

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

ANORO ELLIPTA 55 μικρογραμμάρια/22 μικρογραμμάρια, κόνις για εισπνοή, σε δόσεις

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Η παρεχόμενη δόση κάθε εφάπαξ εισπνοής (η δόση που εξέρχεται από το επιστόμιο) είναι 65 μικρογραμμάρια umeclidinium bromide που ισοδυναμούν με 55 μικρογραμμάρια umeclidinium και 22 μικρογραμμάρια vilanterol (ως trifenate). Αυτό αντιστοιχεί σε προκαθορισμένη δόση 74,2 μικρογραμμάτων umeclidinium bromide που ισοδυναμούν με 62,5 μικρογραμμάρια umeclidinium και 25 μικρογραμμάρια vilanterol (ως trifenate).

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε παρεχόμενη δόση περιέχει περίπου 25 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή, σε δόσεις (κόνις για εισπνοή)

Λευκή κόνις σε συσκευή εισπνοών (ELLIPTA) χρώματος ανοικτού γκρι, με κάλυμμα επιστομίου χρώματος κόκκινου και δοσομετρητή.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ANORO ELLIPTA ενδείκνυται ως βρογχοδιασταλτική θεραπεία συντήρησης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι μία εισπνοή ANORO ELLIPTA 55/22 μικρογραμμάτων άπαξ ημερησίως.

Το ANORO ELLIPTA πρέπει να χορηγείται άπαξ ημερησίως την ίδια ώρα της ημέρας, κάθε ημέρα, προκειμένου να διατηρηθεί η βρογχοδιαστολή. Η μέγιστη δόση είναι μία εισπνοή ANORO ELLIPTA 55/22 μικρογραμμάτων άπαξ ημερησίως.

Ειδικό πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η χρήση του ANORO ELLIPTA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του ANORO ELLIPTA στον παιδιατρικό πληθυσμό (ηλικίας κάτω των 18 ετών) για την ένδειξη της ΧΑΠ.

Τρόπος χορήγησης

Το ANORO ELLIPTA είναι αποκλειστικά για εισπνεόμενη χρήση.

Οδηγίες χρήσης:

Οι παρακάτω οδηγίες για την συσκευή εισπνοών 30 δόσεων (επαρκεί για 30 ημέρες) ισχύουν επίσης και για την συσκευή εισπνοών 7 δόσεων (επαρκεί για 7 ημέρες).

Η συσκευή εισπνοών Ellipta περιέχει προκαθορισμένες δόσεις και είναι έτοιμη προς χρήση.

Η συσκευή εισπνοών συσκευάζεται σε ένα δίσκο που περιέχει ένα φακελίσκο με αφυγραντικό για τη μείωση της υγρασίας. Ο φακελίσκος με το αφυγραντικό πρέπει να απορρίπτεται και δεν πρέπει να ανοίγεται, να καταναλώνεται ή να εισπνέεται. Ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί να μην ανοίξει το δίσκο μέχρι να είναι έτοιμος να εισπνεύσει τη δόση.

Η συσκευή εισπνοών θα βρίσκεται στην «κλειστή» θέση όταν τη βγάλετε για πρώτη φορά από το σφραγισμένο δίσκο. Η ημερομηνία “Απορρίψτε μετά από” πρέπει να είναι γραμμένη στην ετικέτα της συσκευής εισπνοών στο χώρο που παρέχεται. Η ημερομηνία “Απορρίψτε μετά από” είναι 6 εβδομάδες από την ημερομηνία ανοίγματος του δίσκου. Μετά την ημερομηνία αυτή η συσκευή εισπνοών δεν θα πρέπει πλέον να χρησιμοποιείται. Ο δίσκος μπορεί να απορριφθεί μετά το πρώτο άνοιγμα.

Εάν το κάλυμμα της συσκευής εισπνοών ανοιχτεί και κλειστεί χωρίς να εισπνεύσετε το φαρμακευτικό προϊόν, η δόση θα χαθεί. Η χαμένη δόση θα παραμείνει με ασφάλεια στο εσωτερικό της συσκευής εισπνοών, αλλά δεν θα είναι πλέον διαθέσιμη για εισπνοή.

Δεν είναι δυνατή η τυχαία λήψη επιπλέον ποσότητας φαρμάκου ή διπλής δόσης με μία εισπνοή.

α) Προετοιμάστε μια δόση

Ανοίξτε το κάλυμμα όταν είστε έτοιμοι να πάρετε τη δόση. Η συσκευή εισπνοών δεν πρέπει να ανακινείται.

Μετακινείτε το κάλυμμα προς τα κάτω μέχρι να ακουστεί ένα «κλικ». Το φαρμακευτικό προϊόν είναι πλέον έτοιμο για εισπνοή.

Ο δοσομετρητής μετρά αντίστροφα κατά 1 για επιβεβαίωση. Αν ο δοσομετρητής δεν μετρήσει αντίστροφα καθώς ακούγεται το «κλικ», η συσκευή εισπνοών δεν θα χορηγήσει τη δόση και πρέπει να επιστραφεί σε ένα φαρμακοποιό για να σας συμβουλέψει.

β) Πώς να εισπνεύσετε το φαρμακευτικό προϊόν

Η συσκευή εισπνοών πρέπει να κρατείται μακριά από το στόμα καθώς εκπνέετε στο βαθμό που αισθάνεστε άνετα. Αλλά μην εκπνέετε μέσα στη συσκευή.

Το επιστόμιο πρέπει να τοποθετηθεί ανάμεσα στα χείλη και εν συνεχεία τα χείλη πρέπει να κλείσουν σφιχτά γύρω από αυτό. Οι αεραγωγοί δεν πρέπει να εμποδίζονται με τα δάχτυλα κατά τη διάρκεια της χρήσης.

- Εισπνεύστε με μια μακρά, σταθερή, βαθιά αναπνοή. Αυτή η αναπνοή πρέπει να κρατηθεί όσο το δυνατόν περισσότερο (τουλάχιστον 3-4 δευτερόλεπτα).
- Αφαιρέστε τη συσκευή εισπνοών από το στόμα.
- Εκπνεύστε αργά και απαλά.

Μπορεί να μην είναι δυνατόν να γευτείτε ή να αισθανθείτε το φάρμακο, ακόμη και όταν χρησιμοποιείτε σωστά τη συσκευή εισπνοών.

Το επιστόμιο της συσκευής εισπνοών μπορεί να καθαριστεί χρησιμοποιώντας ένα στεγνό χαρτομάντιλο πριν το κλείσιμο του καλύμματος.

γ) **Κλείστε τη συσκευή εισπνοών**

Σπρώξτε το κάλυμμα προς τα επάνω όσο περισσότερο γίνεται για να καλύψετε το επιστόμιο.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Άσθμα

Ο συνδυασμός umeclidinium/vilanterol δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με άσθμα καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Παράδοξος βρογχόσπασμος

Όπως με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, η χορήγηση του συνδυασμού umeclidinium/vilanterol μπορεί να οδηγήσει σε παράδοξο βρογχόσπασμο που ενδέχεται να είναι απειλητικός για τη ζωή. Η θεραπεία με το συνδυασμό umeclidinium/vilanterol θα πρέπει να διακοπεί άμεσα εάν παρουσιαστεί παράδοξος βρογχόσπασμος και αν κριθεί απαραίτητο, θα πρέπει να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία.

Δεν ενδείκνυται για χρήση σε οξείες καταστάσεις

Ο συνδυασμός umeclidinium/vilanterol δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση οξέων επεισοδίων βρογχόσπασμου.

Επιδείνωση νόσου

Η αύξηση της χρήσης βρογχοδιασταλτικών βραχείας δράσης για την ανακούφιση από τα συμπτώματα υποδηλώνει επιδείνωση του ελέγχου. Σε περίπτωση επιδείνωσης της ΧΑΠ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το συνδυασμό umeclidinium/vilanterol, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί εκ νέου αξιολόγηση του ασθενούς και του θεραπευτικού σχήματος για τη ΧΑΠ.

Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό

Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, όπως καρδιακές αρρυθμίες, π.χ., κολπική μαρμαρυγή και ταχυκαρδία, μπορεί να παρατηρηθούν μετά τη χορήγηση ανταγωνιστών των μουςκαρινικών υποδοχέων και συμπαθομιμητικών, συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού umeclidinium/vilanterol. Οι ασθενείς με κλινικά σημαντική μη ελεγχόμενη καρδιαγγειακή νόσο εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός umeclidinium/vilanterol θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο.

Αντιμουσκαρινική δράση

Ως συνέπεια της αντιμουσκαρινικής του δράσης, ο συνδυασμός umeclidinium/vilanterol θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κατακράτηση ούρων ή με γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Υποκαλιαιμία

Οι β₂-αδρενεργικοί αγωνιστές μπορεί να προκαλέσουν σημαντική υποκαλιαιμία σε ορισμένους ασθενείς, η

οποία ενδέχεται να οδηγήσει σε καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η μείωση του καλίου ορού είναι συνήθως παροδική και δεν απαιτείται θεραπεία αποκατάστασης.

Κλινικές επιδράσεις σχετιζόμενες με υποκαλιαιμία δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες με το συνδυασμό umecidinium/vilanterol στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση. Απαιτείται προσοχή όταν ο συνδυασμός umecidinium/vilanterol χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν και αυτά τη δυνατότητα πρόκλησης υποκαλιαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.5).

Υπεργλυκαιμία

Οι β₂-αδρενεργικοί αγωνιστές μπορεί να προκαλέσουν παροδική υπεργλυκαιμία σε ορισμένους ασθενείς.

Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με τη θεραπεία κλινικές επιδράσεις στη γλυκόζη πλάσματος σε κλινικές μελέτες με το συνδυασμό umecidinium/vilanterol στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση. Κατά την έναρξη της θεραπείας με το συνδυασμό umecidinium/vilanterol, η γλυκόζη πλάσματος θα πρέπει να παρακολουθείται πιο τακτικά σε διαβητικούς ασθενείς.

Συνυπάρχουσες καταστάσεις

Ο συνδυασμός umecidinium/vilanterol πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραχές που συνοδεύονται από σπασμούς ή θυρεοτοξίκωση και σε ασθενείς που εμφανίζουν ασυνήθιστα ευαίσθητοι στους β₂-αδρενεργικούς αγωνιστές.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψης λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

β-αδρενεργικοί αναστολείς

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν β-αδρενεργικούς αναστολείς μπορεί να εξασθενίσουν ή να ανταγωνίζονται τη δράση των β₂-αδρενεργικών αγωνιστών, όπως το vilanterol. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση μη εκλεκτικών ή εκλεκτικών β-αδρενεργικών αναστολέων, εκτός εάν υπάρχουν σοβαροί λόγοι για τη χρήση τους.

Αλληλεπιδράσεις που βασίζονται στο μεταβολισμό και μεταφορείς

Το vilanterol αποτελεί υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4). Η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ., κετοконаζόλη, κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη, τελιθρομυκίνη) μπορεί να αναστείλει το μεταβολισμό του vilanterol και να αυξήσει τη συστηματική έκθεση σε αυτό. Η συγχορήγηση με κετοконаζόλη (400 mg) σε υγιείς εθελοντές αύξησε τη μέση AUC_(0-t) και C_{max} του vilanterol κατά 65% και 22% αντίστοιχα. Η αύξηση της έκθεσης στο vilanterol δεν σχετίστηκε με αύξηση των συστηματικών επιδράσεων στην καρδιακή συχνότητα, οι οποίες σχετίζονται με τους β-αδρενεργικούς αγωνιστές, αύξηση στο κάλιο αίματος ή στο διάστημα QT (διορθωμένο με χρήση της μεθόδου Fridericia). Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση του συνδυασμού umecidinium/vilanterol με κετοконаζόλη καθώς και άλλους γνωστούς ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 καθώς υπάρχει πιθανότητα για αυξημένη συστηματική έκθεση στο vilanterol, που θα μπορούσε να οδηγήσει σε αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Η βεραπαμίλη, ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4, δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική του vilanterol.

Το umecidinium αποτελεί υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 2D6 (CYP2D6). Η φαρμακοκινητική του umecidinium σε σταθερή κατάσταση αξιολογήθηκε σε υγιείς εθελοντές με έλλειψη CYP2D6 (ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό). Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην AUC ή τη C_{max} του umecidinium σε δόση 8 φορές υψηλότερη. Αύξηση περίπου κατά 1,3 φορές της AUC του umecidinium παρατηρήθηκε σε δόση υψηλότερη κατά 16 φορές χωρίς καμία επίδραση στη C_{max} του umecidinium. Με βάση το εύρος αυτών των μεταβολών, δεν αναμένεται καμία σχετιζόμενη κλινική φαρμακευτική αλληλεπίδραση όταν ο συνδυασμός umecidinium/vilanterol συγχορηγείται με αναστολείς του CYP2D6 ή όταν χορηγείται σε ασθενείς με γενετική ανεπάρκεια όσον αφορά τη δράση του CYP2D6 (άτομα με πτωχό μεταβολισμό).

Το umeclidinium και το vilanterol αποτελούν υποστρώματα του διαβιβαστή της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-gr). Αξιολογήθηκε η επίδραση του μέτριου αναστολέα του Ρ-gr, βεραπαμίλη (240 mg άπαξ ημερησίως), στη φαρμακοκινητική του umeclidinium και του vilanterol σε σταθερή κατάσταση, σε υγιείς εθελοντές. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της βεραπαμίλης στη C_{max} του umeclidinium ή του vilanterol. Παρατηρήθηκε αύξηση της AUC του umeclidinium κατά 1,4 φορές περίπου χωρίς καμία επίδραση στην AUC του vilanterol. Με βάση το εύρος αυτών των μεταβολών, δεν αναμένεται καμία σχετιζόμενη κλινική φαρμακευτική αλληλεπίδραση κατά τη συγχορήγηση του συνδυασμού umeclidinium/vilanterol με αναστολείς της Ρ-gr.

Άλλα αντιμουςκαρινικά και συμπαθομιμητικά

Η συγχορήγηση του συνδυασμού umeclidinium/vilanterol με άλλους μακράς δράσης μουςκαρινικούς ανταγωνιστές, μακράς δράσης β₂-αδρενεργικούς αγωνιστές ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οποιονδήποτε από αυτούς τους παράγοντες, δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται, καθώς ενδέχεται να ενισχύσει γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των εισπνεόμενων μουςκαρινικών ανταγωνιστών ή των β₂ αδρενεργικών αγωνιστών (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.9).

Υποκαλιαιμία

Ταυτόχρονη θεραπεία με παράγωγα μεθυλοξανθίνης, στεροειδή ή μη καλιοσυντηρητικά διουρητικά που επάγουν υποκαλιαιμία, μπορεί να ενισχύσει την πιθανή υποκαλιαιμική δράση των β₂-αδρενεργικών αγωνιστών και, επομένως, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ

Παρόλο που δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες *in vivo* μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης, ο εισπνεόμενος συνδυασμός umeclidinium/vilanterol έχει χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ συμπεριλαμβανομένων βραχείας δράσης συμπαθομιμητικών βρογχοδιασταλτικών και εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών χωρίς κλινική ένδειξη φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση του συνδυασμού umeclidinium/vilanterol στις έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα σε επίπεδα έκθεσης χωρίς κλινικές επιδράσεις μετά τη χορήγηση του vilanterol (βλέπε παράγραφο 5.3).

Ο συνδυασμός umeclidinium/vilanterol πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το umeclidinium ή το vilanterol αποβάλλονται στο ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, άλλοι β₂-αδρενεργικοί αγωνιστές ανιχνεύονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με το συνδυασμό umeclidinium/vilanterol λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του συνδυασμού umeclidinium/vilanterol στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν επίδραση του umeclidinium ή του vilanterol στη γονιμότητα.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ο συνδυασμός umeclidinium/vilanterol δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια με το συνδυασμό umeclidinium/vilanterol ήταν ρινοφαρυγγίτιδα (9%).

Περίληπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Το προφίλ ασφαλείας του ANORO ELLIPTA βασίζεται στην εμπειρία από την ασφάλεια του συνδυασμού umeclidinium/vilanterol και των επιμέρους συστατικών από το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης που συμπεριλάμβανε 6.855 ασθενείς με ΧΑΠ και από αυθόρμητες αναφορές. Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης περιελάμβανε 2.354 ασθενείς λάμβαναν το συνδυασμό umeclidinium/vilanterol άπαξ ημερησίως στις κλινικές μελέτες Φάσης III διάρκειας 24 εβδομάδων ή μεγαλύτερης, εκ των οποίων 1.296 λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση των 55/22 μικρογραμμαρίων σε μελέτες διάρκειας 24 εβδομάδων, 832 λάμβαναν υψηλότερη δόση 113/22 μικρογραμμαρίων σε μελέτες διάρκειας 24 εβδομάδων και 226 λάμβαναν 113/22 μικρογραμμάρια σε μια μελέτη διάρκειας 12 μηνών.

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα περιλαμβάνουν μη επεξεργασμένα ποσοστά επίπτωσης που παρατηρήθηκαν στο σύνολο πέντε μελετών διάρκειας 24 εβδομάδων και στη μελέτη ασφαλείας διάρκειας 12 μηνών.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται με τη χρήση της ακόλουθης συνθήκης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ουροποιητικού Παραρρινικολπίτιδα Ρινοφαρυγγίτιδα Φαρυγγίτιδα Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού	Συχνή Συχνή Συχνή Συχνή Συχνή
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που περιλαμβάνουν: Εξάνθημα Αναφυλαξία, αγγειοοίδημα και κνίδωση	 Όχι συχνή Σπάνια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Τρόμος Δυσγευσία	Συχνή Όχι συχνή Όχι συχνή
Οφθαλμικές διαταραχές	Θαμπή όραση Γλαύκωμα Ενδοφθάλμια πίεση αυξημένη	Σπάνια Σπάνια Σπάνια
Καρδιακές διαταραχές.	Κολπική μαρμαρυγή Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία Ιδιοκοιλιακός ρυθμός Ταχυκαρδία Υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές Αίσθημα παλμών	Όχι συχνή Όχι συχνή Όχι συχνή Όχι συχνή Όχι συχνή Όχι συχνή

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας Στοματοφαρυγγικό άλγος Δυσφωνία Παράδοξος βρογχόσπασμος	Συχνή Συχνή Όχι συχνή Σπάνια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσκοιλιότητα Ξηροστομία	Συχνή Συχνή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	Όχι συχνή
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Κατακράτηση ούρων Δυσουρία Απόφραξη εξόδου ουροδόχου κύστεως	Σπάνια Σπάνια Σπάνια

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562, Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> (για την Ελλάδα), των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs (για την Κύπρο).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία με το συνδυασμό umeclidinium/vilanterol μπορεί να προκαλέσει σημεία και συμπτώματα λόγω της δράσης των επιμέρους συστατικών, σύμφωνα με τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των εισπνεόμενων μουσκαρινικών ανταγωνιστών (π.χ. ξηροστομία, διαταραχές της οπτικής προσαρμογής και ταχυκαρδία) ή με αυτές που έχουν παρατηρηθεί με υπερδοσολογία από άλλους β₂-αδρενεργικούς αγωνιστές (π.χ., αρρυθμίες, τρόμος, κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών, ναυτία, υπεργλυκαιμία και υποκαλιαιμία).

Αν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με την κατάλληλη παρακολούθηση κατά περίπτωση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για αποφρακτικές παθήσεις των αεραγωγών, αδρενεργικά σε συνδυασμό με αντιχολινεργικά, κωδικός ATC: R03AL03

Μηχανισμός δράσης

Το umeclidinium/vilanterol είναι ένας συνδυασμός ενός εισπνεόμενου, μακράς δράσης ανταγωνιστή των μουσκαρινικών υποδοχέων και ενός εισπνεόμενου, μακράς δράσης β₂-αδρενεργικού αγωνιστή (LAMA/LABA). Μετά την από του στόματος εισπνοή και οι δύο ουσίες δρουν τοπικά στους αεραγωγούς για να προκαλέσουν βρογχοδιαστολή μέσω διαφορετικών μηχανισμών.

Umeclidinium

Το umeclidinium (αναφέρεται επίσης ως αντιχολινεργικό) είναι ένας μακράς δράσης ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων. Είναι ένα παράγωγο της κινουκλιδίνης με δράση σε πολλούς υπότυπους μουσκαρινικών υποδοχέων. Το umeclidinium ασκεί τη βρογχοδιασταλτική του δράση μέσω της ανταγωνιστικής αναστολής της δέσμησης της ακετυλοχολίνης στους μουσκαρινικούς υποδοχείς στο λείο μυ των αεραγωγών. Καταδεικνύει βραδεία αναστρεψιμότητα στον υπότυπο του ανθρώπινου μουσκαρινικού υποδοχέα M3 *in vitro* και μία μακράς διάρκειας δράση *in vivo* όταν χορηγείται απευθείας στους πνεύμονες σε προκλινικά μοντέλα.

Vilanterol

Το vilanterol είναι ένας εκλεκτικός, μακράς δράσης αγωνιστής β_2 -αδρενεργικών υποδοχέων (β_2 -αδρενεργικός αγωνιστής). Οι φαρμακολογικές δράσεις των β_2 -αδρενεργικών αγωνιστών, συμπεριλαμβανομένου του vilanterol, αποδίδονται, τουλάχιστον εν μέρει, στη διέγερση της ενδοκυττάριας αδενυλικής κυκλάσης, του ενζύμου που καταλύει τη μετατροπή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) σε κυκλική-3', 5'-μονοφωσφορική αδενοσίνη (κυκλική AMP). Αυξημένα επίπεδα κυκλικής AMP προκαλούν χαλάρωση του βρογχικού λείου μυ και εμποδίζουν την απελευθέρωση μεσολαβητών αντιδράσεων άμεσης υπερευαισθησίας από τα κύτταρα, ιδίως από τα μαστοκύτταρα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μελέτες Φάσης III, διάρκειας 6 μηνών, ο συνδυασμός umeclidinium/vilanterol σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο παρείχε κλινικά ουσιώδεις βελτιώσεις της πνευμονικής λειτουργίας (όπως μετρήθηκε με τον μέγιστο εκπνευστικό όγκο σε 1 δευτερόλεπτο [FEV₁]) για διάστημα 24 ωρών μετά την άπαξ ημερησίως χορήγηση, οι οποίες ήταν εμφανείς στα 15 λεπτά μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης (βελτίωση έναντι του εικονικού φαρμάκου κατά 112 ml ($p < 0,001^*$)). Οι μέσες μέγιστες βελτιώσεις του FEV₁ εντός των πρώτων 6 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν 224 ml ($p < 0,001^*$) την Εβδομάδα 24. Δεν υπήρξαν ενδείξεις ταχυφυλαξίας στην δράση του ANORO ELLIPTA με την πάροδο του χρόνου.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση του συνδυασμού umeclidinium/vilanterol στο διάστημα QT αξιολογήθηκε σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και ενεργό φάρμακο (μοξιφλοξασίνη) μελέτη του QT που περιελάμβανε άπαξ ημερησίως χορήγηση umeclidinium/vilanterol 113/22 μικρογραμμάτων ή 500/100 μικρογραμμάτων (προκαθορισμένη δόση με το umeclidinium οκτώ φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση και με το vilanterol τέσσερις φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση) για 10 ημέρες σε 103 υγιείς εθελοντές. Η μέγιστη μέση διαφορά στις παρατάσεις του διαστήματος QT (διορθωμένο με τη χρήση της μεθόδου Fridericia QT_{cF}) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μετά τη διόρθωση της τιμής αναφοράς, ήταν 4,3 (90% CI=2,2 έως 6,4) χιλιοστά του δευτερολέπτου σημειωθείσα 10 λεπτά μετά τη χορήγηση umeclidinium/vilanterol 113/22 μικρογραμμάτων και 8,2 (90% CI =6,2 έως 10,2) χιλιοστά του δευτερολέπτου, σημειωθείσα 30 λεπτά με τη χορήγηση umeclidinium/vilanterol 500/100 μικρογραμμάτων. Κατά συνέπεια, δεν παρατηρήθηκε σχετικό κλινικά προαρρυθμικό δυναμικό που συνδέεται με παρατάσεις του διαστήματος QT με το συνδυασμό umeclidinium/vilanterol 113/22 μικρογραμμάτων.

Παρατηρήθηκε επίσης δόσοεξαρτώμενη αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Η μέγιστη μέση διαφορά στον καρδιακό ρυθμό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μετά τη διόρθωση της τιμής αναφοράς ήταν 8,4 (90% CI=7,0 έως 9,8) παλμοί/λεπτό και 20,3 (90% CI=18,9 έως 21,7) παλμοί/λεπτό σημειωθείσα 10 λεπτά μετά τη χορήγηση umeclidinium/vilanterol 113/22 μικρογραμμάτων και 500/100 μικρογραμμάτων, αντίστοιχα.

Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό σε 24ωρη καταγραφή Holter σε 53 ασθενείς με ΧΑΠ που λάμβαναν umeclidinium/vilanterol 55/22 μικρογραμμάρια άπαξ ημερησίως σε μια μελέτη διάρκειας 6 μηνών ή σε 55 ακόμα ασθενείς που λάμβαναν umeclidinium/vilanterol 113/22 μικρογραμμάρια άπαξ ημερησίως σε μια άλλη μελέτη διάρκειας 6 μηνών, και σε 226 ασθενείς που λάμβαναν 113/22 μικρογραμμάρια άπαξ ημερησίως στη μελέτη διάρκειας 12 μηνών.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η κλινική αποτελεσματικότητα του συνδυασμού umeclidinium/vilanterol χορηγούμενου άπαξ ημερησίως αξιολογήθηκε σε οκτώ κλινικές μελέτες Φάσης III σε 6.835 ενήλικες ασθενείς με κλινική διάγνωση ΧΑΠ: 5.618 ασθενείς από πέντε μελέτες διάρκειας 6 μηνών (δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και τρεις ελεγχόμενες με ενεργό παράγοντα σύγκρισης [τιοτρόπιο]), 655 ασθενείς από δύο μελέτες ανοχής στην

* Σε αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε διαδικασία στατιστικού ελέγχου βαθμιαίας μείωσης (ιεραρχικού ελέγχου) και αυτή η σύγκριση βρισκόταν χαμηλότερα από μια σύγκριση που δεν πέτυχε στατιστική σημαντικότητα. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα για στατιστική σημαντικότητα για την εν λόγω σύγκριση.

άσκηση/πνευμονικής λειτουργίας διάρκειας 3 μηνών και 562 ασθενείς από μια υποστηρικτική μελέτη διάρκειας 12 μηνών.

Επιδράσεις στην πνευμονική λειτουργία

Το ANORO ELLIPTA κατέδειξε βελτιώσεις της πνευμονικής λειτουργίας (όπως ορίζεται από τη μεταβολή από την τιμή αναφοράς του κατώτατου FEV₁) σε διάφορες μελέτες. Σε μια μελέτη Φάσης III διάρκειας 6 μηνών, το ANORO ELLIPTA κατέδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις του κατώτατου FEV₁ (κύριο καταληκτικό σημείο) την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και με τα επιμέρους συστατικά του σε μονοθεραπεία. Επιπλέον, το ANORO ELLIPTA κατέδειξε κλινικά ουσιώδεις και στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις του κατώτατου FEV₁ σε σύγκριση με το τιοτρόπιο σε δύο από τις τρεις μελέτες σύγκρισης με ενεργό φάρμακο διάρκειας 6 μηνών, και αριθμητικά ανώτερες βελτιώσεις σε σύγκριση με το τιοτρόπιο στην τρίτη μελέτη σύγκρισης με ενεργό φάρμακο (βλέπε Πίνακα 1). Δεν παρατηρήθηκε εξασθένηση της βρογχοδιασταλτικής δράσης με την πάροδο του χρόνου.

Συμπτωματικές εκβάσεις

Αναπνευστική δυσχέρεια:

Το ANORO ELLIPTA επέδειξε στατιστικά σημαντική και κλινικά ουσιώδη μείωση της αναπνευστικής δυσχέρειας, όπως αξιολογήθηκε από αύξηση της εστιακής βαθμολογίας TDI την Εβδομάδα 24 (κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλέπε Πίνακα 1). Οι βελτιώσεις στην εστιακή βαθμολογία TDI σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με καθένα από τα επιμέρους συστατικά και το τιοτρόπιο δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (βλέπε Πίνακα 1).

Το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν με τουλάχιστον την ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά (MCID) της 1 μονάδας στην εστιακή βαθμολογία TDI την Εβδομάδα 24 ήταν μεγαλύτερο για το ANORO ELLIPTA (58%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (41%) και με καθένα από τα επιμέρους συστατικά σε μονοθεραπεία (53% για το umeclidinium και 51% για το vilanterol).

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής:

Το ANORO ELLIPTA έχει επίσης καταδείξει βελτίωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής όπως αξιολογήθηκε με τη χρήση του Ερωτηματολογίου St. George για το Αναπνευστικό (SGRQ) όπως υποδεικνύεται από τη μείωση της συνολικής βαθμολογίας SGRQ την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και με καθένα από τα επιμέρους συστατικά σε μονοθεραπεία (βλέπε Πίνακα 1). Το ANORO ELLIPTA κατέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση στη συνολική βαθμολογία SGRQ σε σύγκριση με το τιοτρόπιο σε μία από τις τρεις μελέτες σύγκρισης με ενεργό παράγοντα (βλέπε Πίνακα 1).

Το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν με τουλάχιστον την MCID στη βαθμολογία SGRQ (ορίζεται ως μείωση κατά 4 μονάδες από την τιμή αναφοράς) την Εβδομάδα 24 ήταν μεγαλύτερο για το ANORO ELLIPTA (49%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (34%) και με καθένα από τα επιμέρους συστατικά σε μονοθεραπεία (44% για το umeclidinium και 48% για το vilanterol). Σε μία μελέτη σύγκρισης με ενεργό παράγοντα, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που λάμβαναν ANORO ELLIPTA ανταποκρίθηκε με κλινικά ουσιώδη βελτίωση στη βαθμολογία SGRQ την Εβδομάδα 24 (53%) σε σύγκριση με το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν τιοτρόπιο (46%). Σε άλλες δύο μελέτες σύγκρισης με ενεργό παράγοντα παρόμοιο ποσοστό ασθενών πέτυχε τουλάχιστον την MCID με το ANORO ELLIPTA και το τιοτρόπιο: 49% και 54% για το ANORO ELLIPTA 55/22 μικρογραμμαρίων και 52% και 55% για το τιοτρόπιο.

Χρήση ανακουφιστικής αγωγής

Το ANORO ELLIPTA επέφερε μείωση της χρήσης ανακουφιστικής αγωγής με σαλβουταμόλη στις Εβδομάδες 1-24 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και το umeclidinium (βλέπε Πίνακα 1) και επέδειξε αύξηση ως προς το ποσοστό ημερών για τις οποίες δεν ήταν απαραίτητη η χρήση ανακουφιστικής αγωγής (κατά μέσο όρο 11,1%) σε σχέση με τις αντίστοιχες τιμές κατά την έναρξη των ασθενών στη μελέτη, ενώ στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο επήλθε μείωση του ποσοστού αυτού (κατά μέσο όρο 0,9%).

Στις τρεις ελεγχόμενες με ενεργό παράγοντα συγκριτικές μελέτες διάρκειας 6 μηνών, το ANORO ELLIPTA επέφερε μείωση της χρήσης ανακουφιστικής αγωγής με σαλβουταμόλη σε σύγκριση με το τιοτρόπιο, με στατιστικά σημαντικές μειώσεις να παρατηρούνται σε δύο από τις τρεις μελέτες (βλέπε Πίνακα 1). Το ANORO ELLIPTA επέδειξε μεγαλύτερη αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, ως προς το ποσοστό των ημερών κατά τις οποίες δεν ήταν απαραίτητη η χρήση ανακουφιστικής αγωγής και στις τρεις μελέτες

(μέσος όρος εντός του εύρους 17,6% έως 13,4%), σε σύγκριση με το τιotropίο (μέσος όρος εντός του εύρους 11,7% έως 13,4%).

Πίνακας 1. Εκβάσεις πνευμονικής λειτουργίας, συμπτωματικές εκβάσεις και εκβάσεις ποιότητας ζωής σχετιζόμενες με την υγεία την Εβδομάδα 24

Συγκρίσεις θεραπειών με το ANORO ELLIPTA 55/22 mcg	Θεραπευτική διαφορά ¹ (95% διαστήματα εμπιστοσύνης, τιμή p)			
	Κατώτατος FEV ₁ (ml)	Εστιακή βαθμολογία TDI	Συνολική βαθμολογία SGRQ	Χρήση ανακουφιστικής αγωγής ³
ANORO ELLIPTA (N = 413) έναντι Εικονικού φαρμάκου (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) έναντι Umeclidinium 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) έναντι 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) έναντι τιotropίου 18 mcg (N = 451) (Μελέτη ZEP117115)	112 (81, 144) <0,001	δ/α	-2,10 (-3,61, -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7, -0,2) <0,001
ANORO ELLIPTA (N = 207) έναντι τιotropίου 18 mcg (N = 203) (Μελέτη DB2113360)	90 (39, 141) <0,001	0,1 ² (-0,4, 0,5) 0,817	0,75 (-2,12, 3,63) 0,607	-0,7 (-1,2, -0,1) 0,022
ANORO ELLIPTA (N = 217) έναντι τιotropίου 18 mcg (N = 215) (Μελέτη DB2113374)	60 (10, 109) 0,018*		-0,17 (-2,85, 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2, 0,0) 0,069

N=αριθμός σε πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας

mcg = μικρογραμμάρια

δ/α = δεν αξιολογήθηκε

1. Μέσος όρος ελαχίστων τετραγώνων

2. Συγκεντρωτικά δεδομένα από τη Μελέτη DB2113360 και τη Μελέτη DB2113374

3. Διαφορά στο μέσο αριθμό εισπνοών ανά ημέρα τις Εβδομάδες 1-24

* Σε αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε διαδικασία στατιστικού ελέγχου βαθμιαίας μείωσης (ιεραρχικού ελέγχου) και αυτή η σύγκριση βρισκόταν χαμηλότερα από μία σύγκριση που δεν πέτυχε στατιστική σημαντικότητα. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα για στατιστική σημαντικότητα για την εν λόγω σύγκριση.

Μια υψηλότερη δόση του συνδυασμού umecclidinium/vilanterol (113/22 μικρογραμμάρια) μελετήθηκε επίσης σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων και σε δύο από τις τρεις ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο μελέτες διάρκειας 24 εβδομάδων. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με αυτά της δόσης του ANORO ELLIPTA και παρείχαν πρόσθετα υποστηρικτικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του ANORO ELLIPTA.

Παροξύνσεις ΧΑΠ

Το ANORO ELLIPTA μείωσε τον κίνδυνο παρόξυνσης της ΧΑΠ κατά 50% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βάσει ανάλυσης του χρόνου έως την πρώτη παρόξυνση: αναλογία κινδύνου (HR) 0,5, $p=0,004^*$), κατά 20% σε σύγκριση με το umecclidinium (HR 0,8, $p=0,391$) και κατά 30% σε σύγκριση με το vilanterol (HR 0,7, $p=0,121$). Από τις τρεις μελέτες σύγκρισης με ενεργό παράγοντα ο κίνδυνος παρόξυνσης της ΧΑΠ σε σύγκριση με το τιotropίο μειώθηκε κατά 50% σε μία μελέτη (HR 0,5, $p=0,044$) και αυξήθηκε κατά 20% και 90% σε δύο μελέτες (HR 1,2, $p=0,709$ και HR 1,9, $p=0,062$ αντίστοιχα). Αυτές οι μελέτες δεν είχαν σχεδιαστεί ειδικά για την αξιολόγηση της επίδρασης των θεραπειών στις παροξύνσεις της ΧΑΠ και σε περίπτωση εμφάνισης παρόξυνσης, οι ασθενείς αποσύρονταν από τη μελέτη.

Αντοχή στην άσκηση και πνευμονικοί όγκοι

Το ANORO ELLIPTA 55/22 μικρογραμμάτων βελτίωσε το χρόνο αντοχής στην άσκηση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, όπως αξιολογήθηκε με χρήση δοκιμασίας αντοχής στην παλίνδρομη βάδιση (ESWT), στη μία μελέτη αλλά όχι στη δεύτερη, και βελτίωσε τις μετρήσεις πνευμονικών όγκων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και στις δύο μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με ΧΑΠ με υπερδιάταση (λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα [FRC] >120%). Στην πρώτη μελέτη, το ANORO ELLIPTA 55/22 μικρογραμμάτων κατέδειξε στατιστικά σημαντική και κλινικά σχετική βελτίωση (βάσει μιας ελάχιστης κλινικά σημαντικής διαφοράς (MCID) μεταξύ 45 έως 85 δευτερολέπτων) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στο χρόνο αντοχής στην άσκηση (EET), όπως καταγράφηκε 3 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης την Εβδομάδα 12 (69,4 δευτερόλεπτα [$p=0,003$]). Βελτίωση στον EET σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σημειώθηκε την Ημέρα 2 και διατηρήθηκε την Εβδομάδα 6 και την Εβδομάδα 12. Στη δεύτερη μελέτη η θεραπευτική διαφορά στον EET ανάμεσα στο ANORO ELLIPTA 55/22 μικρογραμμάτων και το εικονικό φάρμακο ήταν 21,9 δευτερόλεπτα ($p=0,234$) την Εβδομάδα 12.

Το ANORO ELLIPTA 55/22 μικρογραμμάτων κατέδειξε επίσης στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη μεταβολή από την αρχική τιμή των μετρήσεων των πνευμονικών όγκων στην κατώτατη συγκέντρωση του φαρμάκου και στις 3 ώρες μετά τη δόση την Εβδομάδα 12 στην πρώτη μελέτη (εισπνευστική χωρητικότητα: 237 ml και 316 ml αντίστοιχα, υπολειπόμενος όγκος: -466 ml και -643 ml αντίστοιχα και λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα: -351 ml και -522 ml αντίστοιχα, $p<0,001$ σε όλες τις περιπτώσεις). Στη δεύτερη μελέτη, το ANORO ELLIPTA 55/22 μικρογραμμάτων κατέδειξε βελτιώσεις σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη μεταβολή από την αρχική τιμή στις μετρήσεις πνευμονικών όγκων κατά τη φάση της μικρότερης συγκέντρωσης του φαρμάκου και στις 3 ώρες μετά τη δόση την Εβδομάδα 12 (εισπνευστική χωρητικότητα: 198 ml και 238 ml αντίστοιχα, υπολειπόμενος όγκος: -295 ml και -351 ml αντίστοιχα και λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα: -238 ml και -302 ml αντίστοιχα), $p<0,001^*$ σε όλες τις περιπτώσεις).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το ANORO ELLIPTA σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με ΧΑΠ (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

* Σε αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε διαδικασία στατιστικού ελέγχου βαθμιαίας μείωσης (ιεραρχικού ελέγχου) και αυτή η σύγκριση βρισκόταν χαμηλότερα από μια σύγκριση που δεν πέτυχε στατιστική σημαντικότητα. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα για στατιστική σημαντικότητα για την εν λόγω σύγκριση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Όταν το umecclidinium και το vilanterol χορηγήθηκαν σε συνδυασμό μέσω της αναπνευστικής οδού, η φαρμακοκινητική του κάθε συστατικού ήταν παρόμοια με εκείνη που έχει παρατηρηθεί κατά τη χορήγηση κάθε δραστικής ουσίας ξεχωριστά. Ως εκ τούτου, η φαρμακοκινητική κάθε συστατικού θα πρέπει να αξιολογείται ξεχωριστά.

Απορρόφηση

Umeclidinium

Μετά από εισπνεόμενη χορήγηση του umecclidinium σε υγιείς εθελοντές, η C_{max} επιτεύχθηκε στα 5 έως 15 λεπτά. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του εισπνεόμενου umecclidinium ήταν κατά μέσο όρο 13% της δόσης, με αμελητέα συνεισφορά της από του στόματος απορρόφησης. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση εισπνεόμενου umecclidinium, σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε μέσα σε 7 έως 10 ημέρες με 1,5 έως 1,8 φορές μεγαλύτερη συσσώρευση.

Vilanterol

Μετά από εισπνεόμενη χορήγηση του vilanterol σε υγιείς εθελοντές η C_{max} επιτεύχθηκε στα 5 έως 15 λεπτά. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του εισπνεόμενου vilanterol ήταν 27%, με αμελητέα συνεισφορά της από του στόματος απορρόφησης. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση εισπνεόμενου vilanterol, σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε μέσα σε 6 ημέρες με έως 2,4 φορές μεγαλύτερη συσσώρευση.

Κατανομή

Umeclidinium

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιείς εθελοντές, ο μέσος όγκος κατανομής ήταν 86 λίτρα. Η *in vitro* σύνδεση με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν κατά μέσο όρο 89%.

Vilanterol

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα, ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 165 λίτρα. Η *in vitro* σύνδεση με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν κατά μέσο όρο 94%.

Βιομετασχηματισμός

Umeclidinium

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το umecclidinium μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα P450 2D6 (CYP2D6) και αποτελεί υπόστρωμα του διαβιβαστή της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Οι κύριες μεταβολικές οδοί για το umecclidinium είναι ο οξειδωτικός μεταβολισμός (υδροξυλίωση, Ο-απαλκλίωση) ακολουθούμενος από σύζευξη (γλυκουρονιδίωση, κλπ), που καταλήγει σε μία σειρά μεταβολιτών με είτε μειωμένη φαρμακολογική δράστικότητα ή με φαρμακολογική δραστικότητα που δεν έχει τεκμηριωθεί. Η συστηματική έκθεση στους μεταβολίτες είναι χαμηλή.

Vilanterol

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το vilanterol μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) και αποτελεί υπόστρωμα του διαβιβαστή P-gp. Οι κύριες μεταβολικές οδοί για το vilanterol είναι η Ο-απαλκλίωση που οδηγεί σε μία σειρά μεταβολιτών με σημαντικά μειωμένη δραστικότητα στους β_1 - και β_2 -αδρενεργικούς υποδοχείς. Τα μεταβολικά προφίλ στο πλάσμα μετά την από του στόματος χορήγηση του vilanterol σε μία μελέτη στον άνθρωπο με ραδιοσημασμένο φάρμακο επιβεβαιώνουν τον εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου. Η συστηματική έκθεση στους μεταβολίτες είναι χαμηλή.

Αποβολή

Umeclidinium

Η κάθαρση στο πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν 151 λίτρα/ώρα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, περίπου το 58% της χορηγούμενης ραδιοσημασμένης δόσης (ή το 73% της ραδιενέργειας που ανακτήθηκε) απεκκρίθηκε στα κόπρανα 192 ώρες μετά τη δόση. Η αποβολή μέσω των ούρων αντιστοιχούσε στο 22% της χορηγούμενης ραδιοσημασμένης στις 168 ώρες (27% της ραδιενέργειας που ανακτήθηκε). Η

απέκκριση στα κόπρανα του υλικού που σχετίζεται με το φάρμακο μετά από ενδοφλέβια χορήγηση κατέδειξε απέκκριση στη χολή. Μετά την από του στόματος χορήγηση σε υγιείς άνδρες εθελοντές, η συνολική ραδιενέργεια απεκκρίθηκε κυρίως στα κόπρανα (το 92% της χορηγούμενης ραδιοσημασμένης δόσης ή το 99% της ραδιενέργειας που ανακτήθηκε) σε 168 ώρες μετά τη δόση. Λιγότερο από 1% της από του στόματος χορηγούμενης δόσης (1% της ραδιενέργειας που ανακτήθηκε) απεκκρίθηκε στα ούρα, υποδηλώνοντας αμελητέα απορρόφηση μετά από χορήγηση από του στόματος. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του umeclidinium στο πλάσμα μετά από εισπνεόμενη χορήγηση για 10 ημέρες ήταν κατά μέσο όρο 19 ώρες σε υγιείς εθελοντές, με το 3% έως 4% να απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Vilanterol

Η κάθαρση στο πλάσμα του vilanterol μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν 108 λίτρα/ώρα. Μετά την από του στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένου vilanterol, το ισοζύγιο μάζας έδειξε το 70% του ραδιοσημασμένου φαρμάκου στα ούρα και το 30% στα κόπρανα. Η κύρια αποβολή του vilanterol ήταν μέσω μεταβολισμού ακολουθούμενου από απέκκριση των μεταβολιτών στα ούρα και στα κόπρανα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του vilanterol στο πλάσμα μετά από εισπνεόμενη χορήγηση της δόσης για 10 ημέρες ήταν κατά μέσο όρο 11 ώρες.

Χαρακτηριστικά σε ειδικές ομάδες υγιών εθελοντών ή ασθενών

Ηλικιωμένοι

Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση έδειξε ότι η φαρμακοκινητική του umeclidinium και του vilanterol ήταν παρόμοια μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ ηλικίας 65 ετών και άνω και ασθενών κάτω των 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν καταδείχτηκε αύξηση της συστηματικής έκθεσης στο umeclidinium ή το vilanterol (C_{max} και AUC) μετά από χορήγηση του συνδυασμού umeclidinium/vilanterol με το umeclidinium σε δόση δύο φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη και το vilanterol στη συνιστώμενη δόση και δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη σύνδεση με πρωτεΐνες ανάμεσα στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και τους υγιείς εθελοντές.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία B) δεν καταδείχτηκε αύξηση της συστηματικής έκθεσης στο umeclidinium ή το vilanterol (C_{max} και AUC) μετά από χορήγηση του συνδυασμού umeclidinium/vilanterol με το umeclidinium σε δόση δύο φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη και το vilanterol στη συνιστώμενη δόση και δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη σύνδεση με πρωτεΐνες ανάμεσα στους ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και τους υγιείς εθελοντές. Ο συνδυασμός umeclidinium/vilanterol δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Λοιποί ειδικοί πληθυσμοί

Μία πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση έδειξε ότι δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για το umeclidinium ή το vilanterol βάσει της ηλικίας, της φυλής, του φύλου, της χρήσης εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς ή του σωματικού βάρους. Μία μελέτη σε ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό στο CYP2D6 δεν έδειξε κλινικά σημαντική επίδραση του γενετικού πολυμορφισμού του CYP2D6 στη συστηματική έκθεση στο umeclidinium.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μη κλινικές μελέτες με το umeclidinium και το vilanterol, ως μεμονωμένα συστατικά και σε συνδυασμό, τα ευρήματα ήταν εκείνα που συνήθως σχετίζονται με την κύρια φαρμακολογία είτε των ανταγωνιστών των μουςκαρινικών υποδοχέων είτε των β_2 -αδρενεργικών αγωνιστών αντίστοιχα και/ή την τοπική ευερεθιστότητα. Οι ακόλουθες αναφορές αντιπροσωπεύουν μελέτες που διεξήχθησαν με τα μεμονωμένα συστατικά.

Γονοτοξικότητα και καρκινογένεση

Το umeclidinium δεν ήταν γονοτοξικό μετά από μία τυπική σειρά μελετών και δεν ήταν καρκινογόνο σε μελέτες εισπνοών δια βίου σε αρουραίους ή ποντικούς σε εκθέσεις ≥ 26 ή ≥ 22 φορές μεγαλύτερες της κλινικής έκθεσης στο umeclidinium 55 μικρογραμμαρίων στον άνθρωπο, με βάση την AUC, αντίστοιχα.

Σε μελέτες γονοτοξικότητας, το vilanterol (ως alpha-phenylcinnamate) και το τριφαινυλο-οξικό οξύ δεν ήταν γονοτοξικά, γεγονός που υποδεικνύει ότι το vilanterol (ως trifenate) δεν ενέχει γονοτοξικό κίνδυνο για τον άνθρωπο. Σε συμφωνία με τα ευρήματα για άλλους β_2 -αδρενεργικούς αγωνιστές, σε μελέτες εισπνοών δια βίου το vilanterol trifenate είχε υπερπλαστική δράση στην αναπαραγωγική οδό θηλυκών αρουραίων και ποντικών και στην υπόφυση αρουραίων. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης όγκων σε αρουραίους ή ποντίκια σε εκθέσεις 0,5 ή 13 φορές μεγαλύτερες από την κλινική έκθεση στο vilanterol 22 μικρογραμμαρίων στον άνθρωπο, με βάση την AUC, αντίστοιχα.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Το umeclidinium δεν ήταν τερατογόνο σε αρουραίους ή σε κουνέλια. Σε μία προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη, η υποδόρια χορήγηση του umeclidinium σε αρουραίους οδήγησε σε μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους της μητέρας και της κατανάλωσης τροφής και σε ελαφρά μείωση του σωματικού βάρους των νεογνών κατά την περίοδο πριν τον απογαλακτισμό από μητέρες στις οποίες χορηγήθηκε δόση 180 μικρογραμμαρίων/kg/ημέρα (περίπου 80 φορές την κλινική έκθεση στο umeclidinium 55 μικρογραμμαρίων στον άνθρωπο, με βάση την AUC).

Το vilanterol δεν ήταν τερατογόνο σε αρουραίους. Σε μελέτες εισπνοών σε κουνέλια, το vilanterol προκάλεσε παρόμοιες επιδράσεις με εκείνες που έχουν παρατηρηθεί με άλλους β_2 -αδρενεργικούς αγωνιστές (λυκόστομα, ανοικτά βλέφαρα, συνένωση στερνιδίων και καμπύλωση/παθολογική στροφή άκρων) σε έκθεση 6 φορές μεγαλύτερη από την κλινική έκθεση στον άνθρωπο με βάση την AUC. Κατά την υποδόρια χορήγηση δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις σε έκθεση 36 φορές μεγαλύτερη από την κλινική έκθεση στον άνθρωπο με δόση vilanterol 22 μικρογραμμαρίων, με βάση την AUC.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδρική λακτόζη,
Μαγνήσιο στεατικό.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Διάρκεια ζωής κατά τη χρήση μετά το άνοιγμα του δίσκου: 6 εβδομάδες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Αν φυλάσσεται σε ψυγείο, αφήστε τη συσκευή εισπνοών τουλάχιστον μία ώρα ώστε να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση.

Φυλάσσετε τη συσκευή εισπνοών μέσα στο σφραγισμένο δίσκο για να προστατεύεται από την υγρασία και αφαιρέστε μόνο αμέσως πριν από την πρώτη χρήση.

Να χρησιμοποιείτε εντός 6 εβδομάδων από το πρώτο άνοιγμα του δίσκου.

Γράψτε την ημερομηνία που πρέπει να απορριφθεί η συσκευή εισπνοών, στο χώρο που παρέχεται στην ετικέτα. Η ημερομηνία πρέπει να προστεθεί μόλις η συσκευή εισπνοών αφαιρεθεί από το δίσκο.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Η συσκευή εισπνοών ELLIPTA αποτελείται από ένα σώμα χρώματος ανοικτού γκρι, ένα κάλυμμα επιστομίου χρώματος κόκκινου και ένα δοσομετρητή, συσκευασμένα σε δίσκο από φύλλο αλουμινίου που περιέχει ένα φακελίσκο με αφυγραντικό. Ο δίσκος είναι σφραγισμένος με αφαιρούμενο κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου.

Η συσκευή εισπνοών περιέχει δύο συσκευασίες τύπου κυψέλης από φύλλο αλουμινίου των 7 ή των 30 δόσεων.

Η συσκευή εισπνοών είναι μία συσκευή που αποτελείται από πολλά μέρη και είναι κατασκευασμένη από πολυπροπυλένιο, πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας, πολυοξυμεθυλένιο, τερεφθαλικό πολυβουτυλένιο, ακρυλονιτρικό βουταδιενικό στυρένιο, πολυανθρακικό και ανοξείδωτο χάλυβα.

Συσκευές εισπνοών των 7 ή 30 δόσεων.

Πολυσυσκευασία των 3 συσκευών εισπνοών x 30 δόσεις.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Για οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό βλέπε παράγραφο 4.2.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 08 Μαΐου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

6 Δεκεμβρίου 2018

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

