. Ezért ebben az összehasonlításban nem bizonyítható statisztikai szignifikancia.

## Felszívódás

### *Umeklidinium*

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

### *Vilanterol*

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

## Eloszlás

### *Umeklidinium*

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

### *Vilanterol*

Intravénás alkalmazást követően egészséges önkénteseknél a megoszlási térfogat átlagértéke 165 liter volt dinamikus egyensúlyi állapotban. *In vitro* a humán plazmában a fehérjekötődés átlagértéke 94% volt.

## Biotranszformáció

### *Umeklidinium*

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

### *Vilanterol*

*In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a vilanterolt elsősorban a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) enzim metabolizálja, és szubsztrátja a P-gp-transzporternek is. A vilanterol elsődleges lebomlási útja az O-dealkileződés. Ez számos metabolitot eredményez jelentősen csökkent béta<sub>1</sub>- és béta<sub>2</sub>-adrenerg agonista hatással. A vilanterol *per os* adagolást követő plazma metabolikus profilja egy humán jelzett hatóanyagossal vizsgálatban összehangban volt a first pass metabolizmussal. A metabolitok szisztémás expozíciója alacsony.

## Elimináció

### *Umeklidinium*

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

### *Vilanterol*

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

### Egészséges önkéntesek vagy betegek speciális csoportjaiban megfigyelt jellemzők

#### *Idősek*

Egy populáció farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy az umeklidinium és a vilanterol farmakokinetikája hasonló volt a 65 éves és idősebb, illetve a 65 évesnél fiatalabb COPD-s betegeknél.

#### *Vesekárosodás*

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

#### *Májkárosodás*

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

#### *Egyéb speciális populációk*

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

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az umeklidiniumot és a vilanterolt önmagában, illetve kombinációban tanulmányozó nemklinikai vizsgálatokban észlelt megfigyelések jellemzően a muszkarinerg receptor-antagonisták, illetve a béta<sub>2</sub>-adrenerg agonisták primer farmakológiájával álltak összefüggésben a megadott sorrendben, és/vagy a helyi irritáló hatással mutattak kapcsolatot. Az alábbi megállapítások az egyes hatóanyagokkal külön-külön végzett vizsgálatokból származnak.

#### Genotoxicitás és karcinogenitás

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

Genetikai toxicitási vizsgálatokban a vilanterol (alfa-fenilcinnamátként) és a trifenilecetsav nem volt genotoxikus, ami azt jelzi, hogy a vilanterol (trifenatát formájában) nem jelent humán genotoxikus kockázatot. Összhangban a más béta<sub>2</sub>-adrenerg agonistákon megfigyeltekkel, élethosszig tartó inhalációs vizsgálatokban a vilanterol-trifenatát proliferációs hatást idézett elő nőstény patkányok és egerek reproduktív szervrendszerében, valamint patkányok hypophysisében. A 22 mikrogramm vilanterol AUC-ben kifejezett humán klinikai expozíciójának 0,5-szeresénél patkányokon, illetve 13-szorosánál egereken nem növelte a tumor-incidenciát.

## Reproduktív toxicitás

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

A vilanterol patkányokon nem volt teratogén. Nyulakkal végzett inhalációs vizsgálatokban a vilanterol a más béta<sub>2</sub>-adrenerg agonistákkal megfigyeltekhez hasonló hatásokat okozott (szájpadhasadék, nyitott szemrés, a sternalis lécek kóros egyesülése és végtag flexio/malrotatio) az AUC-ben kifejezett humán klinikai expozíció 6-szorosánál. Subcutan adagolás esetén a 22 mikrogramm vilanterol AUC-ben kifejezett humán klinikai expozíciójának 36-szorosánál nem észleltek hatásokat.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Laktóz-monohidrát  
Magnézium-sztearát

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

Felhasználhatósági időtartam a tálca felnyitását követően: 6 hét.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

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

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

A tálca első felnyitása utáni 6 héten belül a gyógyszert fel kell használni.

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

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

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

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

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

Kiszerezések: 7, illetve 30 adagos inhalátor.

3 x 30 adagos gyűjtőcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

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

A Használati útmutatót lásd a 4.2 pontban.

#### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

#### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/898/001

EU/1/14/898/002

EU/1/14/898/003

#### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. május 8.

#### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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