

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 βιλαντερόλης (ως trifenate). Αυτό αντιστοιχεί σε προκαθορισμένη δόση 74,2 μικρογραμμάτων umeclidinium bromide που ισοδυναμούν με 62,5 μικρογραμμάρια umeclidinium και 25 μικρογραμμάρια βιλαντερόλης (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 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.

Ειδικοί 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.

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.

Οδηγίες χρήσης

α) Προετοιμάστε μια δόση

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

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

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

β) Πώς να εισπνεύσετε το φάρμακο

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 τα χείλη πρέπει να κλείσουν σφιχτά γύρω από αυτό. Οι αεραγωγοί δεν πρέπει να φράζονται με τα δάχτυλα κατά τη διάρκεια της χρήσης.

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

Είναι πιθανό να μην μπορέσετε 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/βιλαντερόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με άσθμα καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Παράδοξος βρογχόσπασμος

Η χορήγηση του συνδυασμού umeclidinium/βιλαντερόλη μπορεί να οδηγήσει σε παράδοξο βρογχόσπασμο που ενδέχεται να είναι απειλητικός για τη ζωή. Η θεραπεία με το συνδυασμό umeclidinium/βιλαντερόλη 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/βιλαντερόλη 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/βιλαντερόλη, 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., κολλική μαρμαρυγή και ταχυκαρδία, μπορεί να παρατηρηθούν μετά τη χορήγηση ανταγωνιστών των μουςκαρινικών υποδοχέων και συμπαθομιμητικών, συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού umeclidinium/βιλαντερόλη. Οι ασθενείς με κλινικά σημαντική μη ελεγχόμενη καρδιαγγειακή νόσο εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός umeclidinium/βιλαντερόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο.

Αντιμουςκαρινική δράση

Ως συνέπεια της αντιμουςκαρινικής του δράσης, ο συνδυασμός umecclidinium/βιλαντερόλη 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 umecclidinium/βιλαντερόλη στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση. Απαιτείται προσοχή όταν ο συνδυασμός umecclidinium/βιλαντερόλη 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 umecclidinium/βιλαντερόλη στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση. Κατά την έναρξη της θεραπείας με το συνδυασμό umecclidinium/βιλαντερόλη, η γλυκόζη πλάσματος θα πρέπει να παρακολουθείται πιο τακτικά σε διαβητικούς ασθενείς.

Συνυπάρχουσες καταστάσεις

Ο συνδυασμός umecclidinium/βιλαντερόλη 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, ολικής έλλειψης λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να χρησιμοποιήσουν 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 η βιλαντερόλη. 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

Η βιλαντερόλη 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 της βιλαντερόλης 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} της βιλαντερόλης κατά 65% και 22% αντίστοιχα. Η αύξηση της έκθεσης στη βιλαντερόλη 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 umecclidinium/βιλαντερόλη με κετοконаζόλη καθώς και άλλους γνωστούς ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 καθώς υπάρχει πιθανότητα για αυξημένη συστηματική έκθεση στη βιλαντερόλη, που θα μπορούσε να οδηγήσει σε αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Η βεραπαμίλη, ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4, δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της βιλαντερόλης.

Το umecclidinium αποτελεί υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 2D6 (CYP2D6). Η φαρμακοκινητική του umecclidinium σε σταθερή κατάσταση αξιολογήθηκε σε υγιείς εθελοντές με έλλειψη CYP2D6 (ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό). Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην AUC ή τη C_{max} του umecclidinium σε δόση 8 φορές

υψηλότερη. Αύξηση περίπου κατά 1,3 φορές της AUC του umecclidinium παρατηρήθηκε σε δόση υψηλότερη κατά 16 φορές χωρίς καμία επίδραση στη C_{max} του umecclidinium. Με βάση το εύρος αυτών των μεταβολών, δεν αναμένεται καμία σχετιζόμενη κλινική φαρμακευτική αλληλεπίδραση όταν ο συνδυασμός umecclidinium/βιλαντερόλη συγχωρηγείται με αναστολείς του CYP2D6 ή όταν χορηγείται σε ασθενείς με γενετική ανεπάρκεια όσον αφορά τη δράση του CYP2D6 (άτομα με πτωχό μεταβολισμό).

Το umecclidinium και η βιλαντερόλη 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 umecclidinium και της βιλαντερόλης σε σταθερή κατάσταση, σε υγιείς εθελοντές. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της βεραπαμίλης στη C_{max} του umecclidinium ή της βιλαντερόλης. Παρατηρήθηκε αύξηση της AUC του umecclidinium κατά 1,4 φορές περίπου χωρίς καμία επίδραση στην AUC της βιλαντερόλης. Με βάση το εύρος αυτών των μεταβολών, δεν αναμένεται καμία σχετιζόμενη κλινική φαρμακευτική αλληλεπίδραση κατά τη συγχωρήγηση του συνδυασμού umecclidinium/βιλαντερόλη με αναστολείς της Ρ-gr.

Άλλα αντιμουςκαρινικά και συμπαθομιμητικά

Η συγχωρήγηση του συνδυασμού umecclidinium/βιλαντερόλη 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 umecclidinium/βιλαντερόλη 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 umecclidinium/βιλαντερόλη στις έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα σε επίπεδα έκθεσης χωρίς κλινικές επιδράσεις μετά τη χορήγηση βιλαντερόλη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Ο συνδυασμός umecclidinium/βιλαντερόλη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβryo.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το umecclidinium ή η βιλαντερόλη αποβάλλονται στο ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, άλλοι β₂-αδρενεργικοί αγωνιστές ανιχνεύονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με το συνδυασμό umecclidinium/βιλαντερόλη 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 umecclidinium/βιλαντερόλη στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν επίδραση του umecclidinium ή της βιλαντερόλης στη γονιμότητα.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ο συνδυασμός umeclidinium/βιλαντερόλη 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/βιλαντερόλη ήταν ρινοφαρυγγίτιδα (9%).

Περίληπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Το προφίλ ασφαλείας του ANORO ELLIPTA βασίζεται στην εμπειρία από την ασφάλεια του συνδυασμού umeclidinium/βιλαντερόλη 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/βιλαντερόλη 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 Ζάλη	Συχνή Όχι συχνή Όχι συχνή Μη γνωστή
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/βιλαντερόλη 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, περιλαμβανομένων τριπλών συνδυασμών με κορτικοστεροειδή, κωδικός ATC: R03AL03

Μηχανισμός δράσης

Το umeclidinium/βιλαντερόλη 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 δέσμευσης 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.

Βιλαντερόλη/Βιλαντερόλη

Η βιλαντερόλη είναι ένας εκλεκτικός, μακράς δράσης αγωνιστής β_2 -αδρενεργικών υποδοχέων (β_2 -αδρενεργικός αγωνιστής). Οι φαρμακολογικές δράσεις των β_2 -αδρενεργικών αγωνιστών, συμπεριλαμβανομένου της βιλαντερόλης, αποδίδονται, τουλάχιστον εν μέρει, στη διέγερση της ενδοκυττάριας αδενολικής 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/βιλαντερόλη 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/βιλαντερόλη στο διάστημα QT αξιολογήθηκε σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και ενεργό φάρμακο (μοξιφλοξασίνη) μελέτη του QT που περιελάμβανε άπαξ ημερησίως χορήγηση umeclidinium/βιλαντερόλη 113/22 μικρογραμμάτων ή 500/100 μικρογραμμάτων (προκαθορισμένη δόση με το umeclidinium οκτώ φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση και με τη βιλαντερόλη 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/βιλαντερόλη 113/22 μικρογραμμάτων και 8,2 (90% CI =6,2 έως 10,2) χιλιοστά του δευτερολέπτου, σημειωθείσα 30 λεπτά με τη χορήγηση umeclidinium/βιλαντερόλη 500/100 μικρογραμμάτων. Κατά συνέπεια, δεν παρατηρήθηκε σχετικό κλινικά προαρρυθμικό δυναμικό που συνδέεται με παρατάσεις του διαστήματος QT με το συνδυασμό umeclidinium/βιλαντερόλη 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/βιλαντερόλη 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/βιλαντερόλη 55/22 μικρογραμμάρια άπαξ ημερησίως σε μια μελέτη διάρκειας 6 μηνών ή σε 55 ακόμα ασθενείς που λάμβαναν umeclidinium/βιλαντερόλη 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 και ασφάλεια

Η κλινική αποτελεσματικότητα του συνδυασμού umeclidinium/βιλαντερόλη χορηγούμενου άπαξ ημερησίως αξιολογήθηκε σε οκτώ κλινικές μελέτες Φάσης III σε 6.835 ενήλικες ασθενείς με κλινική διάγνωση ΧΑΠ:

* 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.

5.618 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 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 εξασθένιση 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 τη βιλαντερόλη).

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 τη βιλαντερόλη). 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 ένταξη 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 τιτροπίο (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 Βιλαντερόλη 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 τιοτροπίου 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 τιοτροπίου 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 τιοτροπίου 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

Μια υψηλότερη δόση του συνδυασμού umeclidinium/βιλαντερόλη (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

* 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.

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 umeclidinium (HR 0,8, $p=0,391$) και κατά 30% σε σύγκριση με τη βιλαντερόλη (HR 0,7, $p=0,121$). Από τις τρεις μελέτες σύγκρισης με ενεργό παράγοντα ο κίνδυνος παρόξυνσης της ΧΑΠ σε σύγκριση με το τιotropio 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 μικρογραμμαρίων 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 μικρογραμμαρίων 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 μικρογραμμαρίων και το εικονικό φάρμακο ήταν 21,9 δευτερόλεπτα ($p=0,234$) την Εβδομάδα 12.

Το ANORO ELLIPTA 55/22 μικρογραμμαρίων 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 μικρογραμμαρίων 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 η βιλαντερόλη 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.

Βιλαντερόλη

Μετά από εισπνεόμενη χορήγηση της βιλαντερόλης σε υγιείς εθελοντές η C_{max} επιτεύχθηκε στα 5 έως 15 λεπτά. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της εισπνεόμενης βιλαντερόλης ήταν 27%, με αμελητέα συνεισφορά της από του στόματος απορρόφησης. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση εισπνεόμενης βιλαντερόλης, 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%.

Βιλαντερόλη

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 δραστηριότητα ή με φαρμακολογική δραστηριότητα που δεν έχει τεκμηριωθεί. Η συστηματική έκθεση στους μεταβολίτες είναι χαμηλή.

Βιλαντερόλη

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η βιλαντερόλη μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) και αποτελεί υπόστρωμα του διαβιβαστή P-gp. Οι κύριες μεταβολικές οδοί για τη βιλαντερόλη είναι η Ο-απαλκλίωση που οδηγεί σε μία σειρά μεταβολιτών με σημαντικά μειωμένη δραστηριότητα στους β₁- και β₂-αδρενεργικούς υποδοχείς. Τα μεταβολικά προφίλ στο πλάσμα μετά την από του στόματος χορήγηση της βιλαντερόλης 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.

Βιλαντερόλη

Η κάθαρση στο πλάσμα της βιλαντερόλης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν 108 λίτρα/ώρα. Μετά την από του στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης βιλαντερόλης, το ισοζύγιο μάζας έδειξε το 70% του ραδιοσημασμένου φαρμάκου στα ούρα και το 30% στα κόπρανα. Η κύρια αποβολή της βιλαντερόλης ήταν μέσω μεταβολισμού ακολουθούμενου από απέκκριση των μεταβολιτών στα ούρα και στα κόπρανα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της βιλαντερόλης 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 της βιλαντερόλης 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 τη βιλαντερόλη (C_{max} και AUC) μετά από χορήγηση του συνδυασμού umeclidinium/βιλαντερόλη με το umeclidinium σε δόση δύο φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη και τη βιλαντερόλη 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 τη βιλαντερόλη (C_{max} και AUC) μετά από χορήγηση του συνδυασμού umeclidinium/βιλαντερόλη με το umeclidinium σε δόση δύο φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη και τη βιλαντερόλη 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/βιλαντερόλη 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 τη βιλαντερόλη 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 τη βιλαντερόλη, ως μεμονωμένα συστατικά και σε συνδυασμό, τα ευρήματα ήταν εκείνα που συνήθως σχετίζονται με την κύρια φαρμακολογία είτε των ανταγωνιστών των μωσκαρινικών 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 umecclidinium 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 umecclidinium 55 μικρογραμμαρίων στον άνθρωπο, με βάση την AUC, αντίστοιχα.

Σε μελέτες γονοτοξικότητας, η βιλαντερόλη (ως alpha-phenylcinnamate) και το τριφαινυλο-οξικό οξύ δεν ήταν γονοτοξικά, γεγονός που υποδεικνύει ότι η βιλαντερόλη (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 η βιλαντερόλη 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 στη βιλαντερόλη 22 μικρογραμμαρίων στον άνθρωπο, με βάση την AUC, αντίστοιχα.

Τοξικότητα επί της αναπαραγωγής

Το umecclidinium δεν ήταν τερατογόνο σε αρουραίους ή σε κουνέλια. Σε μία προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη, η υποδόρια χορήγηση του umecclidinium 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 umecclidinium 55 μικρογραμμαρίων στον άνθρωπο, με βάση την AUC).

Η βιλαντερόλη δεν ήταν τερατογόνο σε αρουραίους. Σε μελέτες εισπνοών σε κουνέλια, η βιλαντερόλη 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 βιλαντερόλης 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.

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 silica gel. Ο δίσκος είναι σφραγισμένος με αφαιρούμενο κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου.

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.

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

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

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

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

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Ιανουάριος 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

19 Σεπτεμβρίου 2019

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