

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

ANORO ELLIPTA 55 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna pojedinačna inhalacija osigurava primijenjenu dozu (doza koja izlazi iz nastavka za usta) od 65 mikrograma umeklidinijeva bromida, što odgovara količini od 55 mikrograma umeklidinija i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata). To odgovara odmjerenoj dozi od 74,2 mikrograma umeklidinijeva bromida, što odgovara količini od 62,5 mikrograma umeklidinija i 25 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna primijenjena doza sadrži približno 25 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, dozirani (prašak inhalata).

Bijeli prašak u svijetlosivom inhalatoru (ELLIPTA) s crvenim poklopcem nastavka za usta i brojačem doza.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

ANORO ELLIPTA je indiciran kao bronhodilatator u terapiji održavanja u odraslih bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) s ciljem ublažavanja simptoma.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

##### *Odrasli*

Preporučena doza je jedna inhalacija lijeka ANORO ELLIPTA od 55/22 mikrograma jedanput na dan.

ANORO ELLIPTA treba primjenjivati svakoga dana u isto vrijeme, kako bi se održao bronhodilatacijski učinak. Maksimalna doza je jedna inhalacija lijeka ANORO ELLIPTA od 55/22 mikrograma jedanput na dan.

##### *Posebne skupine bolesnika*

##### *Stariji bolesnici*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika starijih od 65 godina.

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Primjena lijeka ANORO ELLIPTA nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije pa se mora primjenjivati uz oprez.

*Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene lijeka ANORO ELLIPTA u pedijatrijskoj populaciji (bolesnici mlađi od 18 godina) za indikaciju KOPB-a.

Način primjene

ANORO ELLIPTA se primjenjuje isključivo putem inhalacije.

Upute u nastavku koje opisuju uporabu inhalatora s 30 doza (terapija za 30 dana) odnose se i na inhalator sa 7 doza (terapija za 7 dana).

ELLIPTA inhalator sadrži odmjerene doze i spreman je za uporabu.

Inhalator je zapakiran u podložak u kojem se nalazi vrećica sa sredstvom za sušenje, koje služi za smanjivanje vlage. Vrećicu sa sredstvom za sušenje treba baciti; njezin se sadržaj ne smije otvoriti, pojesti ili inhalirati. Bolesnike treba savjetovati da ne otvaraju podložak sve dok ne budu spremni za inhaliranje doze lijeka.

Kada se inhalator prvi puta izvadi iz zatvorenog podloška, nalazit će se u 'zatvorenom' položaju. Datum kad je lijek potrebno baciti mora se napisati u predviđeno mjesto na naljepnici inhalatora. Datum kad je lijek potrebno baciti je 6 tjedana od datuma otvaranja podloška. Nakon tog datuma inhalator se više ne smije upotrijebiti. Podložak se može baciti nakon prvog otvaranja.

Ako se poklopac inhalatora otvori i zatvori bez inhaliranja lijeka, doza će biti izgubljena. Izgubljena doza ostat će čvrsto zatvorena u inhalatoru, ali više neće biti dostupna za inhaliranje.

Nije moguće slučajno uzeti veću količinu lijeka ili dvostruku dozu u jednoj inhalaciji.

**Upute za primjenu:**

**a) Pripremite dozu**

Otvorite poklopac kada ste spremni inhalirati dozu. Nemojte tresti inhalator.

Povlačite poklopac prema dolje dok ne čujete "klik". Lijek je sada spreman za inhaliranje.

Broj na brojaču doza smanjit će se za 1 u znak potvrde. Ako se broj na brojaču doza ne smanji za 1 kada čujete "klik", inhalator neće isporučiti dozu i trebate ga vratiti ljekarniku i zatražiti savjet.

**b) Kako inhalirati lijek**

Držite inhalator dalje od usta i izdahnite koliko možete, do granice neugode. Nemojte izdisati u inhalator.

Stavite nastavak za usta između usana i čvrsto ga obujmite usnama. Nemojte prstima blokirati otvore za zrak tijekom primjene.

- Udahnite jednom dugo, ravnomjerno i duboko. Zadržite taj dah koliko god dugo možete (najmanje 3-4 sekunde).
- Izvadite inhalator iz usta.

- Polako i nježno izdahnite.

Možda nećete moći okusiti ni osjetiti lijek, čak ni kada inhalator koristite na pravilan način.

Nastavak za usta na inhalatoru možete očistiti suhom maramicom prije zatvaranja poklopca.

#### c) **Zatvorite inhalator**

Povucite poklopac prema gore koliko ide kako biste prekrili nastavak za usta.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Astma

Umeklidinij/vilanterol se ne smije primjenjivati u bolesnika s astmom jer lijek nije ispitivan u toj populaciji bolesnika.

#### Paradoksalni bronhospazam

Primjena umeklidinija/vilanterola može uzrokovati paradoksalni bronhospazam, koji može biti opasan po život. U slučaju paradoksalnog bronhospazma treba odmah prekinuti liječenje umeklidinijem/vilanterolom te po potrebi uvesti drugu terapiju.

#### Nije za akutnu primjenu

Umeklidinij/vilanterol nije indiciran za liječenje akutnih epizoda bronhospazma.

#### Pogoršanje bolesti

Pojačano korištenje kratkodjelujućih bronhodilatatora za ublažavanje simptoma ukazuje na slabiju kontrolu bolesti. U slučaju pogoršanja KOPB-a tijekom liječenja umeklidinijem/vilanterolom, treba ponovno procijeniti stanje bolesnika i režim liječenja KOPB-a.

#### Kardiovaskularni učinci

Nakon primjene antagonista muskarinskih receptora i simpatomimetika, uključujući umeklidinij/vilanterol, mogu nastupiti kardiovaskularni učinci poput srčanih aritmija, npr. fibrilacije atrijske i tahikardije. Bolesnici s klinički značajnom nekontroliranom kardiovaskularnom bolešću nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga umeklidinij/vilanterol treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškom kardiovaskularnom bolešću.

#### Antimuskarinsko djelovanje

Zbog antimuskarinskog djelovanja, umeklidinij/vilanterol treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s urinarnom retencijom ili glaukomom uskog kuta.

#### Hipokalijemija

Beta<sub>2</sub>-adrenergički agonisti mogu u nekih bolesnika izazvati značajnu hipokalijemiju, koja može uzrokovati kardiovaskularne nuspojave. Smanjenje razine kalija u serumu obično je prolazno i ne zahtijeva nadomjesno liječenje.

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećeni klinički značajni učinci hipokalijemije kod primjene umeklidinija/vilanterola u preporučenoj terapijskoj dozi. Potreban je oprez kada se umeklidinij/vilanterol primjenjuje s drugim lijekovima koji također mogu uzrokovati hipokalijemiju (vidjeti dio 4.5).

#### Hiperglikemija

Beta<sub>2</sub>-adrenergički agonisti mogu izazvati prolaznu hiperglikemiju u nekih bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećeni klinički značajni učinci na razinu glukoze u plazmi kod primjene umeklidinija/vilanterola u preporučenoj terapijskoj dozi. Nakon uvođenja liječenja umeklidinijem/vilanterolom, razine glukoze u plazmi treba pobliže nadzirati u bolesnika sa šećernom bolešću.

#### Popratne bolesti

Umeklidinij/vilanterol treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s konvulzivnim poremećajima ili tireotoksikozom te u bolesnika s neuobičajeno dobrim odgovorom na beta<sub>2</sub>-adrenergičke agoniste.

#### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli primjenjivati ovaj lijek.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Beta-adrenergički blokatori

Lijekovi koji sadrže blokatore beta-adrenergičkih receptora mogu oslabiti ili antagonizirati učinke beta<sub>2</sub>-adrenergičkih agonista, poput vilanterola. Istodobnu primjenu neselektivnih ili selektivnih beta-adrenergičkih blokatora treba izbjegavati, osim ako ne postoje opravdani razlozi za njihovu primjenu.

#### Interakcije utemeljene na metabolizmu i prijenosnicima

Vilanterol je supstrat citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. ketokonazola, klaritromicina, itrakonazola, ritonavira, telitromicina) može inhibirati metabolizam vilanterola i tako povećati sistemsku izloženost vilanterolu. Istodobna primjena s ketokonazolom (400 mg) u zdravih dobrovoljaca povećala je srednju vrijednost AUC<sub>(0-t)</sub> vilanterola za 65%, a srednju vrijednost C<sub>max</sub> za 22%. Povećana izloženost vilanterolu nije bila povezana s povećanjem sistemskih učinaka beta-adrenergičkih agonista na frekvenciju otkucaja srca, razinu kalija u krvi niti QT-interval (korekcija metodom prema Fridericiji). Preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni umeklidinija/vilanterola s ketokonazolom i drugim poznatim snažnim inhibitorima CYP3A4 jer postoji mogućnost povećane sistemske izloženosti vilanterolu, koja bi mogla povećati potencijal nastanka nuspojava. Verapamil, umjereni inhibitor CYP3A4, nije značajno utjecao na farmakokinetiku vilanterola.

Umeklidinij je supstrat citokroma P450 2D6 (CYP2D6). Farmakokinetika umeklidinija u stanju dinamičke ravnoteže ocijenjena je u zdravih dobrovoljaca koji nemaju CYP2D6 (slabi metabolizatori). Pri primjeni osmerostruko veće doze nije primijećen učinak na AUC niti C<sub>max</sub> umeklidinija. Pri primjeni šesnaesterostruko veće doze primijećeno je povećanje AUC-a umeklidinija za oko 1,3 puta, dok na C<sub>max</sub> umeklidinija nije bilo učinka. S obzirom na opseg tih promjena, ne očekuje se klinički značajna interakcija pri istodobnoj primjeni umeklidinija/vilanterola s inhibitorima CYP2D6 niti pri primjeni umeklidinija/vilanterola u bolesnika s genetski nedostatnom aktivnošću CYP2D6 (slabi metabolizatori).

Umeklidinij i vilanterol su oboje supstrati za prijenosnik P-glikoprotein (P-gp). Učinak umjerenog inhibitora P-gp-a, verapamila (240 mg jedanput na dan), na farmakokinetiku umeklidinija i vilanterola u stanju dinamičke ravnoteže ocijenjen je u zdravih dobrovoljaca. Nije primijećen učinak na C<sub>max</sub> umeklidinija niti vilanterola. Primijećeno je povećanje AUC-a umeklidinija za oko 1,4 puta, dok na AUC vilanterola nije bilo učinka. S obzirom na opseg tih promjena, ne očekuje se klinički značajna interakcija pri istodobnoj primjeni umeklidinija/vilanterola s inhibitorima P-gp-a.

#### Ostali antimuskarinici i simpatomimetici

Istodobna primjena umeklidinija/vilanterola s drugim dugodjelujućim muskarinskim antagonistima, dugodjelujućim beta<sub>2</sub>-adrenergičkim agonistima ili lijekovima koji sadrže jednu od tih dviju djelatnih tvari nije ispitivana i stoga se ne preporučuje jer može potencirati poznate nuspojave koje se javljaju pri inhalaciji muskarinskih antagonista ili beta<sub>2</sub>-adrenergičkih agonista (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9).

### Hipokalijemija

Istodobno liječenje drugim lijekovima koji uzrokuju hipokalijemiju kao što su derivati metilksantina, steroidi ili diuretici koji ne štede kalij može potencirati mogući hipokalijemijski učinak beta<sub>2</sub>-adrenergičkih agonista pa ga treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 4.4).

### Drugi lijekovi za KOPB

Iako nisu provedena formalna ispitivanja interakcija *in vivo*, pri istodobnoj primjeni inhalacijskog umeklidinija/vilanterola i drugih lijekova za KOPB, uključujući kratkodjelujuće simpatomimetičke bronhodilatatore i inhalacijske kortikosteroide, nije bilo kliničkih dokaza interakcija između spomenutih lijekova.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni umeklidinija/vilanterola u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost nakon primjene vilanterola, pri razinama izloženosti koje nisu klinički značajne (vidjeti dio 5.3).

Umeklidinij/vilanterol se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako očekivana korist za majku opravdava mogući rizik za plod.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se umeklidinij ili vilanterol u majčino mlijeko u ljudi. Međutim, u majčinu su mlijeku otkriveni drugi beta<sub>2</sub>-adrenergički agonisti. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje umeklidinijem/vilanterolom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

Nema podataka o učincima umeklidinija/vilanterola na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala utjecaj umeklidinija ni vilanterola na plodnost.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Umeklidinij/vilanterol ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljena nuspojava kod primjene umeklidinija/vilanterola bio je nazofaringitis (9%).

### Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil lijeka ANORO ELLIPTA temelji se na iskustvu povezanom sa sigurnošću primjene umeklidinija/vilanterola i njegovih pojedinačnih sastavnica u kliničkom razvojnom programu kojim je obuhvaćeno 6855 bolesnika s KOPB-om i iz spontanijh prijava. U klinički razvojni program uključeno je 2354 bolesnika koji su primali umeklidinij/vilanterol jedanput na dan u kliničkim ispitivanjima faze III u trajanju od 24 ili više tjedana; od kojih je 1296 bolesnika primalo preporučenu dozu od 55/22 mikrograma u 24-tjednim ispitivanjima, 832 bolesnika primala su veću dozu od 113/22 mikrograma u 24-tjednim ispitivanjima, a 226 bolesnika primalo je dozu od 113/22 mikrograma u 12-mjesečnom ispitivanju.

Učestalosti dodijeljene nuspojavama navedenima u tablici obuhvaćaju grube stope incidencije primijećene nakon objedinjavanja podataka iz pet 24-tjednih ispitivanja i 12-mjesečnog ispitivanja sigurnosti.

Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojave	Učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija mokraćnog sustava sinusitis nazofaringitis faringitis infekcija gornjeg dišnog sustava	često često često često često
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti uključujući:  osip  anafilaksiju, angioedem i urtikariju	  manje često  rijetko
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja tremor disgeuzija omaglica	često manje često manje često nepoznato
Poremećaji oka	zamagljen vid glaukom povišenje intraokularnog tlaka	rijetko rijetko rijetko
Srčani poremećaji	fibrilacija atriya supraventrikularna tahikardija idioventrikularni ritam tahikardija supraventrikularne ekstrasistole palpitacije	manje često manje često manje često manje često manje često manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj bol u orofarinksu disfonija paradoksalni bronhospazam	često često manje često rijetko
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija suha usta	često često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	urinarna retencija dizurija opstrukcija pražnjenja mjehura	rijetko rijetko rijetko

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9 Predoziranje**

Zbog djelovanja pojedinih sastojaka, predoziranje umeklidinijem/vilanterolom vjerojatno će izazvati znakove i simptome koji odgovaraju poznatim nuspojavama koje se javljaju kod primjene inhalacijskih muskarinskih antagonista (npr. suha usta, poremećaji vidne akomodacije i tahikardija) ili kod predoziranja drugim beta<sub>2</sub>-adrenergičkim agonistima (npr. aritmije, tremor, glavobolja, palpitacije, mučnina, hiperglikemija i hipokalijemija).

Ako dođe do predoziranja, bolesnika treba liječiti suportivno te po potrebi uvesti odgovarajući nadzor.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, kombinacije adrenergika i antikolinergika uključujući trostruke kombinacije s kortikosteroidima, ATK oznaka: R03AL03

#### Mehanizam djelovanja

Umeklidinij/vilanterol je kombinirani inhalacijski dugodjelujući antagonist muskarinskih receptora i dugodjelujući beta<sub>2</sub>-adrenergički agonist (engl. *long-acting muscarinic receptor antagonist/long-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonist*, LAMA/LABA). Nakon peroralne inhalacije, oba spoja djeluju lokalno u dišnim putovima i zasebnim mehanizmima djelovanja uzrokuju bronhodilataciju.

#### *Umeklidinij*

Umeklidinij je dugodjelujući antagonist muskarinskih receptora (naziva se još i antikolinergikom). To je kinuklidinski derivat koji djeluje na niz različitih podvrsta muskarinskih receptora. Umeklidinij ostvaruje bronhodilatacijsku aktivnost kompetitivnim inhibiranjem vezanja acetilkolina za muskarinske receptore na glatkim mišićima dišnih putova. Pokazuje polaganu reverzibilnost za podvrstu humanog M3 muskarinskog receptora *in vitro* te dugotrajno djelovanje *in vivo* kada se primijeni izravno u pluća u pretkliničkim modelima.

#### *Vilanterol*

Vilanterol je dugodjelujući selektivni agonist beta<sub>2</sub>-adrenergičkih receptora (beta<sub>2</sub>-adrenergički agonist). Farmakološki učinci agonista beta<sub>2</sub>-adrenergičkih agonista, uključujući vilanterol, barem se djelomično mogu pripisati stimulaciji unutarstanične adenilat ciklaze, enzima koji katalizira pretvorbu adenozin trifosfata (ATP) u ciklički-3',5'-adenozin monofosfat (ciklički AMP). Povećane razine cikličkog AMP-a uzrokuju opuštanje glatkih mišića bronha te inhibiraju otpuštanje medijatora reakcija neposredne preosjetljivosti iz stanica, osobito iz mastocita.

#### Farmakodinamički učinci

U 6-mjesečnim ispitivanjima faze III, primjena umeklidinija/vilanterola dovela je do klinički značajnih poboljšanja plućne funkcije (mjereno forsiranim izdisajnim volumenom u 1 sekundi [FEV<sub>1</sub>]) u odnosu na placebo tijekom 24 sata nakon primjene jedanput na dan, koja su bila primjetna 15 minuta nakon primjene prve doze (poboljšanje za 112 ml u odnosu na placebo (p<0,001\*)). Nakon 24 tjedna, srednje poboljšanje vršne vrijednosti FEV<sub>1</sub> unutar prvih 6 sati nakon primjene lijeka u odnosu na placebo iznosilo je 224 ml (p<0,001\*). Nije bilo znakova tahifilaksije na učinke lijeka ANORO ELLIPTA tijekom vremena.

#### *Elektrofiziologija srca*

Učinak umeklidinija/vilanterola na QT-interval ocijenjen je u placebo i aktivnim lijekom (moksifloksacinom) kontroliranim ispitivanjima QT-intervalu, u kojima se umeklidinij/vilanterol u dozi od 113/22 mikrograma ili 500/100 mikrograma (odmjerena doza, koja sadrži umeklidinij u osam puta većoj dozi od preporučene, a vilanterol u četiri puta većoj dozi od preporučene) primjenjivao jedanput na dan tijekom 10 dana u 103 zdrava dobrovoljca. Maksimalna srednja razlika u produljenju QT-intervalu (korekcija metodom prema Fridericiji, QT<sub>cF</sub>) u odnosu na placebo nakon korekcije za početnu vrijednost iznosila je 4,3 (90% CI=2,2 do 6,4) milisekunde opaženo 10 minuta nakon primjene umeklidinija/vilanterola u dozi od 113/22 mikrograma te 8,2 (90% CI=6,2 do 10,2) milisekunde opaženo 30 minuta nakon primjene umeklidinija/vilanterola u dozi od

---

\* U tom je ispitivanju korišten postupak statističkog ispitivanja koji se temelji na postupnom smanjivanju doze (tzv. *step-down*), a ova je usporedba bila niža od usporedbe koja nije postigla statističku značajnost. Stoga se statistička značajnost spomenute usporedbe ne može utvrditi.

500/100 mikrograma. Dakle, kod primjene umeklidinija/vilanterola u dozi od 113/22 mikrograma nije primijećen klinički značajan proaritmijski potencijal povezan s produljenjem QT-intervalu.

Opaženo je i o dozi ovisno povećanje srčane frekvencije. Maksimalna srednja razlika u srčanoj frekvenciji u odnosu na placebo nakon korekcije za početnu vrijednost iznosila je 8,4 (90% CI=7,0 do 9,8) otkucaja/minuti opaženo 10 minuta nakon primjene 113/22 mikrograma umeklidinija/vilanterola odnosno 20,3 (90% CI=18,9 do 21,7) otkucaja/minuti opaženo 10 minuta nakon primjene 500/100 mikrograma umeklidinija/vilanterola.

Osim toga, nisu primijećeni klinički značajni učinci na srčani ritam pri 24-satnom Holter snimanju u 53 bolesnika s KOPB-om liječenih umeklidinijem/vilanterolom u dozi od 55/22 mikrograma jedanput na dan u jednom 6-mjesečnom ispitivanju niti u dodatnih 55 bolesnika koji su primali umeklidinij/vilanterol u dozi od 113/22 mikrograma jedanput na dan u drugom 6-mjesečnom ispitivanju i 226 bolesnika koji su primali dozu od 113/22 mikrograma jedanput na dan u 12-mjesečnom ispitivanju.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornost umeklidinija/vilanterola primijenjenog jedanput na dan ocijenjena je u osam kliničkih ispitivanja faze III u 6835 odraslih bolesnika s kliničkom dijagnozom KOPB-a; 5618 bolesnika iz pet 6-mjesečnih ispitivanja (dva kontrolirana placebo i tri kontrolirana aktivnim usporednim lijekom [tiotropijem]), 665 bolesnika iz dvaju 3-mjesečnih ispitivanja izdržljivosti pri tjelovježbi/plućne funkcije i 562 bolesnika iz 12-mjesečnog potpornog ispitivanja.

#### *Učinci na plućnu funkciju*

ANORO ELLIPTA je u nekoliko ispitivanja pokazao poboljšanja plućne funkcije (definirana promjenom najniže vrijednosti FEV<sub>1</sub> u odnosu na početnu vrijednost). U jednom 6-mjesečnom ispitivanju faze III ANORO ELLIPTA je nakon 24 tjedna doveo do statistički značajnih poboljšanja najniže vrijednosti FEV<sub>1</sub> (primarna mjera ishoda) u usporedbi s placebo i svakom skupinom koja je primala jednu od sastavnica kao monoterapiju. Osim toga, ANORO ELLIPTA je u dvama od triju 6-mjesečnih ispitivanja s aktivnim usporednim lijekom doveo do klinički važnih i statistički značajnih poboljšanja najniže vrijednosti FEV<sub>1</sub> u usporedbi s tiotropijem te do brojčano većih poboljšanja u usporedbi s tiotropijem u trećem ispitivanju s aktivnim usporednim lijekom (vidjeti Tablicu 1). Bronhodilatacijski učinak nije s vremenom oslabio.

#### *Ishodi na simptome*

Nedostatak zraka:

ANORO ELLIPTA je doveo do statistički značajnog i klinički bitnog smanjenja nedostatka zraka, što je ocijenjeno na temelju povećanja ukupnog rezultata Prijelaznog indeksa dispneje (eng. *Transitional Dyspnoea Index*, TDI) nakon 24 tjedna (ključna sekundarna mjera ishoda) u usporedbi s placebo (vidjeti Tablicu 1). Poboljšanja ukupnog TDI rezultata u usporedbi s primjenom svake od sastavnica u monoterapiji i tiotropijem nisu bila statistički značajna (vidjeti Tablicu 1).

Udio bolesnika koji su nakon 24 tjedna odgovorili barem najmanjom klinički važnom razlikom (engl. *minimum clinically important difference*, MCID) od 1 boda u ukupnom TDI rezultatu bio je veći kod primjene lijeka ANORO ELLIPTA (58%) u usporedbi s primjenom placeba (41%) ili bilo koje od sastavnica u monoterapiji (53% za umeklidinij i 51% za vilanterol).

Kvaliteta života vezana uz zdravlje:

ANORO ELLIPTA je doveo i do poboljšanja kvalitete života vezane uz zdravlje izmjerene primjenom upitnika o bolestima dišnih putova „St. George's“ (engl. *St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ), na što ukazuje smanjenje ukupnog SGRQ rezultata nakon 24 tjedna u usporedbi s placebo i svakom od sastavnica u monoterapiji (vidjeti Tablicu 1). ANORO ELLIPTA je doveo do statistički značajnog smanjenja ukupnog SGRQ rezultata u usporedbi s tiotropijem u jednom od triju ispitivanja s aktivnim usporednim lijekom (vidjeti Tablicu 1).

Udio bolesnika koji su nakon 24 tjedna postigli barem MCID u SGRQ rezultatu (definiran kao smanjenje za 4 boda od početne vrijednosti) bio je veći kod primjene lijeka ANORO ELLIPTA (49%) u usporedbi s placebom (34%) ili bilo kojom od sastavnica u monoterapiji (44% za umeklidinij i 48% za vilanterol). U jednom ispitivanju s aktivnim usporednim lijekom, klinički značajno poboljšanje SGRQ rezultata nakon 24 tjedna zabilježeno je kod većeg postotka bolesnika koji su primali ANORO ELLIPTA (53%) nego kod onih koji su primali tiotropij (46%). U druga dva ispitivanja s aktivnim usporednim lijekom sličan je udio bolesnika postigao barem MCID i uz primjenu lijeka ANORO ELLIPTA i uz primjenu tiotropija; 49% i 54% uz ANORO ELLIPTA od 55/22 mikrograma te 52% i 55% uz tiotropij.

#### *Primjena lijekova za hitno ublažavanje simptoma*

Primjena lijeka ANORO ELLIPTA smanjila je uporabu salbutamola kao lijeka za hitno ublažavanje simptoma (engl. *rescue medication*) u razdoblju od 1-24 tjedna u usporedbi s placebom i umeklidinijem (vidjeti Tablicu 1) te pokazala proporcionalno povećanje u danima naspram početne vrijednosti kada uporaba lijeka za hitno ublažavanje simptoma nije bila potrebna (u prosjeku 11,1%) u usporedbi sa smanjenjem naspram početne vrijednosti kod placeba (u prosjeku 0,9%).

U trima 6-mjesečnim ispitivanjima kontroliranim aktivnim usporednim lijekom, primjena lijeka ANORO ELLIPTA smanjila je uporabu salbutamola kao lijeka za hitno ublažavanje simptoma u usporedbi s tiotropijem, pri čemu su u dvama ispitivanjima opažena statistički značajna smanjenja (vidjeti Tablicu 1). ANORO ELLIPTA je u sva tri ispitivanja pokazao značajnije proporcionalno povećanje u danima, naspram početne vrijednosti kada nije bila potrebna primjena lijeka za hitno ublažavanje simptoma (prosjek u rasponu od 17,6% do 21,5%) u usporedbi s tiotropijem (prosjek u rasponu od 11,7% do 13,4%).

**Tablica 1. Ishodi povezani s plućnom funkcijom, simptomima i kvalitetom života vezanom uz zdravlje nakon 24 tjedna**

Usporedba u odnosu na liječenje lijekom ANORO ELLIPTA od 55/22 µg	Terapijska razlika <sup>1</sup> (95% intervali pouzdanosti, p-vrijednost)			
	Najniža vrijednost FEV <sub>1</sub> (ml)	Ukupan TDI rezultat	Ukupan SGRQ rezultat	Primjena lijeka za hitno ublažavanje simptoma <sup>3</sup>
ANORO ELLIPTA (N = 413) naspram 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) naspram umeklidinija 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) naspram vilanterola 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) naspram tiotropija 18 µg (N = 451) (ispitivanje ZEP117115)	112 (81;144) <0,001	n/o	-2,10 (-3,61; -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7; -0,2) <0,001
ANORO ELLIPTA (N = 207) naspram tiotropija 18 µg (N = 203) (ispitivanje DB2113360)	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) naspram tiotropija 18 µg (N = 215) (ispitivanje DB2113374)	60 (10; 109) 0,018*		-0,17 (-2,85; 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2; 0,0) 0,069

N = broj bolesnika u populaciji koju se namjerava liječiti

µg = mikrogrami

n/o = nije ocijenjeno

1. srednja vrijednost najmanjih kvadrata
2. objedinjeni podaci iz ispitivanja DB2113360 i DB2113374
3. razlika u srednjem broju udisaja na dan u razdoblju od 1. do 24. tjedna

Viša doza umeklidinija/vilanterola (113/22 mikrograma) također je ispitana u jednom 24-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju te u dvama od triju 24-tjednih ispitivanja kontroliranih aktivnim

\* U tom je ispitivanju korišten postupak statističkog ispitivanja koji se temelji na postupnom smanjivanju doze (tzv. *step-down*), a ova je usporedba bila niža od usporedbe koja nije postigla statističku značajnost. Stoga se statistička značajnost spomenute usporedbe ne može utvrditi.

lijekom. Rezultati su bili slični onima za dozu lijeka ANORO ELLIPTA te su pružili dodatne dokaze koji govore u prilog djelotvornosti lijeka ANORO ELLIPTA.

#### *Egzacerbacije KOPB-a*

U 24-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika sa simptomatskim KOPB-om, primjena lijeka ANORO ELLIPTA smanjila je rizik od umjerenih/teških egzacerbacija KOPB-a za 50% u usporedbi s placebom (na temelju analize vremena do prve egzacerbacije; omjer hazarda (HR) 0,5; 95% CI: 0,3, 0,8;  $p=0,004^*$ ); za 20% u usporedbi s umeklidinijem (HR 0,8; 95% CI: 0,5, 1,3;  $p=0,391$ ); te za 30% u usporedbi s vilanterolom (HR 0,7; 95% CI: 0,4, 1,1;  $p=0,121$ ). Od triju ispitivanja s aktivnim usporednim lijekom u bolesnika sa simptomatskim KOPB-om, u jednom je ispitivanju primjena lijeka smanjila rizik od umjerenih/teških egzacerbacija KOPB-a za 50% u usporedbi s tiotropijem (HR 0,5; 95% CI: 0,3, 1,0;  $p=0,044$ ). U druga dva ispitivanja, rizik od umjerenih/teških egzacerbacija KOPB-a bio je povećan za 20% odnosno 90% u usporedbi s tiotropijem (HR 1,2; 95% CI: 0,5, 2,6;  $p=0,709$  odnosno HR 1,9; 95% CI: 1,0, 3,6;  $p=0,062$ ). Ta ispitivanja nisu bila posebno oblikovana za ocjenjivanje učinka liječenja na egzacerbacije KOPB-a te su bolesnici bili isključeni iz ispitivanja u slučaju nastupa egzacerbacije.

#### *Potporna ispitivanja djelotvornosti*

U randomiziranom, dvostruko slijepom, 52-tjednom ispitivanju (CTT116855, IMPACT), 10 355 odraslih bolesnika s simptomatskim KOPB-om koji su u proteklih 12 mjeseci imali 1 ili više umjerenih/teških egzacerbacija bili su randomizirani (1:2:2) za primanje umeklidinij/vilanterola (UMEC/VI 55/22 mikrograma), flutikazonfuroat/umeklidinij/vilanterola (FF/UMEC/VI 92/55/22 mikrograma) ili flutikazonfuroat/vilanterola (FF/VI 92/22 mikrograma) pomoću jednog inhalatora primijenjenim jedanput na dan. Primarna mjera ishoda bila je smanjenje godišnje stope umjerenih i teških egzacerbacija u ispitanika liječenih s FF/UMEC/VI u usporedbi s FF/VI i UMEC/VI. Srednja vrijednost godišnje stope egzacerbacija bila je 0,91 za FF/UMEC/VI, 1,07 za FF/VI i 1,21 za UMEC/VI.

Usporedba FF/UMEC/VI sa FF/VI pokazala je statistički značajno smanjenje rizika od umjerenih/teških egzacerbacija za 14,8% (na temelju analize vremena do prve egzacerbacije) (omjer hazarda 0,85; 95% CI: 0,80, 0,91;  $p<0,001$ ) i smanjenje rizika od umjerenih/teških egzacerbacija za 16,0% u usporedbi s UMEC/VI (na temelju analize vremena do prve egzacerbacije) (omjer hazarda 0,84; 95% CI: 0,78, 0,91;  $p<0,001$ ).

#### *Izdržljivost pri tjelovježbi i plućni volumeni*

Primjena lijeka ANORO ELLIPTA od 55/22 mikrograma u jednom je ispitivanju povećala vrijeme izdržljivosti pri tjelovježbi u usporedbi s placebom, što je ocijenjeno testom izdržljivosti hodanjem u krug (engl. *endurance shuttle walk test*, ESWT), ali isto nije zabilježeno i u drugome ispitivanju. Primjena ovog lijeka također je poboljšala rezultate mjerenja plućnog volumena u odraslih bolesnika s KOPB-om i hiperinflacijom (funkcionalni rezidualni kapacitet  $>120\%$ ) u usporedbi s placebom u oba ispitivanja. U prvom je ispitivanju ANORO ELLIPTA od 55/22 mikrograma u 12. tjednu doveo do statistički značajnog i klinički važnog poboljšanja (na temelju minimalne klinički značajne razlike (MCID) između 45 i 85 sekundi) u odnosu na placebo s obzirom na vrijeme izdržljivosti pri tjelovježbi (engl. *exercise endurance time*, EET) mjereno 3 sata nakon primjene doze (69,4 sekunde [ $p=0,003$ ]). Poboljšanje EET vrijednosti u usporedbi s placebom primijećeno je 2. dana, a održano je u 6. tjednu i u 12. tjednu. U drugom je ispitivanju terapijska razlika EET vrijednosti između lijeka ANORO ELLIPTA od 55/22 mikrograma i placeba iznosila 21,9 sekundi ( $p=0,234$ ) nakon 12 tjedana.

U prvom je ispitivanju ANORO ELLIPTA od 55/22 mikrograma u 12. tjednu pokazao i statistički značajna poboljšanja u usporedbi s placebom s obzirom na promjenu plućnog volumena izmjenjenog na kraju intervala doziranja i 3 sata nakon primjene doze u odnosu na početnu vrijednost (udisajni kapacitet: 237 ml odnosno 316 ml, rezidualni volumen: -466 ml odnosno -643 ml i funkcionalni rezidualni kapacitet: -351 ml odnosno -522 ml;  $p<0,001$  za sve). U drugom je ispitivanju ANORO

---

\* U tom je ispitivanju korišten postupak statističkog ispitivanja koji se temelji na postupnom smanjivanju doze (tzv. *step-down*), a ova je usporedba bila niža od usporedbe koja nije postigla statističku značajnost. Stoga se statistička značajnost spomenute usporedbe ne može utvrditi.

ELLIPTA od 55/22 mikrograma u 12. tjednu doveo do poboljšanja u usporedbi s placeboom s obzirom na promjenu plućnog volumena izmjenjenog na kraju intervala doziranja i 3 sata nakon primjene doze u odnosu na početnu vrijednost (udisajni kapacitet: 198 ml odnosno 238 ml, rezidualni volumen: -295 ml do -351 ml i funkcionalni rezidualni kapacitet: -238 ml do -302 ml;  $p < 0,001^*$  za sve).

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ANORO ELLIPTA u svim podskupinama pedijatrijske populacije u KOPB-u (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Kada su se umeklidinij i vilanterol primjenjivali zajedno inhalacijom, farmakokinetika tih dvaju sastavnica bila je slična onoj opaženoj kod primjene svake od dviju djelatnih tvari zasebno. Stoga se za potrebe farmakokinetike svaki sastojak može razmotriti zasebno.

#### Apsorpcija

##### *Umeklidinij*

Nakon inhalacijske primjene umeklidinija u zdravih dobrovoljaca,  $C_{\max}$  je dosegnut nakon 5 do 15 minuta. Apsolutna bioraspoloživost inhaliranog umeklidinija u prosjeku je iznosila 13% doze, pri čemu je udio oralne apsorpcije bio zanemariv. Nakon inhalacije ponovljenih doza umeklidinija, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar 7 do 10 dana, a kumulacija se povećala za 1,5 do 1,8 puta.

##### *Vilanterol*

Nakon inhalacijske primjene vilanterola u zdravih dobrovoljaca,  $C_{\max}$  je dosegnut nakon 5 do 15 minuta. Apsolutna bioraspoloživost inhaliranog vilanterola iznosila je 27% doze, pri čemu je udio oralne apsorpcije bio zanemariv. Nakon inhalacije ponovljenih doza vilanterola, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar 6 dana, a kumulacija se povećala za 2,4 puta.

#### Distribucija

##### *Umeklidinij*

Nakon intravenske primjene u zdravih dobrovoljaca, srednja vrijednost volumena distribucije iznosila je 86 litara. Vežanje za proteine u plazmi ljudi *in vitro* u prosjeku je iznosilo 89%.

##### *Vilanterol*

Nakon intravenske primjene u zdravih dobrovoljaca, srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 165 litara. Vežanje za proteine u plazmi ljudi *in vitro* u prosjeku je iznosilo 94%.

#### Biotransformacija

##### *Umeklidinij*

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se umeklidinij prvenstveno metabolizira posredstvom citokroma P450 2D6 (CYP2D6) i da je supstrat za prijenosnik P-glikoproteina (P-gp). Primarni metabolički putevi za umeklidinij su oksidativni (hidroksilacija, O-dealkilacija), a nakon njih slijedi konjugacija (glukuronidacija itd.), čime se stvara niz metabolita koji imaju ili smanjenu farmakološku aktivnost ili njihova farmakološka aktivnost još nije utvrđena. Sistemska izloženost metabolitima je niska.

---

\* U tom je ispitivanju korišten postupak statističkog ispitivanja koji se temelji na postupnom smanjivanju doze (tzv. *step-down*), a ova je usporedba bila niža od usporedbe koja nije postigla statističku značajnost. Stoga se statistička značajnost spomenute usporedbe ne može utvrditi.

### *Vilanterol*

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se vilanterol prvenstveno metabolizira posredstvom citokroma P450 3A4 (CYP3A4) i da je supstrat za prijenosnik P-gp-a. Primarni metabolički putovi za vilanterol su O-dealkilacija, kojom nastaje niz metabolita sa značajno smanjenim agonističkim djelovanjem na beta<sub>1</sub>- i beta<sub>2</sub>-adrenergičke receptore. U ispitivanju u ljudi s primjenom radioaktivno označenog lijeka, metabolički profili u plazmi nakon peroralne primjene vilanterola bili su u skladu s opsežnim metabolizmom prvog prolaza. Sistemska izloženost metabolitima je niska.

### Eliminacija

#### *Umeklidinij*

Klirens iz plazme nakon intravenske primjene iznosio je 151 litara/sat. Nakon intravenske primjene, približno 58% primijenjene radioaktivno označene doze (ili 73% pronađene radioaktivnosti) izlučilo se fecesom unutar 192 sata nakon primjene doze. Mokraćom se izlučilo 22% primijenjene radioaktivno označene doze i to unutar 168 sati (27% pronađene radioaktivnosti). Izlučivanje tvari povezanih s lijekom u fecesu nakon intravenske primjene ukazivalo je na izlučivanje u žuč. Nakon peroralne primjene u zdravih muških dobrovoljaca, ukupna radioaktivnost prvenstveno se izlučila fecesom (92% primijenjene radioaktivno označene doze ili 99% pronađene radioaktivnosti) unutar 168 sati nakon primjene doze. Manje od 1% peroralno primijenjene doze (1% pronađene radioaktivnosti) izlučilo se mokraćom, što ukazuje na zanemarivu apsorpciju nakon peroralne primjene. Poluvrijeme eliminacije umeklidinija iz plazme nakon inhalacijske primjene tijekom 10 dana u prosjeku je iznosilo 19 sati u zdravih dobrovoljaca, pri čemu se u stanju dinamičke ravnoteže 3-4% doze izlučilo mokraćom u neizmijenjenu obliku.

#### *Vilanterol*

Klirens vilanterola iz plazme nakon intravenske primjene iznosio je 108 litara/sat. Nakon peroralne primjene radioaktivno označene doze, masena bilanca pokazala je da se 70% radioaktivno označene doze izlučilo mokraćom, a 30% fecesom. Vilanterol se prvenstveno eliminirao metabolizmom, nakon čega je uslijedilo izlučivanje metabolita u mokraću i feces. Poluvrijeme eliminacije vilanterola iz plazme nakon inhalacijske primjene tijekom 10 dana u prosjeku je iznosilo 11 sati.

### Značajke u posebnim skupinama zdravih dobrovoljaca ili bolesnika

#### *Starije osobe*

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da su farmakokinetika umeklidinija i vilanterola bile slične u bolesnika s KOPB-om u dobi od 65 ili više godina i onih mlađih od 65 godina.

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije nisu pronađeni dokazi povećane sistemske izloženosti ni umeklidiniju ni vilanterolu ( $C_{max}$  i AUC) nakon primjene doze umeklidinija/vilanterola koja sadrži umeklidinij u dvostruko većoj dozi od preporučene, a vilanterol u preporučenoj dozi, niti dokazi promijenjenog vezanja za proteine u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije u odnosu na zdrave dobrovoljce.

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B) nisu pronađeni dokazi povećane sistemske izloženosti ni umeklidiniju ni vilanterolu ( $C_{max}$  i AUC) nakon primjene doze umeklidinija/vilanterola koja sadrži umeklidinij u dvostruko većoj dozi od preporučene, a vilanterol u preporučenoj dozi, niti dokazi poremećaja u vezanju za proteine u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije u odnosu na zdrave dobrovoljce. Umeklidinij/vilanterol nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

#### *Druge posebne populacije bolesnika*

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da nije potrebno prilagođavati dozu umeklidinija ni vilanterola na temelju učinaka dobi, rase, spola, primjene inhalacijskih kortikosteroida ili tjelesne težine. U ispitivanju sa slabim metabolizatorima CYP2D6 nisu pronađeni dokazi klinički značajnog učinka genetskog polimorfizma CYP2D6 na sistemska izloženost umeklidiniju.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima s umeklidinijem i vilanterolom, samostalno i u kombinaciji, rezultati su bili jednaki onima koji se tipično povezuju s primarnom farmakologijom antagonista muskarinskih receptora ili beta<sub>2</sub>-adrenergičkih agonista i/ili lokalnom iritacijom. Sljedeće tvrdnje odraz su ispitivanja provedenih s pojedinačnim sastavnicama.

#### Genotoksičnost i kancerogenost

Umeklidinij se nije pokazao genotoksičnim u standardnim testovima niti kancerogenim u ispitivanjima cjeloživotne inhalacije kod miševa odnosno štakora pri razinama izloženosti  $\geq 26$  odnosno  $\geq 22$  puta većima od kliničke izloženosti u ljudi nakon primjene umeklidinija u dozi od 55 mikrograma, što je utvrđeno na temelju AUC-a.

U ispitivanjima genske toksičnosti vilanterol (u obliku alfa-fenilcinamata) i trifenilacetatna kiselina nisu bili genotoksični, što ukazuje na to da vilanterol (u obliku trifenatata) ne predstavlja genotoksičan rizik za ljude. Sukladno nalazima za druge beta<sub>2</sub>-adrenergičke agoniste, vilanteroltrifenat je u ispitivanjima cjeloživotne inhalacije imao proliferativne učinke na reproduktivni sustav u ženki štakora i miša te na hipofizu u štakora. Nije primijećena povećana incidencija tumora u štakora odnosno miševa pri razinama izloženosti koje su bile 0,5 odnosno 13 puta veće od kliničke izloženosti u ljudi nakon primjene vilanterola u dozi od 22 mikrograma, što je utvrđeno na temelju AUC-a.

#### Reproduktivna toksičnost

Umeklidinij nije bio teratogen u štakora ni kunića. U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju supkutana primjena umeklidinija u štakora smanjila je prirast majčine tjelesne težine i unos hrane te blago smanjila tjelesnu težinu mladunčadi prije prestanka sisanja u ženki koje su primale dozu od 180 mikrograma/kg/dan (izloženost približno 80 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi nakon primjene umeklidinija u dozi od 55 mikrograma, što je utvrđeno na temelju AUC-a).

Vilanterol nije bio teratogen u štakora. U inhalacijskim ispitivanjima na kunićima, vilanterol je izazvao učinke slične učincima zabilježenima kod ostalih beta<sub>2</sub>-adrenergičkih agonista (rascjep nepca, otvorene vjeđe, spojeni segmenti prsne kosti, fleksura/malrotacija ekstremiteta) pri izloženostima 6 puta većima od kliničke izloženosti u ljudi, na temelju AUC-a. Kod supkutane primjene nisu primijećeni učinci pri izloženosti 36 puta većoj od kliničke izloženosti u ljudi nakon primjene vilanterola u dozi od 22 mikrograma, što je utvrđeno na temelju AUC-a.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat  
magnezijev stearat

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

2 godine

Rok valjanosti nakon otvaranja podloška: 6 tjedana

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Ako se inhalator čuva u hladnjaku, treba pričekati najmanje jedan sat prije primjene da se ugrije na sobnu temperaturu.

Inhalator čuvati u zatvorenom podlošku radi zaštite od vlage te izvaditi neposredno prije prve uporabe.

Napišite datum kad je inhalator potrebno baciti u predviđeno mjesto na naljepnici. Datum treba upisati čim je inhalator izvađen iz podloška.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

ELLIPTA inhalator se sastoji od svijetlosivog tijela, crvenog poklopca nastavka za usta i brojača doza, a zapakiran je u podložak od višeslojne folije koji sadrži vrećicu sa silika gelom kao sredstvom za sušenje. Podložak je zatvoren pokrovnom folijom koja se može odlijepiti.

Inhalator je višedijelna naprava koja se sastoji od polipropilena, polietilena visoke gustoće, polioksimetilena, polibutilen tereftalata, akrilonitril butadien stirena, polikarbonata i nehrđajućeg čelika.

Inhalator sadrži dva blistera od višeslojne aluminijske folije sa 7 ili 30 doza.

Veličine pakiranja: inhalatori sa 7 ili 30 doza.

Višestruko pakiranje s 3 inhalatora x 30 doza.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/898/001

EU/1/14/898/002

EU/1/14/898/003

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 08. svibnja 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15. siječnja 2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

## B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

## C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

### • Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

### • Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Podnijeti završno izvješće o kliničkom ispitivanju za opservacijsko kohortno ispitivanje sigurnosti primjene nakon dobivanja odobrenja, koje ima za cilj kvantificirati incidenciju i usporediti sigurnost s obzirom na odabrane kardiovaskularne i cerebrovaskularne događaje u bolesnika s KOPB-om kod primjene lijeka Anoro Ellipta u usporedbi s tiotropijem (ispitivanje 201038), prema protokolu dogovorenom od strane Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije.	Treće tromjesečje 2024.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA (POJEDINAČNA PAKIRANJA)**

**55 mikrograma/22 mikrograma**

**1. NAZIV LIJEKA**

ANORO ELLIPTA 55 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani  
umeklidinij/vilanterol

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna primijenjena doza sadrži 55 mikrograma umeklidinija (što odgovara količini od 65 mikrograma umeklidinijeva bromida) i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: laktoza i magnezijev stearat.  
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak inhalata, dozirani.  
1 inhalator sa 7 doza  
1 inhalator s 30 doza

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Jedanput na dan

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za inhaliranje.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP  
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/898/001 1 inhalator sa 7 doza  
EU/1/14/898/002 1 inhalator s 30 doza

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

anoro ellipta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA NA OMOTU (S PLAVIM OKVIROM - VIŠESTRUKO PAKIRANJE)**

**55 mikrograma/22 mikrograma**

**1. NAZIV LIJEKA**

ANORO ELLIPTA 55 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani  
umeklidinij/vilanterol

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna primijenjena doza sadrži 55 mikrograma umeklidinija (što odgovara količini od 65 mikrograma umeklidinijeva bromida) i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: laktoza i magnezijev stearat.  
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak inhalata, dozirani.  
Višestruko pakiranje: 90 (3 inhalatora s 30) doza

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Jedanput na dan  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za inhaliranje.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP  
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/898/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

anoro ellipta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**MEĐUPAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA – SAMO VIŠESTRUKO PAKIRANJE)**

**55 mikrograma/22 mikrograma**

**1. NAZIV LIJEKA**

ANORO ELLIPTA 55 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani  
umeklidinij/vilanterol

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna primijenjena doza sadrži 55 mikrograma umeklidinija (što odgovara količini od 65 mikrograma umeklidinijeva bromida) i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: laktoza i magnezijev stearat  
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak inhalata, dozirani  
1 inhalator s 30 doza  
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Jedanput na dan

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za inhaliranje.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP  
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/898/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

anoro ellipta

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**POKLOPAC PODLOŠKA OD VIŠESLOJNE FOLIJE**

**55 mikrograma/22 mikrograma**

**1. NAZIV LIJEKA**

ANORO ELLIPTA 55/22 µg prašak inhalata  
umeklidinij/vilanterol

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited logo

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Ne otvarati dok niste spremni za inhalaciju.

Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.

7 doza

30 doza

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**NALJEPNICA INHALATORA**

**55 mikrograma/22 mikrograma**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

ANORO ELLIPTA 55/22 µg prašak inhalata  
umeklidinij/vilanterol  
Za inhaliranje

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP  
Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.  
Baciti nakon:

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

7 doza  
30 doza

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### ANORO ELLIPTA 55 mikrograma/22 mikrograma prašak inhalata, dozirani

umeklidinij/vilanterol

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je ANORO ELLIPTA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ANORO ELLIPTA
3. Kako primjenjivati ANORO ELLIPTA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ANORO ELLIPTA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije  
Upute za primjenu korak po korak

#### 1. Što je ANORO ELLIPTA i za što se koristi

##### Što je ANORO ELLIPTA

ANORO ELLIPTA sadrži dvije djelatne tvari, umeklidinij bromid i vilanterol. One pripadaju skupini lijekova koje nazivamo bronhodilatatorima.

##### Za što se ANORO ELLIPTA koristi

ANORO ELLIPTA se koristi za liječenje kronične opstruktivne plućne bolesti (**KOPB**) u odraslih osoba. KOPB je dugotrajna bolest koju karakteriziraju tegobe s disanjem koje se polako pogoršavaju.

U bolesnika s KOPB-om mišići oko dišnih putova se stežu. Ovaj lijek sprječava stezanje tih mišića u plućima te tako olakšava ulazak zraka u pluća i njegov izlazak iz pluća. Redovita primjena ovog lijeka može Vam pomoći kontrolirati dišne tegobe i ublažiti učinke KOPB-a na svakodnevni život.

**ANORO ELLIPTA se ne smije primjenjivati za ublažavanje naglog napadaja nedostatka zraka ili piskanja pri disanju.**

U slučaju takvog napadaja morate primijeniti brzodjelujući inhalacijski lijek (kao što je salbutamol). Ako nemate brzodjelujući inhalacijski lijek obratite se svom liječniku.

## 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ANORO ELLIPTA

### Nemojte primjenjivati ANORO ELLIPTA:

- ako ste **alergični** na umeklidinij, vilanterol ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako mislite da se ovo odnosi na Vas, **nemojte** primijeniti lijek dok se ne posavjetujete sa svojim liječnikom.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek:

- ako imate **astmu** (ne smijete primjenjivati ANORO ELLIPTA za liječenje astme)
- ako imate **srčane tegobe** ili **povišen krvni tlak**
- ako imate bolest oka koja se zove **glaukom uskog kuta**
- ako imate **povećanu prostatu, otežano mokrite** ili imate **otežan protok mokraće kroz mokraćni mjehur**
- ako bolujete od **epilepsije**
- ako imate **tegobe sa štitnjačom**
- ako imate **šećernu bolest**
- ako imate **teške jetrene tegobe**

**Provjerite sa svojim liječnikom** ako mislite da bi se nešto od navedenoga moglo odnositi na Vas.

### Trenutne tegobe s disanjem

Ako se javi stezanje u prsnoj koži, kašalj, piskanje pri disanju ili nedostatak zraka neposredno nakon primjene lijeka ANORO ELLIPTA:

**Odmah prestanite primjenjivati lijek i zatražite liječničku pomoć jer možda imate ozbiljno stanje koje se zove paradoksalni bronhospazam.**

### Očne tegobe tijekom liječenja lijekom ANORO ELLIPTA

Ako se tijekom liječenja lijekom ANORO ELLIPTA pojave bol ili nelagoda u oku, privremeno zamagljenje vida, aureole ili obojani krugovi oko izvora svjetlosti u kombinaciji s crvenilom očiju:

**Odmah prestanite primjenjivati ovaj lijek i zatražite liječničku pomoć** jer bi to mogli biti znakovi akutnog napadaja glaukoma uskog kuta.

### Djeca i adolescenti

Nemojte primjenjivati ovaj lijek **djeci i adolescenatima mlađim od 18 godina.**

### Drugi lijekovi i ANORO ELLIPTA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ako niste sigurni što Vaš lijek sadrži, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja ovog lijeka ili mogu povećati vjerojatnost pojave nuspojava. Ti lijekovi uključuju:

- lijekove koji se zovu beta blokatori (poput propranolola), a koriste se za liječenje **visokog krvnog tlaka** ili drugih **srčanih tegoba**
- ketokonazol ili itrakonazol, koji se koriste za liječenje **gljivičnih infekcija**
- klaritromicin ili telitromicin, koji se koriste za liječenje **bakterijskih infekcija**
- ritonavir, koji se koristi za liječenje **HIV infekcije**
- lijekove koji smanjuju količinu kalija u krvi, poput nekih diuretika (tableta za izmokravanje viška tekućine iz tijela) ili neke lijekove koji se koriste za liječenje astme (kao što su metilksantin ili steroidi)

- druge dugodjelujuće lijekove slične ovom lijeku koji se koriste za liječenje dišnih tegoba, npr. tiotropij, indakaterol. Nemojte koristiti ANORO ELLIPTA ako već primjenjujete navedene lijekove.

**Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate neki od tih lijekova.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, **obratite se svom liječniku za savjet** prije nego primijenite ovaj lijek. Ne smijete primjenjivati ovaj lijek ako ste trudni, osim ako Vam to ne kaže liječnik.

Nije poznato mogu li se sastojci lijeka ANORO ELLIPTA izlučiti u majčino mlijeko. **Ako dojite, morate se obratiti svom liječniku** prije nego uzmete ANORO ELLIPTA. Ne smijete primjenjivati ovaj lijek ako dojite, osim ako Vam to ne kaže liječnik.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije vjerojatno da bi ANORO ELLIPTA mogao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **ANORO ELLIPTA sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije primjene ovog lijeka.

## **3. Kako primjenjivati ANORO ELLIPTA**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

**Preporučena doza** je jedna inhalacija svakoga dana u isto vrijeme. Dovoljno je da lijek inhalirate jedanput na dan jer on djeluje tijekom 24 sata.

**Nemojte primijeniti više lijeka nego što Vam je rekao liječnik.**

### **Primjenjujte ANORO ELLIPTA redovito**

Vrlo je važno da ANORO ELLIPTA primjenjujete svakoga dana prema uputama liječnika. Na taj ćete se način lakše osloboditi simptoma i danju i noću.

ANORO ELLIPTA se **ne smije** primjenjivati za ublažavanje **naglog napadaja nedostatka zraka ili piskanja pri disanju**. U slučaju takvog napadaja morate primijeniti brzodjelujući inhalacijski lijek (kao što je salbutamol).

### **Kako koristiti inhalator**

Za više informacija pročitajte 'Upute korak po korak' u ovoj uputi.

ANORO ELLIPTA namijenjen je za inhalacijsku primjenu. ANORO ELLIPTA se primjenjuje tako da ga udahnete kroz usta u pluća uz pomoć ELLIPTA inhalatora.

### **Ako Vam se simptomi ne poboljšaju**

Ako Vam se simptomi KOPB-a (nedostatak zraka, piskanje pri disanju, kašalj) ne poboljšaju ili se pogoršaju, ili ako primjenjujete brzodjelujući inhalacijski lijek češće nego inače:

**obratite se svom liječniku što je prije moguće.**

### **Ako primijenite više lijeka ANORO ELLIPTA nego što ste trebali**

Ako slučajno primijenite previše ovog lijeka, **odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku za savjet** jer ćete možda trebati liječničku pomoć. Ako je moguće, pokažite im inhalator, pakiranje ili ovu

uputu. Možda ćete primijetiti da Vam srce kuca brže nego inače, da drhtite, imate smetnje vida, suha usta ili glavobolju.

#### **Ako ste zaboravili primijeniti ANORO ELLIPTA**

**Nemojte inhalirati još jednu dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.** Samo inhalirajte sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako dođe do piskanja pri disanju ili ako ostanete bez zraka, primijenite brzodjelujući inhalacijski lijek (npr. salbutamol), a zatim zatražite savjet liječnika.

#### **Ako prestanete primjenjivati ANORO ELLIPTA**

Primjenjujte ovaj lijek onoliko dugo koliko Vam je liječnik preporučio. Lijek će biti djelotvoran samo dok ga primjenjujete. Nemojte prestati primjenjivati lijek osim ako Vam to ne kaže liječnik, čak i ako se osjećate bolje, jer se simptomi mogu pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4.     Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Alergijske reakcije**

Ako imate bilo koji od sljedećih simptoma nakon uzimanja lijeka ANORO ELLIPTA, **prestanite primjenjivati ovaj lijek i odmah se javite svom liječniku.**

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- kožni osip (koprivnjača) ili crvenilo kože

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- oticanje, katkad lica ili usana (angioedem)
- jako piskanje pri disanju, kašalj ili imate teškoće s disanjem
- iznenadan osjećaj slabosti ili ošamućenosti (koji može dovesti do kolapsa ili gubitka svijesti)

### **Trenutne tegobe s disanjem**

Trenutne tegobe s disanjem nakon uzimanja lijeka ANORO ELLIPTA su rijetke. Ako se javi stezanje u prsnoj koži, kašalj, piskanje pri disanju ili nedostatak zraka neposredno nakon primjene ovog lijeka:

**Odmah prestanite primjenjivati ovaj lijek i zatražite liječničku pomoć jer možda imate ozbiljno stanje koje se zove paradoksalni bronhospazam.**

### **Česte nuspojave**

Mogu se javiti u **do 1 na 10** osoba:

- bolno i učestalo mokrenje (to mogu biti znakovi infekcije mokraćnog sustava)
- kombinacija grlobolje i curenja iz nosa
- grlobolja
- osjećaj pritiska ili boli u obrazima i čelu (to mogu biti znakovi upale sinusa koja se zove sinusitis)
- glavobolja
- kašalj
- bol i nadraženost u stražnjem dijelu usta i grlu
- zatvor
- suha usta
- infekcija gornjih dišnih putova.

### **Manje česte nuspojave**

Mogu se javiti u **do 1 na 100** osoba:

- nepravilni otkucaji srca
- ubrzani otkucaji srca
- osjećaj lupanja srca (*palpitacije*)
- osip
- tremor
- poremećaj osjeta okusa
- promuklost.

### **Rijetke nuspojave**

Mogu se javiti u **do 1 na 1000** osoba:

- zamagljen vid
- povišenje izmjerenog očnog tlaka
- slabljenje vida ili bol u očima zbog povišenog tlaka (mogući znaci glaukoma).
- poteškoće i bol prilikom mokrenja-ovo mogu biti znakovi opstrukcije mjehura ili zadržavanja mokraće.

### **Nepoznata učestalost**

Učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka:

- omaglica.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati ANORO ELLIPTA**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, podlošku i inhalatoru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati inhalator u zatvorenom podlošku radi zaštite od vlage i otvarati ga tek neposredno prije prve uporabe. Kad se podložak otvori, inhalator se može koristiti najviše 6 tjedana, počevši od datuma otvaranja podloška. Napišite datum kad je lijek potrebno baciti u predviđeno mjesto na naljepnici inhalatora. Datum treba upisati čim je inhalator izvađen iz podloška.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Ako se inhalator čuva u hladnjaku, treba pričekati najmanje jedan sat prije primjene da se ugrije na sobnu temperaturu.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svoga ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što ANORO ELLIPTA sadrži**

Djelatne tvari su umeklidinijev bromid i vilanterol.

Jedna pojedinačna inhalacija osigurava primijenjenu dozu (doza koja izlazi iz nastavka za usta) od 55 mikrograma umeklidinija (što odgovara količini od 65 mikrograma umeklidinijeva bromida) i 22 mikrograma vilanterola (u obliku trifenatata).

Drugi sastojci su laktoza hidrat (vidjeti dio 2 pod „ANORO ELLIPTA sadrži laktozu“) i magnezijev stearat.

#### **Kako ANORO ELLIPTA izgleda i sadržaj pakiranja**

ANORO ELLIPTA je prašak inhalata, dozirani.

Ellipta inhalator sastoji se od svijetlosivog plastičnog tijela, crvenog poklopca nastavka za usta i brojača doza. Zapakiran je u podložak od višeslojne folije s pokrovnom folijom koja se može odlijepiti. Podložak sadrži vrećicu sa sredstvom za sušenje, koje služi za smanjivanje količine vlage u pakiranju.

Djelatne tvari dolaze u oblik bijeloga praška u zasebnim blisterima unutar inhalatora. Jedan inhalator sadrži 7 ili 30 doza. Dostupna su i višestruka pakiranja s 90 (3 inhalatora s 30) doza. Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:**

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

#### **Proizvođač:**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti  
Tel: +372 667 5001  
ee@berlin-chemie.com

**Ελλάδα**

Menarini Hellas A.E.  
Τηλ: +30 210 83161 11-13

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 4821 361  
office-croatia@berlin-chemie.com

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +40 800672524

**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

**Slovenija**

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution  
Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 01 300 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  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Drugi izvori informacija**

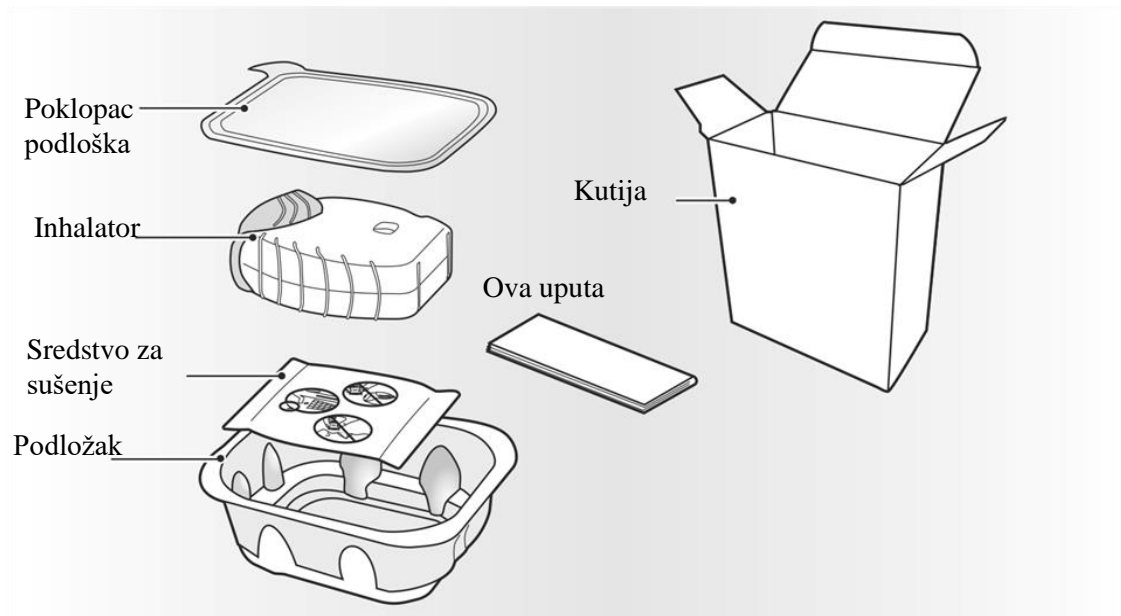
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## Upute korak po korak

### Što je inhalator?

Kada primjenjujete ANORO ELLIPTA po prvi puta, ne morate provjeravati radi li inhalator ispravno; on sadrži prethodno odmjerene doze i odmah je spreman za uporabu.

### Vaša kutija s ANORO ELLIPTA inhalatorom sadrži



Inhalator je zapakiran u podložak. **Nemojte otvarati podložak dok ne budete spremni početi koristiti svoj novi inhalator.** Kada ste spremni primijeniti vaš inhalator, odlijepite poklopac kako bi otvorili podložak. Podložak sadrži vrećicu sa **sredstvom za sušenje** radi smanjenja vlage. Bacite tu vrećicu sa sredstvom za sušenje – **nemojte** je otvarati, jesti niti udisati.



Kad izvadite inhalator iz njegovog podloška, bit će u 'zatvorenom' položaju. **Nemojte otvarati inhalator dok ne budete spremni inhalirati dozu lijeka.** Kad se podložak otvori, napišite datum kad je lijek potrebno baciti u predviđeno mjesto na naljepnici inhalatora. Datum kad je lijek potrebno baciti je 6 tjedana od datuma otvaranja podloška. Nakon tog datuma inhalator se više ne smije upotrijebiti. Podložak se može baciti nakon prvog otvaranja.

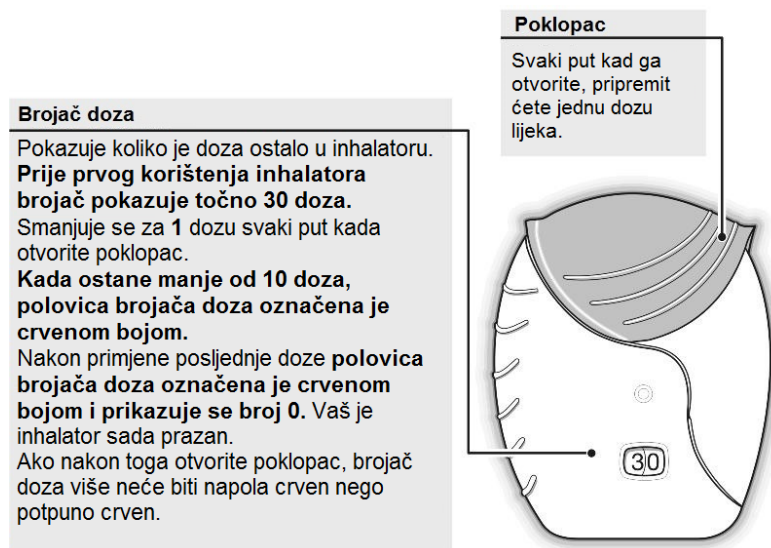
Upute za uporabu inhalatora prikazane u nastavku odnose se i na inhalator s 30 doza (terapija za 30 dana) i na inhalator sa 7 doza (terapija za 7 dana).

### 1) Prije primjene pročitajte ovaj tekst

**Ako otvorite i zatvorite poklopac inhalatora bez inhaliranja lijeka, izgubit ćete dozu.**

Izgubljena doza ostat će čvrsto zatvorena u inhalatoru, ali više neće biti dostupna za inhalaciju.

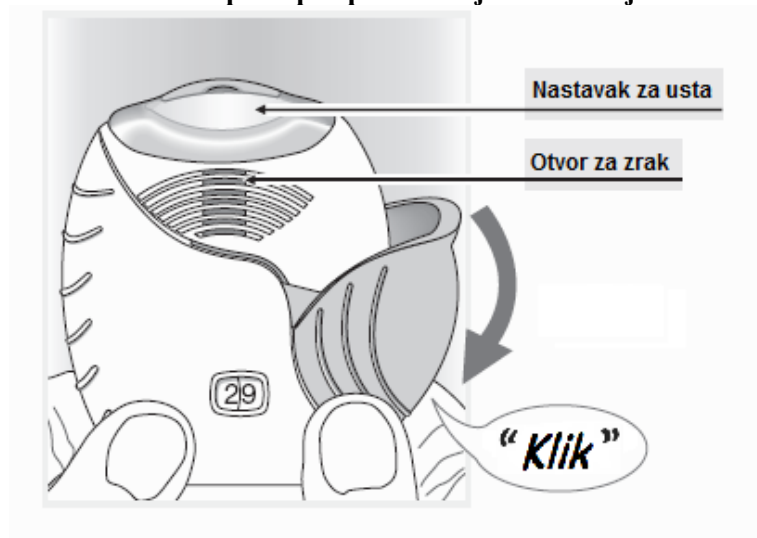
Nije moguće slučajno uzeti veću količinu lijeka ili dvostruku dozu u jednoj inhalaciji.



### 2) Pripremite dozu

**Otvorite poklopac tek onda kada ste spremni inhalirati dozu. Nemojte tresti inhalator.**

- Povlačite poklopac prema dolje dok ne čujete "klik".



Vaš je lijek sada spreman za inhaliranje.

Broj na brojaču doza smanjit će se za 1 u znak potvrde.

- Ako se broj na brojaču doza ne smanji za 1 kada čujete "klik", inhalator neće isporučiti lijek.  
Vratite ga ljekarniku i zatražite savjet.

### 3) Inhalirajte lijek

- Držite inhalator dalje od usta i izdahnite koliko možete, do granice neugode.

**Nemojte** izdisati u inhalator.

- **Stavite nastavak za usta među usne i čvrsto ga obujmite usnama. Nemojte** prstima blokirati otvore za zrak.



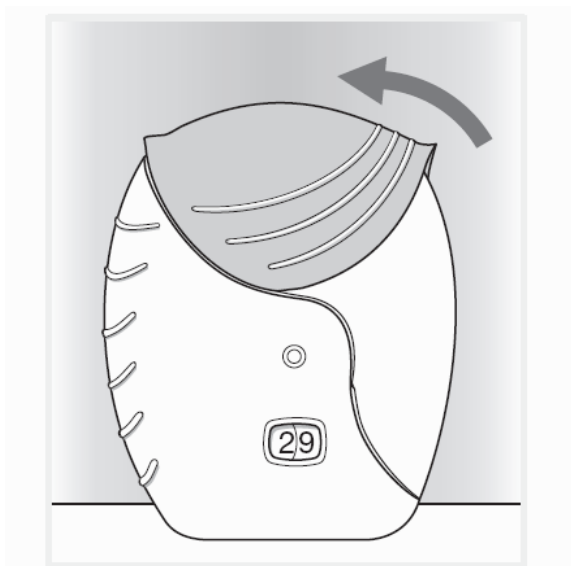
**Za inhalaciju morate usnama obujmiti nastavak za usta uz označeni rub. Nemojte prstima blokirati otvor za zrak.**

- Udahnite jednom dugo, ravnomjerno i duboko. Zadržite dah koliko god dugo možete (najmanje 3-4 sekunde).
- Izvadite inhalator iz usta.
- Polako i nježno izdahnite.

Možda nećete moći okusiti ni osjetiti lijek, čak ni kada inhalator koristite na pravilan način.

Ako želite očistiti nastavak za usta, upotrijebite **suhu maramicu prije** zatvaranja poklopca.

#### **4) Zatvorite inhalator**



Povucite poklopac prema gore koliko ide kako biste prekrili nastavak za usta.